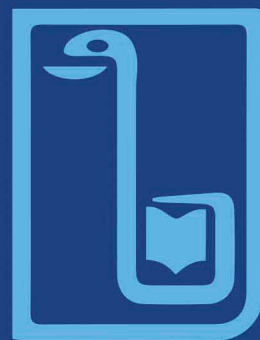


ISSN 2226-2008



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (194)/2025

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (194)



Видавничий дім  
«Гельветика»  
2025

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

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

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «А»  
(галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація»,  
228 «Педіатрія») згідно з наказом Міністерства освіти і науки України №1721 від 10.12.2024, (додаток 6)  
Включено до наукометричної бази Scopus з 25.11.2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)

Засновник – Одеський національний медичний університет.

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

### **Одеський медичний журнал**

**№ 3 (194) 2025**

Заснований у 1926 році, поновлений у 1997 році

#### **Головний редактор**

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

#### **Науковий редактор**

Професор П. Б. АНТОНЕНКО

#### **Відповідальні секретарі**

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

#### **Редакційна колегія**

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

#### **Редакційна рада**

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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,  
протокол № 10 від 26.06.2025 р.

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

**ISSN 2226-2008**

**DOI 10.32782/2226-2008-2025-3**

© Одеський національний медичний університет, 2025

*ISSN 2226-2008*

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

# **ODES'KIY MEDICNIJ ZURNAL**

**№ 3 (194)**



Publishing House  
“Helvetica”  
2025

Decisions of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine  
№ 37 from 11.01.2024. Protocol № 1 and № 1764 from 24.05.2024. Protocol № 16. Media ID: R30-02554.

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

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “A”  
(branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 “Pharmacy, industrial pharmacy”, 228 “Pediatrics”)  
according to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1721 dated 10.12.2024 (appendix 6).  
It is accepted for coverage in Scopus database since November, 25, 2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)

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

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

### **Odes’kij medicnij zurnal**

**№ 3 (194) 2025**

Founded in 1926, refounded in 1997

#### **Editor-in-chief**

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

#### **Science Editor**

Professor P. B. ANTONENKO

#### **Executive Secretary**

Associate Professor I. V. YURCHENKO, Associate Professor A. V. GREKOVA

#### **Editorial Board**

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

#### **Editorial Council**

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), A. Bortkiewicz – Nofer Institute of Occupational Medicine (Lodz, Poland), I. I. Guk – Medical University of Vienna (Austria), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), R. Huss – University Hospital Augsburg (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

Recommended for publication by the Odesa National Medical University Scientific Board  
June 26, 2025, protocol № 10.

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

**ISSN 2226-2008**

**DOI 10.32782/2226-2008-2025-3**

© The Odesa National Medical University, 2025

## ЗМІСТ

### ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

Yu. I. Poliukhovych, A. Ye. Demkovych CYTOKINE CHANGES IN PERIODONTITIS AND UNDER THE CONDITIONS OF USING DIFFERENT TYPES OF REMOVABLE PROSTHETIC BASES.....	9
O. L. Appelhans, O. O. Pakhomova, O. O. Protunkevych, M. F. Konovalov, O. B. Solomatin DISORDERS OF LIPID METABOLISM AND ACTIVITY OF ENZYMES OF KREBS CYCLE AND PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY IN THE MODELLING OF METABOLIC ACIDOSIS AND ALKALOSIS IN RATS.....	15

### КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

K. O. Yarova, Yu. O. Solodovnikova TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS IN THE MANIFESTATION OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSM RUPTURE AS A PREDICTOR OF THE PROBABILITY OF FATAL OUTCOME. A UNIVARIATE ANALYSIS.....	22
Ye. M. Denysov, G. G. Putyatin, Ye. V. Oprya EVALUATION OF MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA.....	28
I. V. Karol, O. O. Bilyayeva PROBIOTIC SANITATION OF THE ABDOMINAL CAVITY IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED PERITONITIS.....	33
L. A. Gai, M. M. Kurtova, Ye. V. Tarasov, O. V. Kovaliuk, I. H. Koltsova IMPACT OF ANTIBODIES TO CCD ON THE RESULTS OF SEROLOGICAL TESTING FOR FOOD ALLERGY.....	40
M. С. Матвєєнко, О. В. Мартиненко, О. В. Карафуліді, О. В. Волобуєва, О. М. Савво, С. О. Ткаченко ВПЛИВ ЗБРОЙНОГО КОНФЛІКТУ НА ЕВОЛЮЦІЮ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ І ЮНАКІВ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ ЗА ІНФОРМАЦІЙНОЮ ЕНТРОПІЄЮ.....	45
T. V. Chaban, N. V. Verba, V. M. Bocharov DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING TREATMENT AND METHOD OF THEIR CORRECTION.....	52
L. V. Smaglyuk, A. V. Liakhovska, V. I. Smaglyuk CHARACTERISTICS OF MAXILLOMANDIBULAR TRANSVERSAL DIMENSIONS IN DIFFERENT CLASSES OF MALOCCLUSION.....	56

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

P. B. Луценко, А. Л. Штробля, Е. М. Вашкеба-Бітлер, А. Г. Сидоренко, Ю. М. Гришко, О. А. Луценко ДОПОВНЕННЯ ДО ЛІКУВАННЯ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ: ІНТЕГРАЦІЯ ТРАДИЦІЙНИХ І НЕМЕДИКАМЕНТОЗНИХ ПІДХОДІВ.....	61
K. O. Vorotyntseva, V. V. Grubnik POTENTIAL OF TRANSANAL ENDOSCOPIC SURGERY IN THE MANAGEMENT OF EARLY RECTAL CANCER.....	67

### НОВІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ

O. V. Pavlenko, V. V. Pehnyo, R. G. Osnach LITERATURE REVIEW ON THE USE OF FRONTAL DEPROGRAMMERS OF THE MASTICATORY MUSCLES IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS AND METHODS FOR THEIR IMPROVEMENT.....	73
---	----

### ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

B. С. Коноплицький, В. Б. Гончарук, С. І. Ломинога, О. С. Гончарук, Ю. С. Коробко, В. В. Колісник ХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ МУКОВІСЦИДОЗУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ.....	79
--	----

## ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

- L. I. Kucherenko, V. G. Slobodanyk, O. V. Khromylova, B. S. Burlaka, I. V. Bushueva, L. E. Sarzhevskaya  
ON THE POSSIBILITY OF COMBINING DIMETHYLAMINOETHANOL  
WITH SODIUM SUCCINATE IN A SINGLE DOSAGE FORM.....86
- L. M. Mosula, Yu. V. Olishchuk  
SEARCH FOR COMPOUNDS WITH ANTITUMOUR ACTIVITY AMONG 5-ISATINYLIDENE-  
SUBSTITUTED RHODANINE DERIVATIVES  
WITH BENZOTHAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES.....92
- С. Ю. Штриголь, П. О. Чуйкова, Т. В. Горбач, І. О. Лебединець  
ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК,  
ОБМІН НАТРІЮ ТА КАЛІЮ ТА ОБ'ЄМ ПОЗАКЛІТИННОЇ РІДИНИ  
В ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ.....98

# CONTENTS

## THEORY AND EXPERIMENT

- Yu. I. Poliukhovych, A. Ye. Demkovych  
CYTOKINE CHANGES IN PERIODONTITIS AND UNDER THE CONDITIONS  
OF USING DIFFERENT TYPES OF REMOVABLE PROSTHETIC BASES.....9
- O. L. Appelhans, O. O. Pakhomova, O. O. Protunkevych, M. F. Konovalov, O. B. Solomatin  
DISORDERS OF LIPID METABOLISM AND ACTIVITY OF ENZYMES  
OF KREBS CYCLE AND PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY IN THE MODELLING  
OF METABOLIC ACIDOSIS AND ALKALOSIS IN RATS.....15

## CLINICAL PRACTICE

- K. O. Yarova, Yu. O. Solodovnikova  
TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS IN THE MANIFESTATION  
OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSM RUPTURE AS A PREDICTOR  
OF THE PROBABILITY OF FATAL OUTCOME. A UNIVARIATE ANALYSIS.....22
- Ye. M. Denysov, G. G. Putyatin, Ye. V. Oprya  
EVALUATION OF MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS  
WITH SCHIZOPHRENIA.....28
- I. V. Karol, O. O. Bilyayeva  
PROBIOTIC SANITATION OF THE ABDOMINAL CAVITY IN THE TREATMENT  
OF DISSEMINATED PERITONITIS.....33
- Л. А. Гай, М. М. Куртова, С. В. Тарасов, О. В. Ковалюк, І. Г. Кольцова  
IMPACT OF ANTIBODIES TO CCD ON THE RESULTS OF SEROLOGICAL TESTING  
FOR FOOD ALLERGY.....40
- M. S. Matvieienko, A. V. Martynenko, O. V. Karafulidi, O. V. Volobuieva, O.M. Savvo, S. O. Tkachenko  
IMPACT OF THE WAR CONFLICT ON THE EVOLUTION OF THE PREVALENCE  
OF INFECTIOUS DISEASES AMONG CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUTHS  
IN THE KHARKIV REGION ACCORDING TO INFORMATION ENTROPY.....45
- T. V. Chaban, N. V. Verba, V. M. Bocharov  
DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C  
DURING TREATMENT AND METHOD OF THEIR CORRECTION.....52
- L. V. Smaglyuk, A. V. Liakhovska, V. I. Smaglyuk  
CHARACTERISTICS OF MAXILLOMANDIBULAR TRANSVERSAL DIMENSIONS  
IN DIFFERENT CLASSES OF MALOCCLUSION.....56

## LITERATURE REVIEW

- R. V. Lutsenko, A. L. Shtroblia, E. M. Vashkeba-Bitler, A. G. Sidorenko, Yu. M. Hryshko, O. A. Lutsenko  
ADJUNCT TO THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS: INTEGRATION  
OF TRADITIONAL AND NON-PHARMACOLOGICAL APPROACHES.....61
- K. O. Vorotyntseva, V. V. Grubnik  
POTENTIAL OF TRANSANAL ENDOSCOPIC SURGERY IN THE MANAGEMENT  
OF EARLY RECTAL CANCER.....67

## NEW METHODS AND TECHNOLOGIES

- O. V. Pavlenko, V. V. Pehnyo, R. G. Osnach  
LITERATURE REVIEW ON THE USE OF FRONTAL DEPROGRAMMERS  
OF THE MASTICATORY MUSCLES IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR  
DISORDERS AND METHODS FOR THEIR IMPROVEMENT.....73

## A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

- V. S. Konopliutskyi, V. B. Honcharuk, S. I. Lomynoha, O. S. Honcharuk, Yu. Ye. Korobko, V. V. Kolisnyk  
SURGICAL COMPLICATIONS OF CYSTIC FIBROSIS IN PEDIATRIC PRACTICE.....79



## PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- L. I. Kucherenko, V. G. Slobodanyk, O. V. Khromylova, B. S. Burlaka, I. V. Bushueva, L. E. Sarzhevskaya  
ON THE POSSIBILITY OF COMBINING DIMETHYLAMINOETHANOL  
WITH SODIUM SUCCINATE IN A SINGLE DOSAGE FORM.....86
- L. M. Mosula, Yu. V. Olishchuk  
SEARCH FOR COMPOUNDS WITH ANTITUMOUR ACTIVITY AMONG 5-ISATINYLIDENE-  
SUBSTITUTED RHODANINE DERIVATIVES  
WITH BENZOTHAIAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES.....92
- S. Yu. Shtrygol', P. O. Chuykova, T. V. Horbach, I. O. Lebedynets  
EFFECT OF PARACETAMOL AND CELECOXIB ON RENAL FUNCTION, SODIUM  
AND POTASSIUM METABOLISM, AND EXTRACELLULAR FLUID VOLUME  
IN RATS UNDER ACUTE HEAT INJURY.....98

UDC 616.311.2/.314.17-002-022.7:612.017.2:612.017.1:616.314-77

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-3-1>

*Yu. I. Poliukhovych* <https://orcid.org/0009-0007-4726-9372>

*A. Ye. Demkovych* <https://orcid.org/0000-0001-9823-4283>

## CYTOKINE CHANGES IN PERIODONTITIS AND UNDER THE CONDITIONS OF USING DIFFERENT TYPES OF REMOVABLE PROSTHETIC BASES

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

UDC 616.311.2/.314.17-002-022.7:612.017.2:612.017.1:616.314-77

**Yu. I. Poliukhovych, A. Ye. Demkovych**

### CYTOKINE CHANGES IN PERIODONTITIS AND UNDER THE CONDITIONS OF USING DIFFERENT TYPES OF REMOVABLE PROSTHETIC BASES

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

The study of the mechanisms of the development of inflammatory processes in periodontal tissues remains relevant due to the high prevalence of this pathology, its unfavorable prognosis, as well as the limited effectiveness of treatment and prevention.

**The aim of the work** – to investigate changes in cytokine status in experimental bacterial-immune periodontitis and under the conditions of using acrylic and nylon prosthetic bases.

**Materials and methods.** Experimental bacterial-immune periodontitis in animals was induced by injecting a mixture of microorganisms suspended in egg protein into the periodontal tissue. By the 30<sup>th</sup> day, the blood serum was then collected for subsequent analysis, and the levels of interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10) were determined using the solid-phase enzyme immunoassay method.

**Results and discussion.** Modelled bacterial-immune inflammation on the 30<sup>th</sup> day of the study, which was characterized by the most pronounced clinical manifestations of periodontitis, there was a reactive increase in the level of pro-inflammatory cytokines in the blood serum and a decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine. Fixation of prosthetic bases made of different types of plastics under conditions of experimental periodontitis contributed to an increase of the inflammatory process in the periodontium. This was manifested by an increase in the level of pro-inflammatory cytokines, as well as a decrease in the concentration of anti-inflammatory interleukin-10 in blood serum.

**Conclusion.** An increase of IL-1 $\beta$  and IL-6 and a decrease of IL-10 when using acrylic bases, in comparison with nylon, indicates a smaller negative impact of nylon plastic on the development and course of inflammation in periodontal tissues.

**Keywords:** periodontitis, removable prosthetics, base of prosthesis, cytokines, immune system.

УДК 616.311.2/.314.17-002-022.7:612.017.2:612.017.1:616.314-77

**Ю. І. Полухович, А. Є. Демкович**

### ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ПРИ ПАРОДОНТИТІ ТА ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ ТИПІВ БАЗИСІВ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗНИХ КОНСТРУКЦІЙ

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

Стаття присвячена вивченню особливостей прозапальних і протизапальних цитокінів під час розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту у білих щурів. Для цього були проведені дослідження рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 у сироватці крові на 30-ту добу експерименту, в процесі запалення в тканинах пародонта, й за використання різних типів базисів знімних протезів. Отримані дані дозволяють передбачити перебіг бактеріально-імунного пародонтиту й оцінити вплив знімних ортопедичних конструкцій на розвиток запального процесу. Збільшення вмісту ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 та зменшення вмісту ІЛ-10 у сироватці крові у разі використання акрилових базисів, порівняно з нейлоновими, свідчить про менший негативний вплив нейлонової пластмаси на розвиток і перебіг запальних процесів у пародонтальних тканинах.

**Ключові слова:** пародонтит, знімне протезування, базис протезу, цитокіни, імунна система.

#### Introduction

The study of the mechanisms of the development of inflammatory processes in periodontal tissues remains relevant due to the high prevalence of this pathology, its unfavorable prognosis, as well as the limited effectiveness

of treatment and prevention [1]. The study of changes in immune processes and regulation of cytokine status when using full or partial removable dentures in periodontitis can help identify important links that lead to damage to the structures of the periodontal complex and the formation of inflammation of varying intensity and duration [2; 3]. Currently, it is recognized that the key role in the immune response is played by the innate immune system, which is not only a means of anti-infective protection, but also a universal effector that responds to signals about the

© Yu. I. Poliukhovych, A. Ye. Demkovych, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



disturbance of the internal balance of the body and is a determining factor in the development of immune and inflammatory reactions [4].

Cytokines play a key role in the development and maintenance of the inflammatory process. Thanks to pro-inflammatory cytokines and chemokines, intact monocytes, granulocytes and lymphocytes are attracted to the site of inflammation [5]. The cytokine network is a complex self-regulating mechanism in which the activity of some components is controlled and balanced by others [6]. Some cytokines have effector properties capable of causing destructive changes in tissues [7]. It is known that any imbalance in the cytokine network, caused by various factors, can complicate the course of the disease, change its character, and introduce new features into its pathogenesis [8]. Prognostically significant cytokines have been determined, the levels of which allow predicting the course of bacterial-immune periodontitis and assessing the impact of removable prosthetics on the inflammatory process in the tissues of the periodontal complex [9].

To date, the cytokine system includes more than 300 polypeptide substances. The best studied cytokines of the immune system, which are secreted during the implementation of mechanisms of general and local immunity, showing activity even at very low concentrations. These molecules can be considered as mediators of inflammatory reactions, which also perform endocrine, paracrine and autocrine regulatory functions [10].

Interleukins are of greatest clinical and immunological interest. According to their mechanism of action, these polypeptides can be conditionally divided into several groups: inflammatory (inducing an inflammatory response), anti-inflammatory (limiting the development of an inflammatory response), and regulators that have their own effector functions, such as cytotoxic and antiviral effects [11].

**The aim of the work** – to investigate changes in cytokine status in experimental bacterial-immune periodontitis and under the conditions of using acrylic and nylon prosthetic bases.

### **Material and methods**

The study was carried out on clinically healthy white rats weighing 150–200 g, kept under vivarium conditions in compliance with sanitary standards and Good Laboratory Practice (GLP). All procedures adhered to the guidelines of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986), as well as the “General Ethical Principles of Animal Experimentation” (Kyiv, 2001).

The experimental animals were randomly selected and divided into four groups: Group I consisted of intact control animals ( $n = 10$ ); Group II included animals with experimental periodontitis on the 30<sup>th</sup> day of the study ( $n = 8$ ); Group III included animals with experimental periodontitis on the 30<sup>th</sup> day of the study and with acrylic bases ( $n = 8$ ); Group IV included animals with experimental periodontitis on the 30<sup>th</sup> day of the study and with nylon bases ( $n = 8$ ).

Dental prostheses were made according to established methods: acrylic bases by thermal polymerization from

polymethacrylate material “Villacryl H Plus” (Zhermack, Poland) [12], and nylon bases – from thermoplastic material “Vertex ThermoSens” (Vertex, Netherlands) by pressing method under pressure [13]. Orthopedic structures were designed so as not to cover the occlusal surfaces of the teeth and were simultaneously fixed on both central incisors of the lower jaw.

Experimental bacterial-immune periodontitis in the test animals was induced by injecting a mixture of microorganisms suspended in egg protein into the periodontal tissue. To boost the immune response, a simultaneous injection of complete Freund’s adjuvant was administered into the rat’s paw. This procedure was repeated on the 14<sup>th</sup> day of the experiment to reinforce the efficiency of inducing and chronicling periodontitis of bacterial-immune origin [14]. By the 30<sup>th</sup> day, the experimental animals were euthanized via exsanguination under thiopental anesthesia. Blood serum was then collected for subsequent analysis, and the levels of interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10) were determined using the solid-phase enzyme immunoassay method, employing a RayBio Rat Cytokine Antibody Array reagent kit (RayBiotech, Norcross, USA). The concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-10 were expressed in ng/l.

The Commission on Bioethics of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University confirmed that no violations of moral and ethical standards were found during the research (Protocol No. 76 dated January 15, 2024).

The results were analyzed using non-parametric statistical methods in the STATISTICA 10.0 software (StatSoft, USA). The significance of the differences between independent quantitative variables with a normal distribution was assessed using the Mann-Whitney U test [15].

### **Results and discussion**

As a result of the research, it was established that the formation of the inflammatory process in the periodontal complex, which included the period from the 1<sup>st</sup> to the 30<sup>th</sup> day of experimental observation, was accompanied by a significant increase in blood serum (1.96 folds;  $p < 0.001$ ) of interleukin-1 $\beta$  relative to the intact group of rats (Table 1).

In studies using acrylic bases of removable prostheses in experimental periodontitis on the 30<sup>th</sup> day, there was also an increase in the content of interleukin-1 $\beta$  in blood serum compared to the intact group of animals – 3.39 folds ( $p < 0.001$ ). It is worth noting that when compared with a group of rats with bacterial-immune periodontitis in the same period without prosthetics, it was established that the above indicators increased 1.73 folds ( $p < 0.001$ ), this indicates that their use contributed to the increase of inflammatory process in periodontal tissues (Fig. 1).

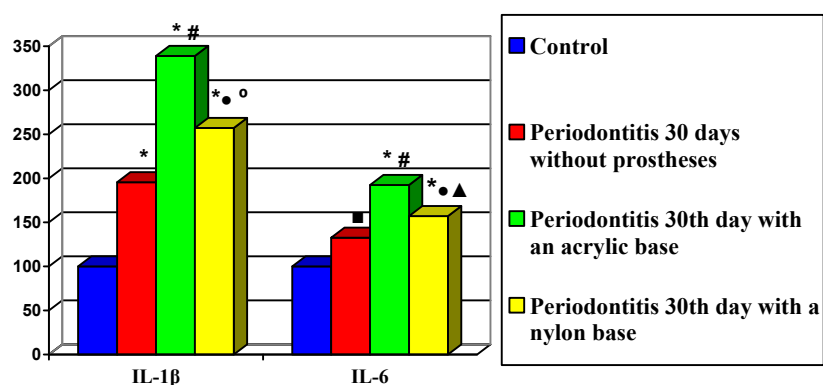
Fixation of the bases of prostheses made of nylon plastic in the experiment led to an increase in pro-inflammatory IL-1 $\beta$  in the blood serum of animals 2.57 folds ( $p < 0.001$ ), compared to the group of control rats. Compared to animals with bacterial-immune inflammation of the periodontium on the 30<sup>th</sup> day of the experiment without prosthetics, the studied indicator was 1.32 folds higher ( $p < 0.01$ ). It should be noted that the level of this interleukin in the serum was 1.32 folds lower ( $p < 0.01$ ) compared to the group of animals with acrylic prosthetic bases.

Table 1

**Changes in cytokine indicators in blood serum of white rats with bacterial-immune periodontitis and under the condition of fixation of prosthetic bases ( $M \pm m$ )**

Research conditions and indicators		Study duration (days)	Number of rats	IL-1 $\beta$ , ng/l	IL-6, ng/l	IL-10, ng/l
Control (intact) group		–	10	6.63 $\pm$ 0.47	10.81 $\pm$ 0.63	20.93 $\pm$ 0.64
Animals with experimental bacterial-immune periodontitis	No prosthetics	30	8	12.97 $\pm$ 0.51 $p_1 < 0.001$	14.34 $\pm$ 0.58 $p_1 < 0.01$	12.52 $\pm$ 0.43 $p_1 < 0.001$
	Acrylic base	30	8	22.47 $\pm$ 0.69 $p_1 < 0.001$ ; $p_2 < 0.001$	20.80 $\pm$ 0.62 $p_1 < 0.001$ ; $p_2 < 0.001$	6.67 $\pm$ 0.28 $p_1 < 0.001$ ; $p_2 < 0.001$
	Nylon base	30	8	17.05 $\pm$ 0.80 $p_1 < 0.001$ ; $p_2 < 0.01$ ; $p_3 < 0.01$	16.99 $\pm$ 0.31 $p_1 < 0.001$ ; $p_2 < 0.01$ ; $p_3 < 0.001$	9.64 $\pm$ 0.50 $p_1 < 0.001$ ; $p_2 < 0.01$ ; $p_3 < 0.01$

Note.  $p_1$  – statistical significance of differences with an intact group of animals;  $p_2$  – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics;  $p_3$  – statistical significance of differences with a group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day with acrylic bases.



**Fig. 1. Changes in the content of pro-inflammatory cytokines in the blood of animals under the conditions of the development of bacterial-immune periodontitis and the use of prosthetic bases (in % of control)**

Note. \* – statistical significance of differences with the intact group of animals ( $p < 0.001$ ); # – statistical significance of differences with the intact group of animals ( $p < 0.01$ ); • – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics ( $p < 0.001$ ); ° – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without using bases ( $p < 0.01$ ); ▲ – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day using acrylic bases ( $p < 0.001$ ).

Analyzing changes in the content of IL-6 in blood serum, it should be noted that its level also increased significantly in the experimental group on the 30<sup>th</sup> day of the development of inflammation in periodontal tissues – 1.33 folds ( $p < 0.01$ ) against the control (Table 1).

In the study of interleukin-6 after the use of an acrylic base in the condition of bacterial-immune periodontitis, an increase in its level was established in comparison with the control group and animals with an inflammatory process on the 30<sup>th</sup> day of the experiment: 1.92 folds ( $p < 0.001$ ) and 1.45 folds ( $p < 0.001$ ), respectively.

A similar tendency to increase the level of IL-6 was recorded in the blood serum of rats with nylon bases of removable prostheses and periodontitis. The concentration of this cytokine exceeded the control values 1.57 folds ( $p < 0.001$ ). Compared to data on the 30<sup>th</sup> day without prostheses, the level of interleukin-6 was 1.19 folds higher ( $p < 0.01$ ).

It should also be noted that the results of the study showed that the level of IL-6 in the experimental group

with periodontitis and prosthetics with nylon bases was significantly lower 1.22 folds ( $p < 0.001$ ) compared to the group with inflammation and acrylic structures (Fig. 1).

As for changes in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10, its concentration in the blood serum of animals under the conditions of the simulated inflammatory process changed in the opposite direction. It should be noted that this indicator on the 30<sup>th</sup> day was reliably lower than the data of the intact group of rats 1.67 folds ( $p < 0.001$ ) (Table 1), which is evidence of the active development and course of the inflammatory process in the periodontal tissues during this period.

Analyzing the obtained indicators of anti-inflammatory interleukin, it is necessary to pay attention to its decrease under the condition of prosthetics with acrylic bases in periodontitis in the experiment. IL-10 content in blood serum was 3.14 folds lower than that of intact animals ( $p < 0.001$ ), and 1.88 folds ( $p < 0.001$ ) of the group with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day.

The anti-inflammatory interleukin-10 content also decreased in animals with used nylon bases of prostheses. The influence of this type of plastic on the course and development of inflammation in this model of the pathological process is confirmed by a decrease in the level of IL-10 in blood serum (2.17 folds;  $p<0.001$ ), compared to the control group.

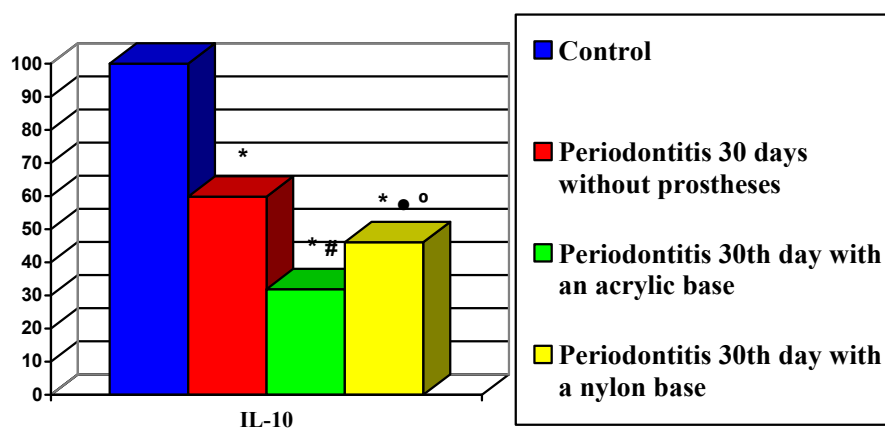
It should be noted that during the fixation of nylon prostheses, during the development of this inflammatory process, there was a 1.30-fold decrease in anti-inflammatory cytokine indicators ( $p<0.01$ ), compared to such data of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day of the experiment, with no prosthetics, which indicates an increase in the manifestations of the inflammatory process in the periodontal tissues. When comparing the indicators of anti-inflammatory interleukin against the background of prosthetics with different types of bases of removable structures, it should be noted that the level of interleukin-10 was significantly higher under the condition of using nylon plastic, namely 1.45 folds ( $p<0.01$ ) compared to the data in rats with acrylic bases (Fig. 2).

A decrease in the level of anti-inflammatory cytokines and an increase in the level of pro-inflammatory cyto-

kines in the blood serum of experimental animals led to an imbalance in their ratio (IL-1 $\beta$  / IL-10). Comparison of this ratio showed that it was 3.28 folds higher ( $p<0.001$ ) in rats with simulated experimental bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day, compared to the control group (Table 2).

As a result of changes in the number of pro- and anti-inflammatory interleukins in the blood serum of animals against the background of the use of acrylic bases in simulated inflammation in the periodontium, there was a significant shift in their ratio (IL-1 $\beta$  / IL-10). Statistical processing of the results showed that this ratio was significantly higher (10.63 folds;  $p<0.001$ ) compared to control animals (Fig. 3). The experimental study also showed that when acrylic structures were fixed, the ratio of pro- and anti-inflammatory interleukins significantly increased, compared to the group of animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day of the experiment (3.2 folds;  $p<0.001$ ).

Enzyme immunoassays also revealed a significant difference between IL-1 $\beta$  / IL-10 ratios in animals with nylon prostheses compared to animals with acrylic prostheses. When using nylon plastic, this indicator was 1.91 folds lower ( $p<0.001$ ).



**Fig. 2. Changes in the content of interleukin-10 in the blood of animals under the conditions of the development of bacterial-immune periodontitis and the use of prosthetic bases (in % of control)**

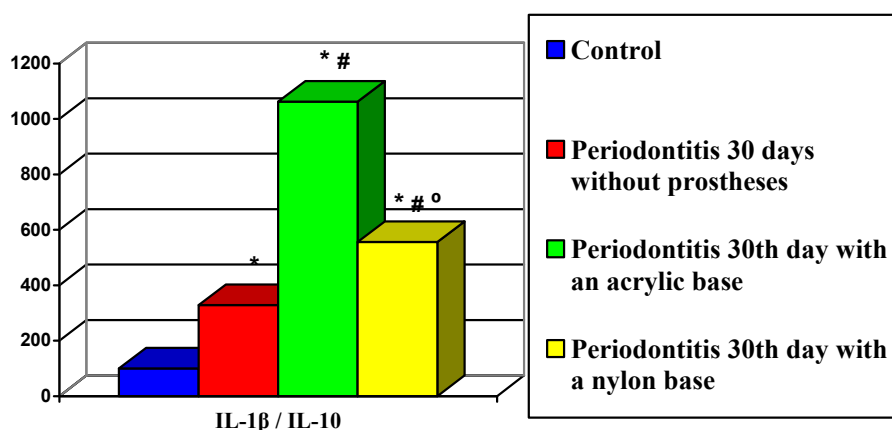
Note. \* – statistical significance of differences with the intact group of animals ( $p<0.001$ ); # – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without using bases ( $p<0.001$ ); • – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without using bases ( $p<0.01$ ); ° – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day using acrylic bases ( $p<0.01$ ).

Table 2

**Changes in the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood of experimental animals with experimental bacterial-immune periodontitis and under the condition of fixation of prosthetic bases ( $M\pm m$ )**

Research conditions and indicators		Study duration (days)	Number of rats	IL-1 $\beta$ / IL-10
Control (intact) group		–	10	0.32 $\pm$ 0.02
Animals with experimental bacterial-immune periodontitis	No prosthetics	30	8	1.05 $\pm$ 0.06 $p_1<0.001$
	Acrylic base	30	8	3.40 $\pm$ 0.16 $p_1<0.001$ ; $p_2<0.001$
	Nylon base	30	8	1.78 $\pm$ 0.06 $p_1<0.001$ ; $p_2<0.001$ ; $p_3<0.001$

Note.  $p_1$  – statistical significance of differences with an intact group of animals;  $p_2$  – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics;  $p_3$  – statistical significance of differences with a group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day with acrylic bases.



**Fig. 3. Changes in the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins in the blood of animals under the conditions of the development of bacterial-immune periodontitis and the use of prosthetic bases (in % of control)**

Note. \* – statistical significance of differences with the intact group of animals ( $p < 0.001$ ); # – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without using bases ( $p < 0.001$ ); ° – statistical significance of differences with the group of animals with bacterial-immune periodontitis on the 30<sup>th</sup> day using acrylic bases ( $p < 0.001$ ).

Our research showed that in white rats with experimental bacterial-immune periodontitis, the content of pro-inflammatory cytokines of the first line, such as IL-1 $\beta$  and IL-6, in the blood serum increased significantly compared to intact animals. Interleukin-1 $\beta$  is a proinflammatory cytokine that activates T cells, NK cells, and NKT cells, and stimulates cytokine production by T cells [16]. IL-6 is a pro-inflammatory cytokine that plays an important role in regulating the immune response and inflammatory responses. An increase in their concentration indicates an active reaction of the body to inflammation, which is a consequence of acute and chronic inflammatory processes, in turn; an increase in the level of IL-6 in blood serum also indicates an increased activity of nonspecific defense mechanisms of the body and indicates an activation of the inflammatory process [17].

In the pathogenesis of periodontitis and bone resorption, a significant role is played by the increased secretion of anti-inflammatory IL-10, which prevents the formation of an effective inflammatory reaction, which is a necessary condition for the elimination of pathogens [18]. This can lead to clinical manifestations of periodontitis with mild symptoms, although at the same time serious destructive processes in the periodontal complex are observed [19]. IL-10, being an anti-inflammatory cytokine, plays a key role as an endogenous regulator of immune and inflammatory responses. It has the reverse ability to suppress the activation and functions of T-cells, NK-cells, macrophages, as well as to reduce the production of pro-inflammatory cytokines by these cells [20].

The analysis of the obtained data also indicates that the gradual increase in the IL-1 $\beta$  / IL-10 ratio, which is characteristic of the increase of the inflammatory reaction in periodontal tissues and the activation of the inflammatory reaction in the body of experimental animals against the background of the use of different

types of base plastics and an imbalance in the cytokinegenesis system.

An increase in the content of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and IL-6) and a decrease in the content of anti-inflammatory IL-10 in blood serum when using acrylic bases of removable orthopedic structures, in comparison with nylon prostheses, indicates a smaller negative impact of nylon plastic on the development and course of inflammatory processes in periodontal tissues.

### Conclusions

1. On the 30<sup>th</sup> day of the study, simulated bacterial-immune inflammation in the periodontal complex was characterized by the most pronounced clinical manifestations of periodontitis; there was a reactive increase in the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6) in the blood serum and a decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine – IL-10.

2. Fixation of prosthetic bases made of different types of plastics under conditions of experimental bacterial-immune periodontitis contributed to an increase in the inflammatory process in the periodontal tissues. This was manifested by an increase in the level of pro-inflammatory cytokines, as well as a decrease in the concentration of anti-inflammatory interleukin-10 in blood serum.

3. In experimental animals with experimental inflammation in periodontitis and prosthetic acrylic bases of removable structures, a significant growth in the production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6) against the background of a decrease in the formation of anti-inflammatory IL-10 was found, compared to the indicators obtained in the group of animals with inflammation and nylon prostheses, which is characteristic of the more unfavorable effect of acrylic plastics on the key mechanisms of the development of the inflammatory process in the periodontium.



**Formatting of funding sources**

This research did not receive dedicated funding from public, commercial, or nonprofit organizations.

**Declaration of Competing Interest**

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships

that could have appeared to influence the work reported in this paper.

**Ethical statement**

All authors declare that ethical approval is not required for this review study.

**BIBLIOGRAPHY**

1. Bandrivsky Y, Bandrivska O, Bandrivska N, Bedenyuk O, Kuchyrka L, Zmarko I. Medication correction of the main clinical symptoms of generalized periodontitis in patients with different blood groups. *Pharmacia*. 2023; 70(3): 499–507. doi: 10.3897/pharmacia.70.e102850.
2. Hasiuk P, Kindiy D, Vorobets A, Kindiy V, Demkovych A, Odzhubeiska O. Analysis of the advisability of using different types of base plastics by studying the needs of the population in removable prosthesis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022; 75(12): 3055–3059. doi: 10.36740/WLek202212128.
3. Hasiuk P, Kindiy D, Radchuk V, Kindiy V, Demkovych A, Yarkoviy V. Biological compatibility of metal structures of dentures made from multiple melted alloys. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2022; 50(296): 114–117. Available from: [http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/18107/1/Biological\\_compatibility\\_of\\_metal\\_structures.pdf](http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/18107/1/Biological_compatibility_of_metal_structures.pdf).
4. Plemmenos G, Evangelidou E, Polizogopoulos N, Chalazias A, Deligianni M, Piperi C. Central regulatory role of cytokines in periodontitis and targeting options. *Curr Med Chem*. 2021; 28(15): 3032–3058. doi: 10.2174/0929867327666200824112732.
5. Basista AS, Batig VM. Peculiarities of cytokine status and inflammatory activity in patients with chronic generalized periodontitis accompanying with chronic tonsillitis. *Actual Dentistry*. 2022; 3–4: 10–14. (In Ukrainian). doi: 10.33295/1992-576X-2022-3-10.
6. Duzhyi ID, Sytnik OL, Pak VYa. Polymorphism of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines genes in patients with an acute pancreatitis in the Northern–Eastern region of Ukraine. *Klinichna khirurgiia*. 2022; 89(11–12): 10–13. (In Ukrainian). doi: 10.26779/2522-1396.2022.11-12.10.
7. Adamiv SS, Dienga AE, Verbitska TH, et al. Influence of allelic variants of pro-inflammatory IL1B, IL17, TNF and anti-inflammatory IL10 cytokine genes on the severity of gingivitis in children undergoing orthodontic treatment. *World of Medicine and Biology*. 2023; 1(83): 11–14. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-11-14.
8. Droniak MM., Shevchuk IM, Snizhko SS, Sadovyi IYa, Fedorkiv NB, Kuzenko RT. The values of indices of non-specific resistance and cytokine regulation for early diagnosis of secondary peritonitis *Medicni perspektivi*. 2023; 28(3): 61–67. (In Ukrainian). doi: 10.26641/2307-0404.2023.3.288963.
9. Lysokon Y, Bandrivsky YL, Luchynskyi MA. Analysis of the results of treatment of destructive forms of apical periodontitis with osteotropic drugs in a short term. *Wiadomosci lekarskie*. 2022; 75(1): 228–231. doi: 10.36740/WLek202201214.
10. Zaiats LM, Fedorchenko YuV. Features of cytokine profile of blood in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Art of Medicine*. 2022; 4: 53–57. (In Ukrainian). doi: 10.21802/artm.2022.4.24.53.
11. Bereznikov VI, Korzh AN, Pavlov SB, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Pyvovar NM. Cytokines as mediators of the immune system and their role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia. *World of Medicine and Biology*. 2021; 3(77): 33–37. (In Ukrainian). doi: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-33-37.
12. Kostić M, Igić M, Gligorijević N, Nikolić V, Stošić N, Nikolić L. The use of acrylate polymers in dentistry. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(21): 4511. doi: 10.3390/polym14214511.
13. Le Bars P, Bandiaki ON, Le Guéhennec L, Clouet R, Kouadio AA. Different polymers for the base of removable dentures? Part I: a narrative review of mechanical and physical properties. *Polymers (Basel)*. 2023; 15(17): 3495. doi: 10.3390/polym15173495.
14. Demkovych A. Endogenous intoxication in development of experimental periodontitis of bacterial-immune genesis. *Folia Medica*. 2023; 65(1): 149–154. doi: 10.3897/folmed.65.e71970.
15. Zhu X. Sample size calculation for Mann-Whitney U test with five methods. *International Journal of Clinical Trials*. 2021; 8(3): 184–195. doi: 10.18203/2349-3259.ijct20212840.
16. Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine storm syndrome. *Annu Rev. Med.* 2023; 74: 321–337. doi: 10.1146/annurev-med-042921-112837.
17. Lutsyk AP, Shorikova DV. Diagnostic value of interleukin-6 and d-dimer in inflammatory bowel diseases. *Art of Medicine*. 2021; 2: 92–96. (In Ukrainian). doi: 10.21802/artm.2021.2.18.92.
18. Demkovych A, Kalashnikov D, Hasiuk P, Zubchenko S, Vorobets A. The influence of microbiota on the development and course of inflammatory diseases of periodontal tissues. *Frontiers in Oral Health*. 2023; 4: 1237448. doi: <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1237448>.
19. Maheshwari S, Grover V, Gupta J, Kumar N, Jain A. Effect of non-surgical periodontal therapy on the serum and crevicular fluid interleukin-10 levels in chronic periodontitis – A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci. (Qassim)*. 2021; 15(6): 34–46. PMID: 34912186; PMCID: PMC8589830.
20. Saxton RA, Tsutsumi N, Su LL, Abhiraman GC et al. Structure-based decoupling of the pro- and anti-inflammatory functions of interleukin-10. *Science*. 2021; 371(6535): 8433. doi: 10.1126/science.abc8433.

Надійшла до редакції 28.08.2024 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [demkovushae@tdmu.edu.ua](mailto:demkovushae@tdmu.edu.ua)

UDC 616.152.112/118-092.9:612.396.14:612.392.6:661.521

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-3-2>

*O. L. Appelhans*<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2344-6502>  
*O. O. Pakhomova*<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0008-9796-9331>  
*O. O. Protunkevych*<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9909-8778>  
*M. F. Konovalov*<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0003-6298-6098>  
*O. B. Solomatin*<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4837-7520>

## DISORDERS OF LIPID METABOLISM AND ACTIVITY OF ENZYMES OF KREBS CYCLE AND PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY IN THE MODELLING OF METABOLIC ACIDOSIS AND ALKALOSIS IN RATS

<sup>1</sup> Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine<sup>2</sup> Odessa Polytechnic National University, Odesa, Ukraine

UDC 616.152.112/118-092.9:612.396.14:612.392.6:661.521

*O. L. Appelhans*<sup>1</sup>, *E. O. Pakhomova*<sup>1</sup>, *O. O. Protunkevych*<sup>2</sup>, *N. F. Konovalov*<sup>1</sup>, *A. B. Solomatin*<sup>1</sup>  
 DISORDERS OF LIPID METABOLISM AND ACTIVITY OF ENZYMES OF KREBS CYCLE AND PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY IN THE MODELLING OF METABOLIC ACIDOSIS AND ALKALOSIS IN RATS

<sup>1</sup> Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine<sup>2</sup> Odessa Polytechnic National University, Odesa, Ukraine

**The aim** was to investigate changes in the orientation of cholesterol metabolism and the spectrum of lipids, as well as the activity of key enzymes of the Krebs cycle and the pentose phosphate pathway, regulators of the NADPH/NADP<sup>+</sup> ratio, in tissues of rats with disturbances of acid-base state – metabolic acidosis and alkalosis modelled with the aim of unbalanced nutrition: high-protein and carbohydrate (sucrose) diets.

**Materials and methods.** Metabolic acidosis and alkalosis were modelled in rats sticking to diets with excessive ammonium chloride and sucrose. Acid-base balance and lipoprotein cholesterol content were studied in rat blood using conventional methods, then the animals were decapitated, and lipid content and enzyme activity (NADP-dependent IDH and MDH, G6PD and lipase) were determined in liver tissue, cardiac and thigh muscles using TLC.

**Results and discussion.** The development of metabolic acidosis and alkalosis under the influence of diets with excessive ammonium chloride and sucrose was noted. The diet with ammonium chloride promoted lipolysis, activation of lipase, accumulation of under oxidised FFA and cholesterol, decreased the activity of NADP-dependent IDH in all tissues observed and the activity of NADP-dependent MDH in the tissues of the thigh and cardiac muscles of rats, and increased the activity of G6PD in the liver. The sucrose diet increased lipogenesis, cholesterol biosynthesis, and accumulation of FFA in the tissues of the heart and liver, and activated NADP-dependent MDH and IDH in all tissues observed of rats.

**Keywords:** diet with ammonium chloride and sucrose, acid-base disorders, lipids, G6PD, NADP-dependent IDH and MDH, lipase.

УДК 616.152.112/118-092.9:612.396.14:612.392.6:661.521

*О. Л. Аппельханс*<sup>1</sup>, *О. О. Пахомова*<sup>1</sup>, *О. О. Протункевич*<sup>2</sup>, *М. Ф. Коновалов*<sup>1</sup>, *О. Б. Соломатин*<sup>1</sup>  
 ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ЛІПІДІВ ТА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ ЦИКЛУ КРЕБСУ І ПЕНТОЗО-ФОСФАТНОГО ШЛЯХУ У РАЗІ МОДЕЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО АЦИДОЗУ І АЛКАЛОЗУ У ЩУРІВ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна<sup>2</sup> Національний університет «Одеська політехніка», м. Одеса, Україна

**Мета** – дослідити ліпідний обмін, а також активність Г6ФД, НАДФ-залежних ІЦДГ та МДГ у тканинах щурів у разі моделювання метаболічного ацидозу та алкалозу за допомогою дієт з хлористим амонієм та сахарозою. обидві дієти підвищують вміст холестерину і порушують обмін ліпідів. Встановлено стан метаболічного ацидозу при впливі дієти з хлористим амонієм, активацію ліполізу та накопичення ВЖК, зниження активності НАДФ-ІЦДГ у всіх досліджених тканинах і НАДФ-МДГ у стегновому та серцевому м'язах та активацію Г6ФД у печінки. У разі розвитку метаболічного алкалозу під впливом сахарозного раціону активується ліпогенез та біосинтез ВЖК у тканинах серця та печінки та НАДФ-МДГ і НАДФ-ІЦДГ у всіх тканинах щурів.

**Ключові слова:** дієти з хлоридом амонію та сахарозою, зміни КОС, ліпіди, Г6ФД, НАДФ-залежні ІЦДГ та МДГ.

### Introduction

Nutritional factors, in particular, excessive consumption of animal proteins, fats and sugar, occupy a leading position among the causes of stress reactions [1]. The basis of integrative regulation and protection of the body, which

ensures the formation of adaptive responses, are physiological and biochemical processes, the implementation of which is carried out in close interaction of a number of systems associated with the acid-base homeostasis of the body [1; 2]. Under conditions of stress and more intensive work of physiological, immunological and biochemical mechanisms, compensatory consumption of the main classes of organic compounds in the body occurs.

The analysis of the peculiarities of various aspects of metabolism in humans and animals and the acid-base state

© O. L. Appelhans, O. O. Pakhomova, et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





allows us to draw conclusions about interrelated changes in biochemical metabolism and acid-base state [1; 2]. In the experiment, diets containing an excess of animal fats and proteins result in metabolic acidosis [2; 3], accompanied by electrolyte imbalance and deficiency of  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{K}^{+}$  ions, increased secretion of glucocorticoids and catecholamines, and, accordingly, a decrease in insulin, which indicates a diabetogenic situation in the body [3]. In a sucrose diet, an alternative state of the acid-base state and metabolism is observed, with glucose oxidation activated and insulin secretion, fatty acid biosynthesis, and lipid peroxidation increased [3; 4].

Cholesterol is contained in the body in very large quantities – 150 g – and is a necessary structural component of membranes, with a molar ratio of phospholipids/cholesterol in tissues of 1.0. The body receives cholesterol both from food and is synthesised *de novo* from acetyl-CoA. Cholesterol biosynthesis is one of the longest metabolic pathways and occurs in three main stages: formation of mevalonate, squalene and cholesterol itself. The first irreversible reaction that occurs with a significant loss of free energy – NADPH and is an important regulatory step in the cholesterol biosynthesis chain is the reduction of HMG-CoA to mevalonate [5].

There is a correlation between unbalanced diet and hypercholesterolaemia. Adaptive changes in the body under the influence of a high fat load, including beef lard and cholesterol (19 and 2% of the total diet, respectively), are accompanied by increased immune and redox processes, activation of the inflammatory response, increased triglycerides, LDL in the blood, activation of lipid peroxidation, etc. [6]. Thus, an unbalanced diet leads to disorders in lipid and cholesterol metabolism, but the mechanisms of these disorders with simultaneous changes in the acid-base state deserve further study.

**The aim of the study was** to investigate changes in cholesterol metabolism and lipid spectrum, as well as the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADP-dependent malate dehydrogenase, NADP-dependent isocitrate dehydrogenase, in rat tissues under acid-base disorders – metabolic acidosis and alkalosis, which were modelled by unbalanced diet: high-protein and carbohydrate (sucrose) diets.

#### Materials and methods of the study

White Wistar rats of at least 30 days of age (body weight – 100–130 g) were used in the experiment for 60 days. Three groups of animals were separated: a control group, which was kept on a standard vivarium diet, and two experimental groups, which received diets with excessive ammonium chloride and sucrose. Metabolic acidosis was modelled by keeping white rats on a diet with an excess of ammonium chloride at the rate of 4 mg/g body weight [2]. Metabolic alkalosis was determined in the blood of rats when the experimental animals were kept on a diet with an excess of sucrose according to S.A. Nikitin and M.T. Bugaeva [4]. At the end of the experiment, blood was taken to study the acid-base balance and determine the content of lipoprotein cholesterol by conventional methods, animals were decapitated and tissues were taken for biochemical studies: heart and thigh muscle, liver. The

acid-base status was determined in the blood of animals taken under vaseline oil using a microanalyser from Radelkis (Hungary). Indicators of acid-base balance were determined by nomograms.

In the tissue homogenates taken for the study, the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase [7], NADP-dependent malate dehydrogenase and NADP-dependent isocitrate dehydrogenase [8], and lipase activity [9] were determined spectrophotometrically by the rate of decrease or increase in the corresponding coefficients.

The lipid spectrum of tissues was analysed by thin-layer chromatography (TLC) on 10×5 plates (Silufol, Czech Republic) [10]. Lipids were extracted from 1.0 cm<sup>3</sup> of tissue homogenate, with the addition of 2.5 cm<sup>3</sup> of ethanol and 5.0 cm<sup>3</sup> of hexane, after shaking, the hexane layer was removed to another tube and the hexane was evaporated. The dry residue was dissolved in 0.1 cm<sup>3</sup> chloroform and applied to 10.0 µl chromatography plates according to the scheme. Lipid fractionation was carried out in the system “hexane: diethyl ether: ice-cold acetic acid” (35:15:2) by double elution. The plates were sprayed with a 5% alcohol solution of phosphorus-molybdenum acid, then placed at 100–200 °C for 5–7 min with the appearance of dark blue lipid spots on a green-yellow background [10]. The obtained chromatograms were scanned on a densitometer and the content was calculated using a computer program in comparison with the corresponding witnesses. The experimental material was processed using Microsoft Excel statistical software packages.

All studies were carried out within the framework of research work, state registration number 0116U008927, 2017–2019; the work was performed at the Department of Human Anatomy of ONMedU in compliance with the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes” of 18.03.1986, as amended on 02.12.2005; “General Ethical Principles for Experiments on Animals”, adopted by the 5th National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013).

#### Research results and their discussion

Table 1 shows that an excess of ammonium in the diet of rats leads to a decrease in blood pH and a significant sharp decrease in the level of carbon dioxide and bicarbonate in the blood of rats, which is diagnosed as a partially compensated metabolic acidosis.

Consumption of excessive sucrose by rats leads to opposite changes in the acid-base balance of blood. Thus, the content of carbon dioxide in the blood of animals increases significantly, the pH value of the blood shifts to the upper limit of the norm. An increase in pH, carbon dioxide and bicarbonate content in rats is observed only during the first week of the experiment, and then these indicators decrease, which characterises the development of secondary metabolic acidosis, which masks the primary triggering mechanisms of acid-base homeostasis disorders. According to the literature, ammonium ions reduce the functioning of the Krebs cycle, resulting in the accumulation of underoxidation products, which causes the development of acidosis in tissues [2].

The shift in acid-base balance in an unbalanced diet reflects the oxygen content in the blood. An excess of

Table 1

**Indicators of acid-base balance in the blood of rats in the modelling of metabolic acidosis and alkalosis (n=30, M±m)**

The studied groups	pH	pCO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	pO <sub>2</sub>	Diagnosis
Control group	7.31±0.02	37.4±1.38	18.2±0.61	37.7±1.59	Normal, limit of normal
Diet with ammonium chloride	7.25±0.040	24.0±1.89*	10.9±0.69*	20.5±0.80*	Partially compensated metabolic acidosis
Diet with sucrose	7.44±0.03*	76.1±7.99*	48.6±4.88*	52.0±9.60	Partially compensated metabolic alkalosis

Note: \* – indicates significant differences compared to the control group (p≤0.05–0.001).

ammonium in the diet causes a decrease, and sucrose increases the oxygen content in the blood (Table 1). This fact is explained by an increase in the ability of haemoglobin to bind oxygen with a sufficient content of carbon dioxide in the blood [11].

Thus, the intake of excessive ammonium or sucrose in the body of rats leads to shifts in the acid-base balance of an alternative nature.

A significant increase in the level of total cholesterol and LDL cholesterol was found in the blood plasma of experimental animals both under the influence of a diet with an excess of ammonium and sucrose diet (Table 2).

An increase in triglyceride content was observed under the influence of the sucrose diet, while under the influence of ammonium excess diet the triglyceride content decreased. The decrease in HDL cholesterol content in the blood of rats under the influence of both diets may indicate that unsaturated phospholipid chains were oxidised in the processes of lipid peroxidation.

Consumption of diets with a high carbohydrate content leads to a shift in the concentration of hydrogen ions in the body of experimental animals, with an increase in respiration and CO<sub>2</sub> release, which can lead to the development of respiratory alkalosis [12]. Under the influence of a diet with an excess of sucrose, an increase in total lipids, cholesterol and triglycerides, and insulin secretion in the blood was observed in the early period [13].

In all the tissues of rats studied, both those on the diet with excess ammonium and those on the sucrose diet, an increase in free cholesterol and a decrease in phospholipids were observed (Table 3), with greater changes in these parameters observed under the influence of the sucrose diet. This direction of metabolic processes was reflected by a decrease in the phospholipids / free cholesterol ratio.

The content of triglycerides decreased in all studied tissues of rats with a diet with excess ammonium, while under the influence of sucrose diet it increased in the tissues of

the heart muscle and liver (Table 3). At the same time, free fatty acids (FFAs) accumulated in all studied tissues of rats with an ammonium-excess diet, while the sucrose diet contributed to the accumulation of FFAs in the heart muscle and liver tissues (Table 3). It is known that lipolysis is also activated during muscle work and fasting, which is accompanied by an increase in the concentration of FFAs in the blood, which in this situation act as a source of energy [5].

The multilevel control of cellular metabolism, which ensures the maintenance of homeostasis in changing environmental conditions, includes as one of the main factors of regulation the changes in the so-called redox state of nicotinamide coenzymes, which can be judged by the ratio of oxidised and reduced metabolites. An increase in this ratio activates IDH, MDH, and other enzymes of the Krebs cycle, and shuttle mechanisms for the transport of reducing equivalents from mitochondria to the cytoplasm. A high rate of glucose oxidation and fatty acid synthesis is achieved at high values of the NADPH/NADP<sup>+</sup> ratio [2; 5].

In heart muscle tissue (Figure 1), under the influence of an ammonium diet and the development of metabolic acidosis, the activity of H6PD, one of the regulators of which is the hormone insulin, decreases. An increase in the activity of H6PD in the heart muscle during sucrose dieting indicates an increase in the oxidation of the environment and an increase in insulin activity.

The activity of G6PD did not change in the thigh muscle tissue. In the liver tissues of rats with a diet with an excess of ammonium chloride (Figures 2, 3), a slight activation of G6PD was observed with the development of metabolic acidosis in the body. The sucrose diet, unlike the ammonium diet, did not change the activity of G6PD (Figures 2, 3) in the liver.

Changes in the activity of NADP-dependent isocitrate dehydrogenase (IDH) under the influence of unbalanced diets are complex (Figures 1–3). Under the influence of a diet with ammonium chloride, the development of

Table 2

**Serum lipoprotein cholesterol and total cholesterol content in rats with modelling of metabolic acidosis and alkalosis (n=30, mmol/l, M±m)**

The studied groups	HDL cholesterol	LDL cholesterol	Total cholesterol	Triglycerides
Control group	0.79±0.081	0.902±0.279	1.654±0.108	1.06±0.076
Diet with ammonium chloride	0.528±0.0498*	2.667±0.142*	3.87±0.51*	0.65±0.098*
Diet with sucrose	0.584±0.012*	3.68±0.397*	4.885±0.275*	3.79±0.24*

Note: \* – indicates significant differences compared to the control group (p≤0.05–0.001).

Table 3

Lipid content in rat tissues in the modelling of metabolic acidosis and alkalosis (n=30,  $\mu\text{mol/g}$  tissue)

The studied groups	Phospholipids	Free cholesterol	Phospholipids / free cholesterol	Free fatty acids	Triglycerides
Thigh muscle					
Control group	1.90 $\pm$ 0.09	1.62 $\pm$ 0.06	1.17 $\pm$ 0.07	0.91 $\pm$ 0.02	0.96 $\pm$ 0.02
Diet with ammonium chloride	0.65 $\pm$ 0.03*	3.64 $\pm$ 0.22*	0.2 $\pm$ 0.02*	3.34 $\pm$ 0.13*	0.03 $\pm$ 0.015*
Diet with sucrose	0.54 $\pm$ 0.03*	5.33 $\pm$ 0.15*	0.10 $\pm$ 0.013*	0.67 $\pm$ 0.02	1.04 $\pm$ 0.03
Cardiac muscle					
Control group	28.19 $\pm$ 0.89	3.25 $\pm$ 0.13	8.90 $\pm$ 0.44	9.25 $\pm$ 0.24	4.62 $\pm$ 0.21
Diet with ammonium chloride	16.25 $\pm$ 0.69*	7.07 $\pm$ 0.11*	2.31 $\pm$ 0.10*	19.03 $\pm$ 0.36*	0.51 $\pm$ 0.02*
Diet with sucrose	9.36 $\pm$ 0.19*	10.17 $\pm$ 0.22*	0.93 $\pm$ 0.03*	16.52 $\pm$ 0.27*	20.28 $\pm$ 0.27*
Liver					
Control group	33.54 $\pm$ 1.18	8.42 $\pm$ 0.14	3.99 $\pm$ 0.16	9.20 $\pm$ 0.15	6.32 $\pm$ 0.2
Diet with ammonium chloride	18.25 $\pm$ 0.16*	16.21 $\pm$ 0.33*	1.13 $\pm$ 0.02*	26.29 $\pm$ 0.29*	0.65 $\pm$ 0.02*
Diet with sucrose	7.28 $\pm$ 0.15*	25.62 $\pm$ 0.49*	0.29 $\pm$ 0.01*	14.24 $\pm$ 0.32*	24.16 $\pm$ 0.26*

Note: \* – indicates significant differences compared to the control group ( $p \leq 0.05$ –0.001)

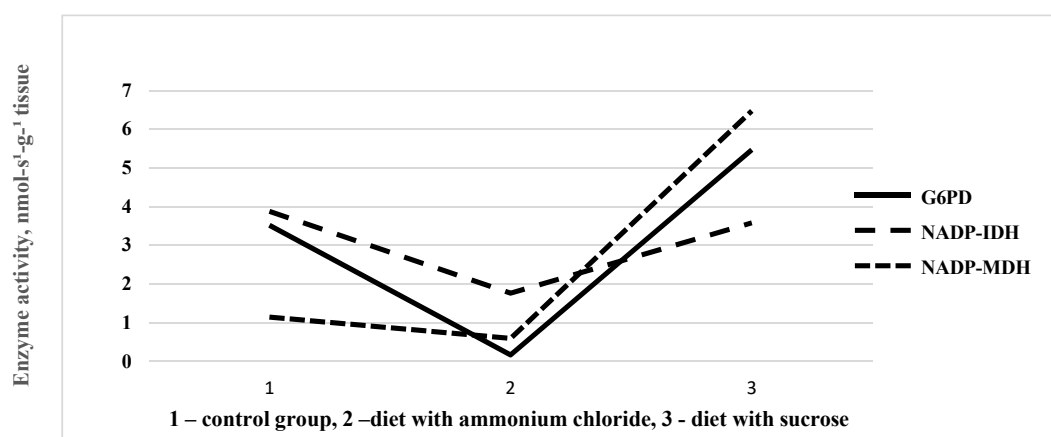
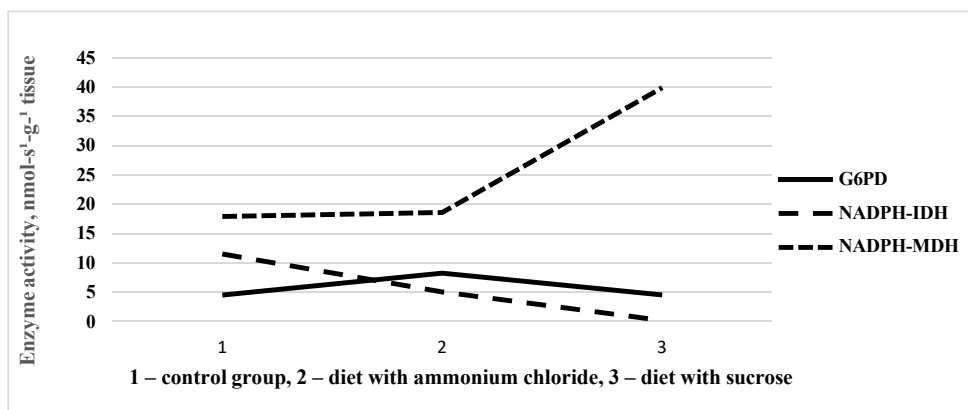


Fig. 1. Activity of TCA and PPP enzymes in rat heart muscle under unbalanced nutrition



Fig. 2. Activity of TCA and PPP enzymes in the thigh muscle of rats with an unbalanced diet



**Fig. 3. Activity of TCA and PPP enzymes in the liver of in the liver of rats with an unbalanced diet**

metabolic acidosis and the accumulation of reduced equivalents (Table 1), the activity of NADP-dependent IDH in heart and thigh muscle tissues decreased, but in liver tissues its activity did not differ from control values. Under the influence of sucrose diet, there was also a decrease in the activity of NADP-dependent IDH in the tissues of the thigh muscle and liver, but it did not differ from normal values in the tissues of the heart muscle (Figures 1–3).

There is evidence that during calorie restriction in a mouse experiment, deacetylase activates mitochondrial forms of NADP-dependent IDH, thereby regulating the glutathione antioxidant defense system, and high concentrations of NADPH inhibit the catalytically active forms of this enzyme [14].

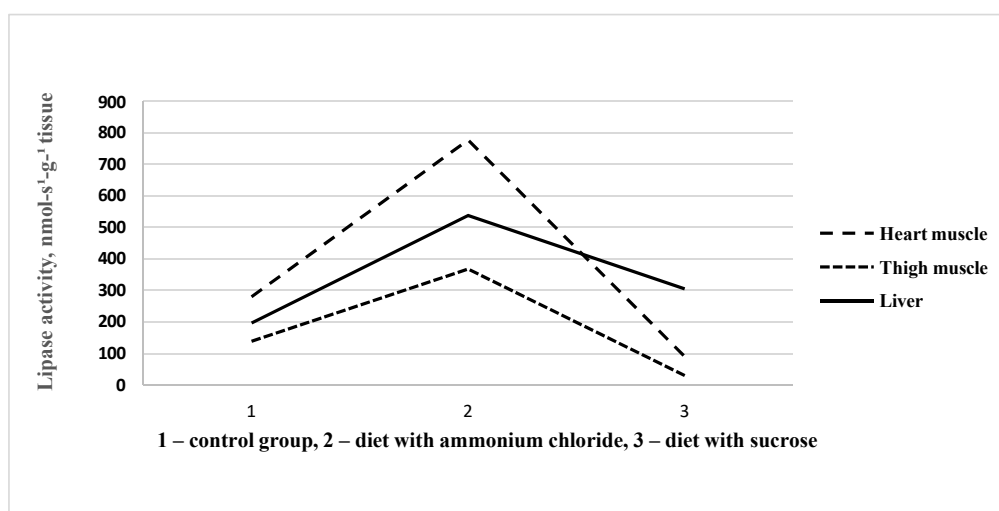
The activity of NADP-dependent malate dehydrogenase (MDH) under the influence of a sucrose diet significantly increases in liver and heart muscle tissues (Figures 1, 2). Changes in MDH activity may be associated with the development of a state of metabolic alkalosis or respiratory acidosis, which are accompanied by a higher level of carbon dioxide in the tissues, which once again confirms the primary alkalosis in a high-carbohydrate diet. Under the influence of a diet with ammonium chloride, the activity

of NADP-dependent MDH decreased in the tissues of the thigh and heart muscle (Figures 1, 2).

Figure 4 shows the lipase activity in the tissues of rats fed diets with ammonium chloride and sucrose. Activation of glycolysis and accumulation of oxidized metabolites under the influence of the sucrose diet reduces lipase activity, i.e. inhibits lipolysis and activates NADP-dependent MDH in heart and thigh muscle tissues (Figures 1, 3), indicating an active course of lipogenesis.

It is known that the maximum rate of lipogenesis is observed during the sucrose diet. The main source of NADPH in the cytoplasm, which provides lipogenesis reactions, is G6PD and NADP-dependent MDH. Their activity is strictly correlated with the rate of lipogenesis [5]. The development of metabolic acidosis on an ammonium chloride diet was accompanied by an increase in lipase activity in all studied rat tissues and a decrease in NADP-dependent MDH activity in the tissues of the heart and thigh muscle, indicating activation of lipolysis and accumulation of hydrogen ions.

Despite the fact that NADPH is also formed during the oxidation of malate to pyruvate and carbon dioxide (with the participation of NADP-dependent MDH) and



**Fig. 4. Lipase activity in rat tissues under unbalanced nutrition**

dehydration of isocitrate (with the participation of NADP-dependent IDH), in most cases, the needs of cells are met by the pentose phosphate pathway (PPP).

Glucose-6-phosphate dehydrogenase, a key enzyme of the PPP, is under complex regulatory control and is central to many cellular processes, as it is the main source of NADPH synthesis, including glutathione reduction, antioxidant pathways, nitric oxide synthase, NADPH oxidase, cytochrome p450 system, etc. The activity of G6PD is regulated by many signals that affect transcription, intracellular location and interaction with other proteins; its deficiency reduces the cell's energy reserves and leads to the development of haemolytic anaemia, and dysregulation is associated with cancer, autoimmune diseases and oxidative stress [15].

It is known that the activity of G6PD increases with the development of oxidative stress in rats [15]. G6PD activity is increased in the liver and adipose tissue due to a carbohydrate-rich diet, hyperinsulinaemia, glutathione redox, and NADPH. Deficiency of G6PD in mice on a diet that promotes obesity reduces weight gain and hyperinsulinaemia [16]. Studies of the effect of diets or pharmacotherapeutic interventions to reduce G6PD activity and, consequently, weight gain and obesity have yielded mixed results that require further research [17].

The studies have shown that an increase in total cholesterol, LDL cholesterol in rat serum and free cholesterol in tissues indicate changes in the homeostasis of the body of experimental animals and a tendency to develop atherosclerotic processes in the presence of metabolic acidosis and alkalosis. The increase in the content of these compounds in the development of metabolic alkalosis and increased lipogenesis, decreased lipase activity and activation of TCA and PPP enzymes is undoubtedly confirmed by the activation of cholesterol biosynthesis. However, the increase in LDL cholesterol and free cholesterol in rat liver tissues is probably due to the further development of metabolic acidosis. Lipolysis produces an excess of FFAs, the content of which was increased in all studied rat tissues with metabolic acidosis (Table 3), and then they are transferred to the liver from the tissues and transformed into acetyl-CoA, part of which could be used for cholesterol biosynthesis.

It is known that the aging process is closely linked to lipid metabolism disorders and impaired fatty acid utilization [1, 18], which is greatly contributed to by

inactivity and unhealthy diet. Fatty acids entering the cell disrupt the oxidation processes in the mitochondria, which triggers several negative chain reactions associated with age-related diseases and aging in general.

### Conclusions

1. Our studies convincingly show that excessive consumption of refined sugar and ammonium chloride with food, as models of high-carbohydrate nutrition and a diet with excessive protein, cause disturbances in body homeostasis with alternative changes in the acid base state and lead to the development of metabolic acidosis in the body due to the maintenance of animals on a diet with ammonium chloride and metabolic alkalosis when animals are kept on a sucrose diet.

2. The development of partially compensated states of metabolic acidosis and alkalosis in experimental animals leads to unidirectional changes in the content of both total and LDL cholesterol and free tissue cholesterol, but with varying degrees of severity and, consequently, the risk of atherosclerosis.

3. The decrease in phospholipid content and the phospholipid / free cholesterol ratio in all studied rat tissues probably indicates a greater intensification of lipid peroxidation under the influence of sucrose diet than ammonium chloride diet. The latter diet activated lipolysis, triglyceride oxidation and accumulation of FFAs, while the sucrose diet, on the contrary, promoted lipogenesis, biosynthesis of triglycerides and free fatty acids and their increase in heart and liver tissues. Imbalances in the content of cholesterol, phospholipids and triglycerides, which are components of cell membranes, affect the structure of vascular endothelial membranes.

4. In metabolic alkalosis, there was an increase in the activity of NADP-dependent MDH in the heart muscle and liver and G6PD in the heart muscle and, accordingly, a more pronounced regeneration of NADP<sup>+</sup>, and in partially compensated metabolic acidosis, in contrast to the state of metabolic alkalosis, an increase in the activity of the key enzyme of the pentose phosphate pathway – G6PD in the liver. The activity of NADP-dependent IDH decreased in all tissues under metabolic acidosis, while NADP-dependent MDH decreased in thigh and cardiac muscle tissues and did not change in the liver. It can be assumed that different organs respond differently to metabolic acidosis or alkalosis.

### BIBLIOGRAPHY

1. Karpenko PO, Fedorova DV, Bykova TL. Alimentarnyi chynnyk u kompleksnomu likuvanni khvorykh pry metaboličeskomom syndromi [Nutritional planner for complex treatment of patients with metabolic syndrome]. *Problemy starinnia i dovolittia*. 2016; 25(1): 105–113. Available from: <http://old.geront.kiev.ua/library/psid/t25/n1/Karpenko.pdf>.
2. Melnychuk DO, Pakhomova VO, Biloklytska HF, et al. Principles and development of features and methods of integral prevention and basic therapy for all types of chronic diseases in humans and animals [Principles and development of features and methods of integral prevention and basic therapy for all types of chronic diseases in humans and animals]. *Dosiagnennia biolohii ta medytsyny*. 2004; 2(4): 78–84. Available from: [https://files.odmu.edu.ua/biomed/2004/02/d042\\_078.pdf](https://files.odmu.edu.ua/biomed/2004/02/d042_078.pdf).
3. Carnauba RA, Baptistella AB, Paschoal V, Hubscher GH. Diet-Induced Low-Grade Metabolic Acidosis and Clinical Outcomes: A Review. *Nutrients*. 2017; 9(538): 1–16. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9060538>.
4. Khodakov IV, Khromahina LM, Makarenko OA, Mudryk LM. Modyfikatsiia kazeino-sakharoznoi diiety M.S. Buhaiiovoi ta S.A. Nikitina (1954) dlia modeliuvannia kariiesu zubiv u shchuriv [Modification of casein-sucrose diet M.S. Bugaiova and S.A. Nikitina (1954) for modelling dental caries in squints]. *Visnyk stomatolohii*. 2023; 1(122): 71–76. doi: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.12>.

5. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry* W. H. Freeman. 7<sup>th</sup> edition. Kopyasi; 2017. 3270 p. Identifier-ark: ark:/13960/s2ww0w69nz6. Available from: <https://archive.org/details/david-l.-nelson-michael-m.-cox-lehninger-principles-of-biochemistry-w.-h.-freeman-2017-kopyasi/page/n1/mode/2up>.
6. Levchuk NI, Lukashenia OS, Kovzun OI. Experimental modelling of diet-induced metabolic syndrome in laboratory animals. *Endokrynolohiia*. 2021; 26(3): 298–310. doi: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-3.298>.
7. Alam MS, Kibria MG, Jahan N, Price RN, Ley B. Spectrophotometry assays to determine G6PD activity from Trinity Biotech and Pointe Scientific G6PD show good correlation. *BMC Research Notes*. 2018; 11(855): 1–4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3964-7>.
8. Melnychuk SD, Pakhomova VA, Pakhomova OO et al. Methods for measuring the acid-base balance and the metabolic system of its regulation. Odesa: Udacha; 2023. 59 p. (In Ukrainian). Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/14023/Melnichuk.pdf?s equence=1&isAllowed=y>.
9. Ilardo K, Muhanna BA, Lamarti C. Evaluation of the hemolysis threshold for the measurement of serum lipase on Roche Cobas systems. *International Journal of Medical Biochemistry*. 2025; 8(1): 39–44. doi: <https://doi.org/10.14744/ijmb.2024.79037>.
10. Christie WW, Hutton J. Thin-Layer Chromatography of Lipids. Lipid Library. AOCS; 2019. Available from: <https://www.aocs.org/resource/thin-layer-chromatography-of-lipids/>.
11. Benner A, Aakash K, Patel AK, Singh K, Dua A. Physiology, Bohr Effect. *National Library of Medicine*. Last Update: August 8, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526028/>.
12. Palmer BF, Clegg DJ. Respiratory acidosis and respiratory alkalosis: Core curriculum. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023; 82(3): 347–359. doi: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(23\)00610-8/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(23)00610-8/fulltext).
13. Souza Cruz EM, Bitencourt de Moraes JM, Dalto da Rosa CV, et al. Long-term sucrose solution consumption causes metabolic alterations and affects hepatic oxidative stress in Wistar rats. *Biol Open*. 2020; 9(3): bio047282. doi: <https://doi.org/10.1242/bio.047282>.
14. Xu Y, Liu L, Nakamura A, Someya S, Miyakawa T, Tanokura M. Studies on the regulatory mechanism of isocitrate dehydrogenase-2 using acetylation mimics. *Scientific reports*. 2017; 7: 9785. doi: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-10337-7>.
15. Long Chen, Chunhua Zhang, Yanling Wang et al. Data mining and pathway analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase with natural language processing. *Molecular Medicine Reports*. 2017; 16(2): 1900–1910. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6785>.
16. Matsumura S, Signoretti C, Fatehi S, et al. Loss-of-function G6PD variant moderates high-fat diet-induced obesity, adipocyte hypertrophy, and fatty liver in male rats. *Journal of biological chemistry*. 2024; 300: 107460. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107460>.
17. Fojas EG, Lessan N, Chiong MA, Naemi R. Association of glucose-6- phosphate dehydrogenase (G6PD) expression and obesity: A systematized review. *Obesity Medicine*. 2024; 48: 100546. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2024.100546>.
18. Chung KW. Advances in Understanding of the Role of Lipid Metabolism in Aging. *Cells*. 2021; 10: 880. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells10040880>.

Надійшла до редакції 28.03.2024 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [olena.pakhomova@onmedu.edu.ua](mailto:olena.pakhomova@onmedu.edu.ua)

UDC 616.831.1-002.3-092.9

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

K. O. Yarova <https://orcid.org/0000-0003-4664-5982>  
Yu. O. Solodovnikova <https://orcid.org/0000-0002-2544-9766>

## TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS IN THE MANIFESTATION OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSM RUPTURE AS A PREDICTOR OF THE PROBABILITY OF FATAL OUTCOME. A UNIVARIATE ANALYSIS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.831.1-002.3-092.9

K. O. Yarova, Yu. O. Solodovnikova

### TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS IN THE MANIFESTATION OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSM RUPTURE AS A PREDICTOR OF THE PROBABILITY OF FATAL OUTCOME. A UNIVARIATE ANALYSIS

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

**Introduction.** Transient loss of consciousness (TLOC) is a common manifestation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), observed in 26–53% of patients, and may serve as a prognostic indicator. However, limited research in Ukrainian literature addresses TLOC as a predictor of aSAH severity and outcomes.

**Objective.** The study aimed to assess the impact of TLOC during the manifestation of ICAA rupture on the time to fatal outcome in patients with WFNS grades I–III.

**Materials and methods.** A retrospective analysis was conducted on the records of 60 deceased patients diagnosed with aSAH. Patients were divided into two groups based on the presence (n=22) or absence (n=38) of TLOC during the manifestation of the aSAH. Survival was analyzed using Kaplan-Meier curves and log-rank tests to determine independent predictors of mortality.

**Results.** Median survival time was identical in both groups at 13 days, indicating similar overall dynamics of aSAH progression regardless of TLOC presence. However, the mean survival was shorter in Group 1 (14±3 days) compared to Group 2 (19±2 days), suggesting a trend toward reduced survival in patients with TLOC (p=0.186). Early survival (days 1–12) was similar across groups, with survival declining to 50% by day 12. After day 13, survival in Group 1 declined below 30% by day 15, while Group 2 maintained 30% survival until day 18. Late-stage outcomes showed accelerated mortality in Group 1, with all patients deceased by day 62, compared to day 82 in Group 2.

**Conclusions.** Patients who experienced TLOC tend to have shorter survival times, faster clinical deterioration, and a higher risk of fatal outcomes within the first 30 days after ICAA rupture, necessitating closer monitoring and more intensive therapy for these patients.

**Keywords:** subarachnoid hemorrhage; ruptured cerebral aneurysm; loss of consciousness; survival; mortality.

УДК 616.831.1-002.3-092.9

К. О. Ярова, Ю. О. Солодовнікова

### ТРАНЗИТОРНА ВТРАТА СВІДОМОСТІ В МАНІФЕСТАЦІЇ РОЗРИВУ ЦЕРЕБРАЛЬНИХ АРТЕРІАЛЬНИХ АНЕВРИЗМ ЯК ПРЕДИКТОР ВІРОГІДНОСТІ НАСТАННЯ ФАТАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТУ. ОДНОФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Тимчасова втрата свідомості (ТВС) є поширеним проявом субарахноїдального крововиливу з потенційним прогностичним значенням, проте в українській літературі бракує досліджень щодо її ролі як предиктора. У цьому дослідженні проаналізовано вплив ТВС під час розриву церебральної артеріальної аневризми на летальність пацієнтів з оцінкою тяжкості стану за шкалою WFNS I–III. Ретроспективний аналіз 60 історій хвороб померлих пацієнтів показав, що пацієнти з ТВС мають вищий ризик летального наслідку, швидше погіршення стану та скорочений час виживання. ТВС рекомендовано враховувати як предиктор прогнозу у пацієнтів з розривом церебральної артеріальної аневризми.

**Ключові слова:** субарахноїдальний крововилив, розрив мозкової аневризми, втрата свідомості, виживаність, летальність.

#### Introduction

Transient loss of consciousness (TLOC) is a common presentation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), occurring in 26–53% of patients [1; 2]. TLOC in aSAH is defined as a sudden, involuntary loss of alertness,

awareness, or responsiveness to external stimuli occurring in the prehospital setting [2].

Several pathophysiological processes can explain the occurrence of TLOC in patients with aSAH. Rupture of intracranial cerebral arterial aneurysms (ICAAs) causes a sudden increase in intracranial pressure and a decrease in cerebral perfusion, leading to transient global ischemia and hypoxia of critical brain structures, including the reticular formation [3]. It is known that an increase in intracranial

© K. O. Yarova, Yu. O. Solodovnikova, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





pressure with a rapid decrease in cerebral perfusion pressure can occur in less than 1 minute after ICAA rupture. The transient reduction in perfusion pressure likely contributes to the full recovery of consciousness in patients with TLOC [1].

At the same time, considering the mechanisms of impaired consciousness in aSAH, it should be noted that it is hemorrhagic products that activate neuroinflammation, disrupting the blood-brain barrier and contributing to brain edema. Oxidation of hemoglobin leads to the formation of free radicals that damage cells, while activation of Toll-like receptor 4 stimulates the release of cytokines, causing neuronal death [4]. Thus, TLOC in aSAH is mainly caused by a sudden increase in intracranial pressure. In contrast, prolonged impaired consciousness is caused by a cascade of delayed pathogenetic mechanisms: neuroinflammation, disruption of the blood-brain barrier integrity, oxidative stress, and brain edema [2–4].

According to the American Heart Association guidelines for the management of patients with aSAH, validated clinical scales, such as the Hunt and Hess (H&H) or the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) scales, should be used promptly for initial assessment of clinical severity and prognosis (Class I; Level of Evidence B) [5]. However, a prospective study has shown that clinical assessment of patients' severity using the H&H and WFNS scales can vary in the first days after ICAA rupture and usually stabilizes within three days of hospitalization [6]. It is important to note that syncope refers to a transient decrease in the level of consciousness but not to states such as muffled consciousness, sopor, or coma, which are associated with different mechanisms of development of depression of consciousness and syncope in aSAH.

The clinical severity of WFNS patients is one of the most important and objective predictors of adverse outcomes in aSAH. In particular, numerous studies have shown that WFNS IV–V is an independent predictor of gross neurological deficit and mortality [7–11].

Previous studies have shown that TLOC at the time of presentation of ICAA rupture is associated with worse functional outcomes three months after aSAH, according to the Glasgow Outcome Scale, and there is a trend towards increased mortality among patients with TLOC [12]. TLOC is considered a single or combined predictor that can significantly affect the incidence of complications, treatment outcomes, and prognosis of patients with aSAH [13]. TLOC at ICAA rupture, together with WFNS IV–V, hydrocephalus, vasospasm, hypernatremia, and delayed cerebral ischemia (DCI), have been established as major predictors of mortality in SAH [14]. In addition, the combined effect of TLOC and WFNS scores above III at admission is a powerful predictor of adverse outcomes (Glasgow outcome scale 1–3), exceeding the prognostic significance of each factor alone [12]. While another study identified TLOC, along with age, systolic blood pressure at admission, H&H grade IV–V, seizures, Fisher grade III–IV, size of ruptured ICAA, microsurgical clipping, and CSF replacement, as an independent risk factor for aSAH outcomes [15]. However, other published data suggest an ambiguous relationship between TLOC and DCI. For example, TLOC during ictus in patients with

H&H grades I and II was independently associated with cardiac complications and nosocomial infections but not with DCI [3]. Similarly, TLOC during ictus was associated with greater bleeding, cerebral edema, seizures, and cardiopulmonary arrest, which predicted death or severe disability at 12 months. However, in these cases, no association with DCI or rebleeding has been found [2].

The duration of TLOC is known to be prognostic. TLOC lasting more than 1 hour is associated with a 6-fold increased risk of developing a DCI compared with patients who had a TLOC lasting less than 1 hour or who remained conscious [15]. Furthermore, prolonged TLOC (more than 10 minutes, which doubles the risk, and more than 1 hour, which increases the risk 6-fold) has been identified as an independent risk factor for cognitive impairment after treatment of ruptured anterior communicating artery aneurysms [16].

The impact of TLOC on the clinical course of aSAH remains a relevant topic for the medical community since the available medical literature presents only a limited number of studies analyzing the features of TLOC in ICAA rupture. At the same time, there are currently no clinical markers that could predict mortality with sufficient accuracy in the acute period of aSAH at the prehospital stage. In the available Ukrainian scientific literature, TLOC during the manifestation of aSAH is not considered a separate predictor of the course of the disease or its consequences. Studies focus on the influence of the severity of patients according to the validated WFNS and H&H scales, focal neurological deficit, localization of ICAA, other prognostic factors, such as the severity of the WFNS and H&H scales, features of the aneurysm localization, and other clinical indicators, on the outcomes of treatment and recovery [17; 18]. For instance, endovascular embolization of high-grade cerebral arteriovenous malformations, as reported in recent studies, demonstrates manageable consequences and a positive impact on quality of life [19]. Additionally, the role of therapeutic hypothermia in neuroprotection, particularly in traumatic brain injuries and ischemic stroke, is highlighted as a significant factor in enhancing patient recovery and reducing neurological damage [20]. Thus, all of the above points to a potential additional negative impact of TLOC in patients with a severe stage (WFNS IV–V), while the effect of TLOC on the development of fatal outcomes in patients with a potentially favorable prognosis (WFNS I–III) has not been studied sufficiently. In this context, the novelty of this study lies in the focus on the role of TLOC in patients with WFNS I–III as a prognostic factor, which allows us to propose new approaches to predicting the course of aSAH.

**Objective.** The study aimed to assess the impact of TLOC during the manifestation of ICAA rupture on the time to fatal outcome in patients with WFNS grades I–III.

### Materials and methods

A retrospective single-center analysis was conducted, which included 60 case histories of deceased patients with aSAH from 2000 to 2023. The diagnosis of aSAH was confirmed by CT/CT angiography. Inclusion criteria were deceased patients aged 18 years and older with aSAH, WFNS I–III severity, and available anamnestic data on the presence or absence of TLOC in the manifestation of



ICAA rupture. Exclusion criteria were patients younger than 18 years, incomplete medical documentation, lack of confirmation of the aneurysmal nature of SAH according to imaging studies, traumatic SAH, other causes of intracranial hemorrhage (arteriovenous malformations, neoplasms, coagulopathy, etc.), and scores on the modified WFNS scale IV or V. Patients with a WFNS III score, for whom history taking regarding TLOC might be unreliable, were included only if TLOC was confirmed by eyewitnesses of the event. Cases in which witnesses reported ictus accompanied by tonic-clonic seizures were also excluded.

The study was conducted in accordance with the principles of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). This study received ethical approval in accordance with Protocol No. 7 of the meeting of the Bioethics Commission of Odesa National Medical University dated September 30, 2019.

The gender distribution among the studied patients included 33 men (55%) and 27 women (45%). The mean age of the studied patients was  $51 \pm 15$  years, median 49 years, minimum age 18 years, and maximum age 78 years. The patients were divided into two groups depending on the presence or absence of TLOC in the manifestation of ICAA rupture. Group 1 included 22 patients with TLOC (37%), and Group 2 – 38 patients without TLOC. The frequency of TLOC during the manifestation of ICAA rupture is consistent with known literature data [1; 2].

The study groups were compared taking into account age, gender, clinical severity according to the modified WFNS scale, the presence of intracranial and infectious complications, the extent of treatment, as well as the time points of the fatal course in both study groups.

The obtained data were analyzed using descriptive statistics. Parametric methods were used for variables with a normal distribution, and nonparametric methods were used for others (Mann-Whitney test for continuous and ordinal variables,  $\chi^2$ -test for categorical variables). Kaplan-Meier analysis and log-rank test were used to compare survival. A P-value < 0.05 was considered statistically significant. Calculations were performed in JASP 0.19.2.

### Results

Group 1 consisted of 22 patients with TLOC in the manifestation of ICAA rupture, equally distributed by gender: 11 men (50%) and 11 women (50%). The average age of the studied patients was  $49 \pm 15$  years, median – 47 years, minimum age – 23 years, maximum age – 77 years. Group 2 consisted of 38 patients without TLOC in the manifestation of ICAA rupture. Among them, 22 (58%) were men, and 16 (42%) were women. In Group 2, age characteristics similar to Group 1 were observed: mean age – ( $52 \pm 15$ ) years, median – 50 years, minimum age 18 years, maximum age – 78 years. Comparison of the studied groups by gender did not reveal statistically significant differences ( $\chi^2=0.351$ ,  $p=0.554$ ). Analysis of patient age characteristics also confirmed comparability ( $U=461.500$ ,  $p=0.509$ ).

When analyzing the location of ICAA among patients in Group 1, the vast majority had anterior circulation aneurysms (91%). The distribution of localizations was as follows: bifurcation of the internal carotid artery (ICA)

was observed in 2 (9%) patients, the middle cerebral artery (MCA) was affected in the M1 segment in 2 (9%) patients, and in the M2 segment in 1 (5%) patient. ICAA of the anterior cerebral artery was found in the A1 segment in 1 (5%) patient. The most common localization was the anterior communicating artery in 11 (50%) patients. In Group 2, similar to Group 1, most patients (35 individuals, 92%) had anterior circulation ICAA. The most common location of ICAA was the anterior communicating artery, observed in 21 patients (55%). The MCA bifurcation was affected in 4 patients (10%), while the M1 and M2 MCA segments accounted for 2 (5%) and 1 (3%) cases, respectively. ICAAs of the ICA bifurcation and the subclinoid part of the ICA were found in 1 patient each (3%). The anterior cerebral artery was affected in the A1 segment in 1 (3%) patient and the A2–A3 segments in 1 (3%) patient. ICAAs of the posterior communicating artery were observed in 3 (7%) patients. ICAAs of the posterior circulation were significantly less common in both groups, aligning with the general trend in the localization of ICAAs. In Group 1, ICAAs of the vertebral artery were observed in 1 patient (5%), at the junction of the superior cerebellar artery with the posterior cerebral artery in another patient (5%). In Group 2, basilar artery bifurcation aneurysms were identified in 2 (5%) patients, and aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery were identified in 1 (3%) patient. However, analysis of the location of the ICAA did not reveal significant differences between the groups ( $\chi^2=10.972$ ,  $p=0.531$ ).

The distribution of modified WFNS scores on admission differed between groups. Group 1 was dominated by patients with WFNS III (11 patients, 50%), indicating a more severe condition of patients with TLOC (Figure 1). In Group 2, however, a more even distribution of patients was observed: WFNS I on admission was recorded in 14 (36%) patients, WFNS II and III – in 12 (32%) patients each (Figure 2).

At the same time, despite a higher proportion of patients with worse clinical conditions in Group 1, statistical analysis did not reveal a significant difference in severity between groups ( $U=342.000$ ,  $p=0.218$ ).

Regarding the distribution of intracranial complications, in Group 1, DCI was observed in 13 (59%) patients and hydrocephalus in 7 (32%) patients. In Group 2, DCI was recorded in 12 (32%) patients and hydrocephalus in 7 (18%) patients. Infectious complications in Group 1 were exclusively represented by nosocomial pneumonia (19 patients, 86%), while in Group 2, in addition to nosocomial pneumonia (34 patients, 89%), urinary tract infections (6 patients, 16%) and meningitis (1 patient, 3%) were detected. Although the proportion of DCI was higher in Group 1 compared to Group 2, statistical analysis did not reveal a significant difference ( $\chi^2=5.369$ ,  $p=0.147$ ).

Thus, the groups were comparable in all analyzed parameters without statistically significant differences. However, analyzing the rate of fatal outcome, it was found that the time to fatal outcome in Group 1 was ( $14 \pm 12$ ) days versus ( $19 \pm 15$ ) days in Group 2, but the median time to death remained the same in both groups and was 13 days. The shortest time to death in Group 1 was 1 day, while in Group 2 it was 3 days. The longest time to death was also

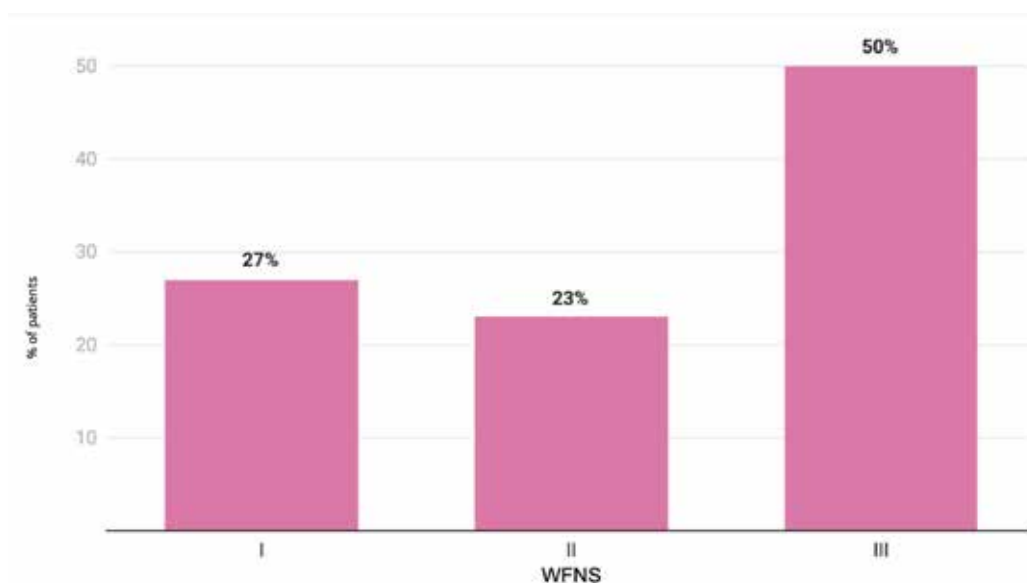


Fig. 1. Severity distribution of patients in Group 1 based on the modified WFNS scale

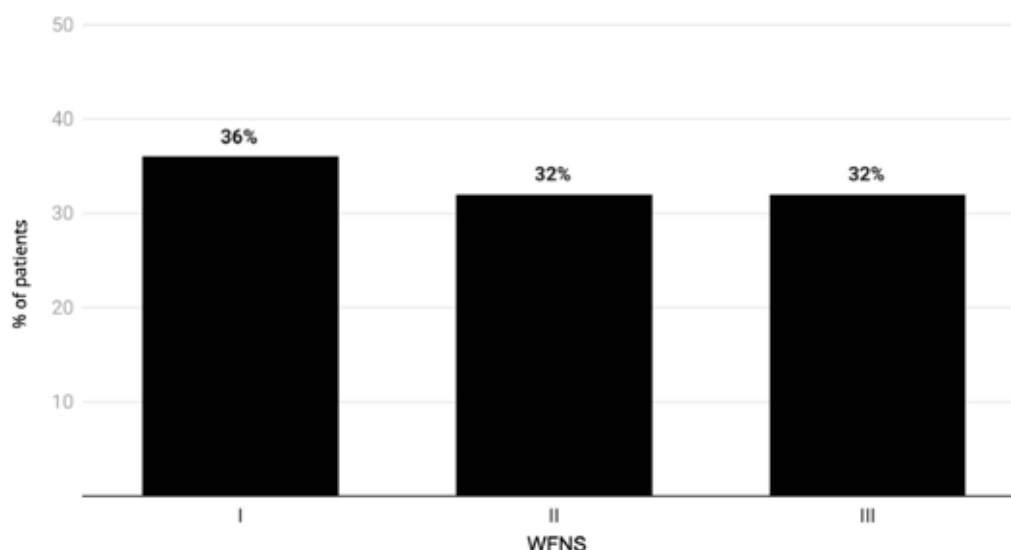


Fig. 2. Severity distribution of patients in Group 2 based on the modified WFNS scale

longer in Group 1 (82 days versus 62 days in Group 2), but statistical analysis confirmed the absence of significant differences between the groups ( $U=482.500$ ,  $p=0.335$ ).

Among patients in Group 1, 5 individuals (23%) received conservative treatment. Surgical intervention was performed in 17 patients: ICAA clipping was performed in 13 cases (59%), and ICAA trapping in 4 cases (18%). In Group 2, 14 (37%) patients were treated conservatively. Surgical intervention was performed in 24 patients: ICAA clipping in 19 (50%) patients, ICAA trapping in 3 (8%) patients, and exploratory craniotomy in 2 (5%) patients. Unlike Group 2, where the distribution between conservative treatment and surgical intervention was more balanced, surgical intervention prevailed in Group 1. At the same time, TLOC did not show a statistically significant effect on the choice of treatment tactics ( $\chi^2=3.514$ ,  $p=0.319$ ).

In both groups, the median survival time remained the same and equaled 13 days, indicating a similarity in the

overall dynamics of the course of aSAH regardless of the presence of TLOC. At the same time, the limited median survival was longer in Group 2 ( $19\pm 2$  days) compared to Group 1 ( $14\pm 3$  days), indicating a trend towards shorter survival time in patients with TLOC. The log-rank test results of ( $\chi^2=1.751$ ,  $p=0.186$ ) did not reveal statistically significant differences between the groups.

For a detailed analysis of survival, the following key time points were selected: survival rates of 90%, 50%, 30%, and 0%. These time points made it possible to assess the survival of patients at different stages after ICAA rupture, starting from the early critical days of hospitalization to the later periods. Thus, in the first days after rupture (days 1–4), the survival rate was 90%. In the first two weeks after ICAA rupture (median time), when half of the patients are still alive, this corresponds to a survival rate of 50%. The 30% survival rate in the context of this study is a critical marker for identifying differences in the rate of fatal outcomes in

the study groups. Achieving complete lethality in the group determines the overall survival time interval.

In the initial stages (up to day 12), the rate of survival decline in both groups is similar. In Group 1, the survival rate decreases to 86.4% on day 6, and in Group 2 – to 89.5% on day 5. This indicates that in the early period, hemorrhage is the main factor affecting survival, regardless of the TLOC. By day 12, both study groups demonstrate the same survival rate, which decreases to approximately 50%. The median survival time for both groups is 13 days. However, after day 13, a significant difference in the rate of survival decline between the groups begins to appear. In Group 1, survival decreases to 36.4% on day 14 and falls below 30% already on day 15. In Group 2, the survival rate (31.6%) is reached only on day 18. Thus, Group 1 shows a faster deterioration, as the case fatality rate reaches 70% approximately three days earlier than in Group 2.

In the later stages, the differences in survival become even more pronounced. In Group 1, all patients die by day 62, while in Group 2 this process continues until day 82. After reaching the critical survival level of 30%, in Group 1, a more rapid deterioration of the patient's condition is observed, while in Group 2, the course of the disease remains more gradual. Therefore, the presence of TLOC contributes to the earlier death of patients after ICAA rupture, particularly in the later stages of the disease. A graphical presentation of the results of the survival analysis for the studied groups is shown in Figure 3.

### Discussion

It is important to separate the impact of TLOC from the severity of impaired consciousness. H&H and WFNS scores IV and V are strong predictors of poor prognosis, which can significantly influence the results of the analysis

of the role of TLOC as an independent prognostic factor. In addition, patients with such scores, by definition, have a depressed level of consciousness, and the mechanisms of loss of consciousness in these cases may differ from those characteristics of TLOC in aSAH [12]. Given that patients with high H&H and WFNS scores have TLOC by definition, it is advisable to focus on the TLOC assessment on patients with lower severity. This provides a clearer understanding of the impact of TLOC on the prognosis of aSAH.

It is also worth noting that for statistical evaluation, scientific studies consider the severity of the condition of patients with aSAH precisely as a static indicator, determined once at the time of hospitalization. In contrast, TLOC is a dynamic parameter that can appear and disappear depending on the clinical course of the disease. This emphasizes the need to consider TLOC in a broader clinical context, as it can affect prognosis even before the initial diagnosis is made [12–15].

This study has several limitations. First, due to its retrospective nature and single-center design, the results may not apply to all patients, as they relate to only one medical institution and a limited number of cases. The analysis includes only 60 cases, which reduces the precision of the conclusions and does not allow for the inclusion of patients with other causes of SAH or survivors. The assessment of TLOC was based on medical history, which may be inaccurate due to the lack of witnesses at the time of the ICAA rupture. In addition, the duration of TLOC was not documented, which makes it difficult to classify it into short, medium, and long duration. Taking into account the duration of TLOC could allow for a more accurate analysis. Also, there may be recall errors in the prehospital phase, which may affect the assessment of TLOC. To obtain accurate results, multicenter studies with a prospective design are needed in the future.

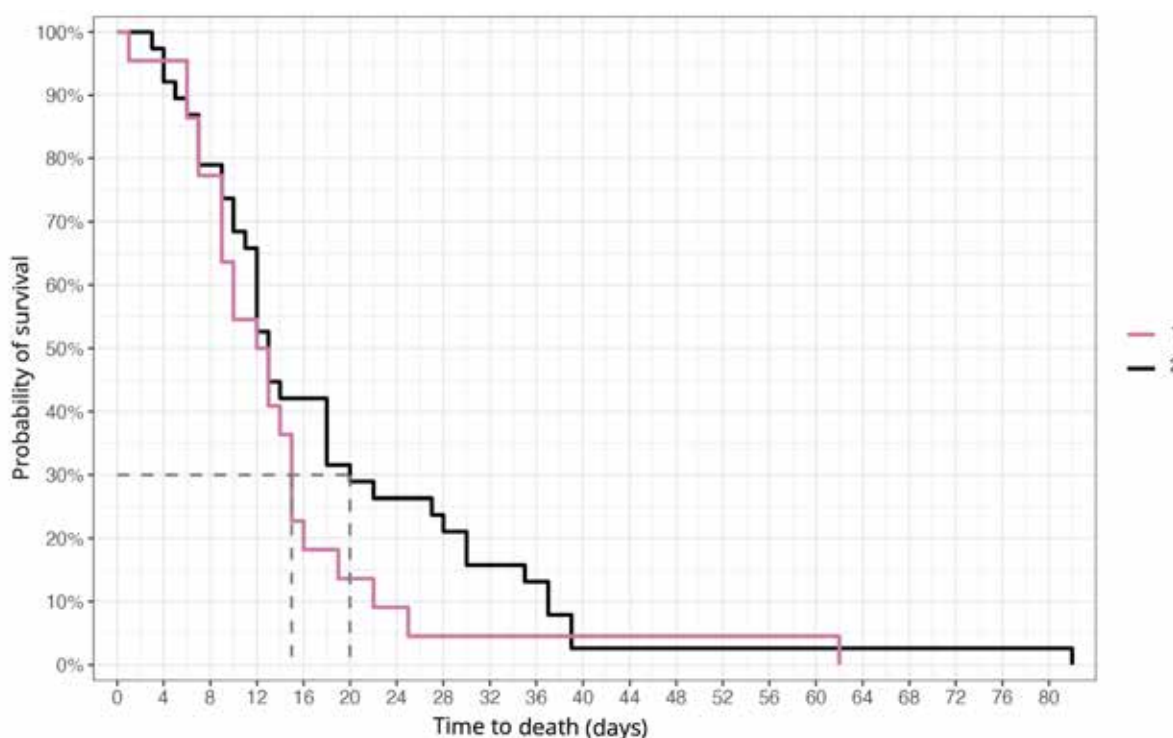


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves for patients in Groups 1 and 2

### Conclusions

Patients who lost consciousness tended to have shorter survival times, more rapid deterioration, and a higher risk of death in the first 30 days after ICAA rupture, necessitating more careful monitoring and more intensive therapy in these patients. Patients with TLOC also reached total mortality 20 days earlier than patients who remained conscious at the time of ICAA rupture. These data highlight the importance of considering loss of consciousness as a predictor in assessing the prognosis of patients with ICAA rupture.

Future research in the context of TLOC in aSAH should focus on better understanding the mechanisms of fluctuations in consciousness in the acute period. In particular, it is necessary to investigate the factors leading to TLOC, as well as the impact of different degrees of severity of the condition on the dynamics of consciousness in patients with different degrees of severity. This will allow the development of more accurate methods for assessing the severity of the condition and reduce the risk of errors in determining the necessary treatment.

### BIBLIOGRAPHY

1. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2022; 400(10355): 846–62. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00938-2.
2. Hendrix P, Foreman PM, Senger S, et al. Loss of consciousness at onset of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in good-grade patients. *Neurosurg Rev*. 2020; 43(4): 1173–8. doi: 10.1007/s10143-019-01142-z.
3. Lauzier DC, Jayaraman K, Yuan JY, et al. Early brain injury after subarachnoid hemorrhage: incidence and mechanisms. *Stroke*. 2023; 54(5): 1426–40. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040072.
4. Pan P, Xu L, Zhang H, et al. A review of hematoma components clearance mechanism after subarachnoid hemorrhage. *Front Neurosci*. 2020; 14: 685. Published 2020 Jul 7. doi: 10.3389/fnins.2020.00685.
5. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 guideline for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023; 54(7): e314–70. doi: 10.1161/STR.0000000000000436.
6. Mahta A, Murray K, Reznik ME, et al. Early neurological changes and interpretation of clinical grades in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30(9): 105939. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105939.
7. Gouvêa Bogossian E, Diaferia D, Minini A, et al. Time course of outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients: a longitudinal retrospective study. *BMC Neurol*. 2021; 21(1): 196. Published 2021 May 13. doi: 10.1186/s12883-021-02229-1.
8. Nguyen TA, Vu LD, Mai TD, et al. Predictive validity of the prognosis on admission aneurysmal subarachnoid haemorrhage scale for the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Sci Rep*. 2023; 13: 6721. doi: 10.1038/s41598-023-33798-5.
9. Odensass S, Gümüş M, Said M, et al. Predictors of survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the long-term observational cohort study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024; 247: 108605. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108605.
10. Wang BY, Peng C, Jiang HS, et al. The survival and outcome of older patients with primary aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a 2-year follow-up, multi-centre, observational study. *Age Ageing*. 2023; 52(11): afad202. doi: 10.1093/ageing/afad202.
11. de Winkel J, Cras TY, Dammers R, et al. Early predictors of functional outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2022; 22(1): 239. Published 2022 Jun 30. doi: 10.1186/s12883-022-02734-x.
12. Thilak S, Brown P, Whitehouse T, et al. Diagnosis and management of subarachnoid haemorrhage. *Nat Commun*. 2024; 15: 1850. doi: 10.1038/s41467-024-46015-2.
13. Sadasivam AS, Nathan B, Anbazhagan SP. Clinical profile and outcome in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage from a South Indian tertiary centre: a prospective observational study. *Asian J Neurosurg*. 2023; 18(1): 80–7. Published 2023 Mar 27. doi:10.1055/s-0043-1761234.
14. Takahashi S, Akiyama T, Horiguchi T, et al. Loss of consciousness at ictus and/or poor World Federation of Neurosurgical Societies grade on admission reflects the impact of EBI and predicts poor outcome in patients with SAH. *Surg Neurol Int*. 2020; 11: 40. Published 2020 Mar 6. doi: 10.25259/SNI\_551\_2019.
15. Liu H, Xu Q, Yang H. Clinical analysis of poor outcomes after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Guizhou, China. *World Neurosurg*. 2023; 173: e766–77. doi: 10.1016/j.wneu.2023.03.011.
16. Ma N, Feng X, Wu Z, Wang D, Liu A. Cognitive impairments and risk factors after ruptured anterior communicating artery aneurysm treatment in low-grade patients without severe complications: a multicenter retrospective study. *Front Neurol*. 2021; 12: 613785. Published 2021 Feb 12. doi: 10.3389/fneur.2021.613785.
17. Tsioma Ye, Smolanka V. Vplyv rinvia svidomosti ta nevrolohichnoho defitsytu v debiuti subarakhnoidalnoho krovovylyvu na rani vykhid patsiienta. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya «Medytsyna»*. 2019; (2(60)): 31–6. doi: 10.24144/2415-8127.2019.60.31-36.
18. Ts'oma YI, Smolanka VI, Ts'yapets SV. Analiz rannoho vykhody u patsiyentiv pislya subarakhnoidalnoho krovovylyvu v zalezhnosti vid rozvytku uskladnen'. *ScienceRise: Medical Science*. 2019; 6: 37–42. doi: 10.15587/2519-4798.2017.91507.
19. Shcheglov DV, Svyrydiuk OYe, Vyval MB, Chebanyuk SV, Altman IV, Mamonova MYu. Results of the treatment and evaluation of quality of life in patients with high-grade cerebral arteriovenous malformations after endovascular embolization. *Ukrainskyi Zhurnal Sertsevo-sudynnoi Khirurhii*. 2023; 31(3): 127–133. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(03\)/SC034-127133](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(03)/SC034-127133).
20. Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Vasylyev DV. Therapeutic hypothermia in neuroprotection has an impact on neuroplasticity in brain ischemia and trauma. *Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2025; 33(1): 136–156. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-12>.

Надійшла до редакції 07.02.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [ksenia.yarova@onmedu.edu.ua](mailto:ksenia.yarova@onmedu.edu.ua)



Ye. M. Denysov<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0006-8995-7432>

G. G. Putyatin<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0009-6664-4910>

Ye. V. Oprya<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5232-1891>

## EVALUATION OF MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

<sup>2</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.895.8-08:615.214.2

Ye. M. Denysov<sup>1</sup>, G. G. Putyatin<sup>1</sup>, Ye. V. Oprya<sup>2</sup>

### EVALUATION OF MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

<sup>2</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Medication adherence of schizophrenic patients is a growing public health problem. Non-adherence to medication has a negative impact on the course of illness resulting in relapses, rehospitalization, longer time to remission, suicide attempts, and drug abuse.

The article aims to determine the level of medication adherence and risk factors of non-adherence to the pharmacotherapy regimen in patients with schizophrenia.

**Materials and methods.** There was comparative study to evaluate the medication adherence in 40 patients with paranoid schizophrenia in department of psychiatry, psychotherapy, addictology and medical psychology at Donetsk National Medical University. The social-demographic and clinical-social factors were assessed by special social-demographic questionnaire. The clinical and psychopathological symptoms were measured by Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS). The Medication Adherence was evaluated by Medical Adherence Rating Scale (MARS). The neuroleptic side effects were observed by Glasgow Antipsychotic Side Effect Scale (GASS).

**Results.** Young age of patients, male sex, professional and family dysfunction, substance abuse, productive, negative, neurocognitive psychopathological symptoms were associated with a low level of medication adherence. Typical oral antipsychotics of the first generation with neuroleptic adverse events (sedation, parkinsonism, akathisia, dyskinesia, dystonia, tachycardia, dry mouth, constipation, urinary retention, weight gain) were negatively associated with a low level of medication adherence in patients with schizophrenia.

Improving adherence to patients with schizophrenia may have a considerable positive impact on patients and society. This can be achieved by focusing on the identified multitude of factors driving nonadherence.

**Keywords:** schizophrenia, medication adherence, antipsychotic medication, neuroleptic side effects.

УДК 616.895.8-08:615.214.2

Є.М. Денисов<sup>1</sup>, Г.Г. Путятін<sup>1</sup>, Є.В. Опрят<sup>2</sup>

### ОЦІНКА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ШИЗОФРЕНІЄЮ

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У роботі продемонстровані особливості прихильності до лікування у 40 пацієнтів, хворих на параноїдну шизофренію, та визначені основні фактори ризику недотримання режиму фармакотерапії. Показано, що молодий вік пацієнтів, чоловіча стать, професійна та сімейна дисфункція, зловживання психоактивними речовинами, продуктивні, негативні й нейрокогнітивні симптоми пов'язувалися з низьким рівнем прихильності до лікування. Зазначено, що прийом оральних антипсихотиків першої генерації з наявністю нейролептичних небажаних явищ (седація, паркінсонізм, акатизія, дискінезія, дистонія, тахікардія, сухість у роті, закрепи, затримання сечі, збільшення ваги) негативно корелював з низьким рівнем прихильності до лікування у пацієнтів, хворих на шизофренію.

**Ключові слова:** шизофренія, прихильність до лікування, антипсихотики, нейролептичні побічні ефекти.

### Introduction

Schizophrenia is a widespread chronic mental disorder worldwide (more than 24 million people) with a wide range of psychopathological symptoms, such as positive (hallucinations, delusions, grandiosity, suspicion, hostility), negative (blunted affect, emotional detachment, apathy, social isolation), neurocognitive (impaired concentration, decreased short-term memory and information processing

speed, disorganization of thinking), affective (anxiety, tension, guilt, depression) and significant impairment of quality of life and social functioning (work and study, independence and autonomy, social activity, daily activities, interpersonal communication) [1–3].

In terms of global burden of disease (DALY), schizophrenia is one of the 20 most common causes of disability in the world, with significant economic costs that exceed \$150 billion per year in the United States alone. Schizophrenia reduces life expectancy and is associated with three to four times higher mortality due to the prevalence of risk factors (obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidemia, smoking), increased



suicide, poor health maintenance, and insufficient access to preventive medicine, care, and treatment compared to the general population [4].

The mainstay of pharmacological treatment of schizophrenia is the use of antipsychotic drugs. They are used to treat acute episodes of schizophrenia, supportive therapy, and to prevent relapse of the disease, i.e., preventive treatment. The use of modern antipsychotics in the treatment of schizophrenia can control the patient's mental state, is effective in alleviating positive and negative symptoms, reduces the likelihood of relapse, and improves quality of life and social functioning [5].

The patient's willingness to follow the doctor's recommendations, take medications (dose, frequency, duration), give up bad habits, and modify lifestyle is defined as medication adherence [6].

Patients with schizophrenia are considered adherent to treatment if they take more than 80% of the prescribed antipsychotics, partially adherent to treatment if they take only 50% of the medication, and non-adherent if they do not take any medication for a week [7].

According to the CATIE study [8], 74% of patients with schizophrenia discontinued antipsychotic treatment within 18 months. It was shown that 38% of patients left treatment due to their lack of effectiveness, 15% due to poor tolerability and safety, and 21% for other reasons.

In a prospective study assessing treatment adherence among patients with a first episode of schizophrenia, it was shown that one third of the subjects (35%) discontinued treatment within 6 months of starting therapy [9]. Another study involving male patients with schizophrenia, schizophrenia-like and schizoaffective disorders showed that 53.6% of them refused treatment during the first year of follow-up [10]. According to some authors, the rate of nonadherence to schizophrenia treatment is about 50%, ranging from 40% to 72% [11].

It has been proven that nonadherence to schizophrenia treatment increases the risk of relapse and re-hospitalization by almost five times [12]. It has been demonstrated that insufficient treatment adherence was associated with an increase in the frequency of involuntary hospitalization, slower recovery and longer stay in a psychiatric hospital, higher risk of suicide, substance abuse, poorer prognosis, and lower quality of life and social functioning [13].

According to some authors, the main reasons for nonadherence to treatment in patients with schizophrenia were insufficient criticism and awareness of the disease, negative attitudes toward medications, polypharmacy, current or past substance dependence, high cost of modern antipsychotics, poor relationships with the doctor, discharge from the hospital without an adequate follow-up plan, general fear of side effects, and the presence of concomitant neuroleptic adverse events and diseases [14]. At the same time, poor adherence to treatment among patients with schizophrenia was associated with cognitive, negative disorders, depression, lack of family support, low socioeconomic and demographic status of the patient [15].

Studies of treatment adherence and identification of risk factors for nonadherence to pharmacotherapy in schizophrenia are very relevant in modern psychiatry, aimed at improving patient awareness of the existing

mental illness and therapeutic tactics, forming motivational interest in treatment, acquiring skills for self-management of the therapy regimen, including acquiring a critical attitude towards the disease and willingness to adhere to the pharmacotherapy regimen.

**The aim of the study is** to determine the peculiarities of the level of adherence to treatment and risk factors for nonadherence to pharmacotherapy in patients with schizophrenia.

### Material and methods

In 2024, a study was conducted at the Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology of Donetsk National Medical University (Kropyvnytskyi) to assess adherence to treatment in 40 patients with schizophrenia after obtaining their written informed consent following the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Declaration of Helsinki).

Study inclusion criteria:

1. Outpatients with a diagnosis of paranoid schizophrenia (F20.09-F20.00) according to ICD-10.
2. Age from 18 to 50 years.
3. Taking a stable dose of oral antipsychotics for at least 6 months.

Exclusion criteria for the study:

1. Acute psychotic state or exacerbation of schizophrenia.
2. Clinically significant negative and/or neurocognitive symptoms.
3. Criteria for substance dependence.
4. Clinically significant concomitant somatic and/or neurological diseases.
5. Active suicidal thoughts and/or suicidal behavior for 6 months.
6. Risk of harm to self or others.

The study involved 40 patients with paranoid schizophrenia with different types of course, among whom 22 patients (55%) were female and 18 (45%) were male. The average age of onset of the disease in the subjects was (21.3±9.95) years, and the average duration of the mental disorder was (10.44±10.13) years. The majority of patients (60%) had a low level of treatment adherence, 11 patients (27.5%) had a moderate level, and only 5 patients (12.5%) had a high level of treatment adherence.

To further identify risk factors for nonadherence to psychopharmacotherapy and the correlations between them, we grouped patients with high and moderate levels of adherence to treatment into the first group of the study. Patients with low levels of adherence were included in the second group.

The study used socio-demographic, clinical and social, clinical and psychopathological, and mathematical and statistical research methods.

In order to study socio-demographic and clinical-social features in patients with schizophrenia, the authors developed a semi-structured questionnaire that included socio-demographic (age, gender, education, professional employment, disability marital status) and clinical and social indicators (heredity of mental disorders, substance abuse, duration of mental disorder and antipsychotic use, history of somatic diseases, medication control, current

use of antipsychotic drugs (generation, frequency), side effects).

To identify and assess the severity of positive, negative, and general psychopathological symptoms in schizophrenia, the authors used the PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [16], which included 30 items (7 items to determine the severity of positive symptoms, 7 items for negative symptoms, and 16 items to determine the severity of general psychopathological symptoms). Each item on the scale was scored separately from 1 to 7 points depending on the severity of the mental disorder.

The level of adherence to psychopharmacotherapy among patients with schizophrenia was assessed using the Medication Adherence Rating Scale [17], which included 10 items and determined the level of adherence to therapy (up to 5 points – low level, 5–7 points – medium (moderate) level, 8–10 points – high level).

The study of the presence and severity of adverse events associated with antipsychotics was assessed using the Glasgow Antipsychotic Side Effects Scale (GASS) [18]. This questionnaire included an assessment of 22 items depending on the frequency of side effects (never, once, several times, daily) and determined the level of distress for each item from 1 to 10 points.

The mathematical and statistical method of the study was performed using Microsoft Excel 2019 software. Quantitative mathematical changes are presented as mean (M) and standard deviation (SD), and the Mann-Whitney U test was used to analyze nonparametric statistical variables. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

### Results of the study

Young age of patients ( $p<0.001$ ), male gender ( $p<0.001$ ), disability ( $p<0.05$ ), impaired professional ( $p<0.05$ ) and

family functioning ( $p<0.05$ ) were statistically significantly associated with low adherence to treatment when analyzing the socio-demographic characteristics of patients with schizophrenia (Table 1).

Table 2 demonstrates the statistical dependence of clinical, social and psychopathological features in patients with schizophrenia on different levels of their adherence to treatment.

The presence of a family history of psychiatric illness was associated with high and medium levels of adherence ( $p<0.05$ ), while the absence of a family history of mental illness was significantly associated with low levels of adherence ( $p<0.05$ ).

The history of substance abuse in patients with schizophrenia was a significant risk factor for poor adherence to pharmacotherapy ( $p<0.001$ ).

Patients' self-administration of medications without supervision from an assistant (relatives, spouse) was significantly associated with low adherence ( $p<0.001$ ). On the contrary, when the responsibility for taking the medication was assigned to the patient's assistant, adherence improved to moderate to high levels ( $p<0.001$ ).

The use of conventional neuroleptics (first-generation antipsychotics) or their combination with other drugs was associated with poor adherence to pharmacotherapy compared with the use of atypical second-generation antipsychotics ( $p<0.05$ ).

The frequency of antipsychotic use also influenced patient adherence to treatment. At the same time, an increase in the frequency of medication (two or three times a day) led to low adherence ( $p<0.05$ ).

It is worth noting that more significant results in the productive ( $p<0.05$ ), negative ( $p<0.05$ ) subscales and the overall severity of schizophrenia on the PANSS scale were significantly associated with poor adherence to pharmacotherapy ( $p<0.05$ ).

Table 1

**Treatment adherence in patients with schizophrenia depending on socio-demographic characteristics**

Socio-demographic indicators	First group (moderate and high level of adherence)	Second group (low level of adherence)	Total number
Age			
18–30 years	4 (40%)	6 (60%)	10 (100%)
31–40 years old	5 (20%)	20 (80%)*	25 (100%)
41–50 years old	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)
Gender:			
Female	17 (77.2%)	5 (22.7%)	22 (100%)
Male	4 (22.2%)	14 (77.8%)*	18 (100%)
Education:			
General secondary	5 (41.7%)	7 (58.3%)	12 (100%)
Professional	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15 (100%)
Higher education	8 (61.5%)	5 (38.5%)	13 (100%)
Professional employment:			
Studying/working	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
Not studying/not working	12 (37.5%)	20 (62.5%)*	32 (100%)
Disability:			
Presence of disability	14 (38.3%)	22 (68.7%)*	36 (100%)
Absence of disability	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
Marital status:			
Married	6 (66.7%)	3 (33.3%)	9 (100%)
Single	10 (32.3%)	21 (67.7%)*	31 (100%)

Note: \* –  $p<0.05$ ; \*\* –  $p<0.001$ .

Table 2

**Adherence to treatment in patients with schizophrenia depending on clinical, social, and psychopathological characteristics**

Clinical, social, and psychopathological indicators	First group (moderate and high level of adherence)	The second group (low level of adherence)	Total number
Duration of mental disorder, years (M±SD)	10.47±10.11	10.31±10.06	
Duration of mental disorder treatment, years (M±SD)	10.36±9.95	9.45±9.54	
Family history of mental disorders:			
Present	8 (66.7%)*	4 (33.3%)	12 (100%)
Absent	11 (39.3%)	17 (60.7%)*	28 (100%)
History of substance abuse:			
Present	4 (26.7%)	11 (73.3%)**	15 (100%)
Absent	15 (60%)*	10 (40%)	25 (100%)
History of somatic diseases:			
Present	8 (57.1%)	6 (42.9%)	14 (100%)
Absent	12 (46.2%)	14 (53.8%)	26 (100%)
Control over medication intake:			
Takes medication independently	4 (21.1%)	15 (78.9%)**	19 (100%)
With the help of an assistant	15 (71.4%)**	6 (28.6%)	21 (100%)
Current medication use:			
Traditional neuroleptics	4 (40%)	6 (60%)*	10 (100%)
Atypical antipsychotics	12 (66.7%)*	6 (33.3%)	18 (100%)
Combination of antipsychotics	2 (16.7%)	10 (83.3%)*	12 (100%)
Frequency of medication intake:			
Once a day	16 (69.6%)*	7 (30.4%)	23 (100%)
Twice a day	4 (28.6%)	10 (71.4%)*	14 (100%)
Three times a day	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100%)
PANSS: positive subscale, (M±SD)	14.25±10.56	17.63±11.06*	
PANSS: negative subscale, (M±SD)	17.41±11.10	22.47±12.45*	
PANSS: general psychopathological subscale, (M±SD)	36.64±12.26	38.12±12.93	
PANSS: total disease severity score, (M±SD)	68.30±16.24	78.22±17.12*	

Note: \* – p<0.05; \*\* – p<0.001.

The dependence of treatment adherence on the presence and severity of side effects while taking antipsychotic drugs is shown in Table 3.

Thus, an increase in the severity of some side effects associated with antipsychotics, namely excessive sedation, extrapyramidal symptoms (parkinsonism, akathisia, dyskinesia, dystonia), anticholinergic adverse events (tachycardia, dry mouth, constipation, urinary retention), weight gain, statistically significantly correlated with insufficient adherence to treatment (p<0.05).

In patients with moderate and high levels of adherence to pharmacotherapy, a lower overall score of severity of neuroleptic side effects according to the Glasgow scale was recorded (32.51±11.8, p<0.05).

### Conclusions

One of the main problems in psychiatry is low adherence to pharmacotherapy in patients, which demonstrates a violation of consent to treatment, unwillingness to cooperate therapeutically and participate in long-term treatment and

Table 3

**Adherence to treatment in patients with schizophrenia depending on the presence and severity of neuroleptic side effects according to the Glasgow Scale**

№	Neuroleptic side effects	First group (moderate and high level of adherence)	Second group (low level of adherence)
1.	Excessive sedation	4.18±0.53	5.23±0.51*
2.	Cardiovascular adverse events	2.05±0.04	2.08±0.05
3.	Extrapyramidal adverse events	9.05±3.25	11.34±4.00*
4.	Anticholinergic adverse events	4.01±0.33	5.85±0.41*
5.	Gastrointestinal adverse events	1.15±0.01	1.49±0.01
6.	Genitourinary adverse events	2.01±0.02	2.09±0.05
7.	Symptoms of diabetes mellitus	1.05±0.08	1.07±0.39
8.	Hyperprolactinemia	8.05±3.43	8.65±3.50
9.	Weight gain	1.98±0.09	2.42±0.02*
10.	Total score on the Glasgow scale	32.51±11.8	40.22±12.4*

Note: 0–21 points – mild side effects, 22–42 points – moderate side effects, 43 points – severe neuroleptic side effects; \* – p<0.05.



rehabilitation activities. Insufficient compliance and non-adherence to treatment in patients increases the likelihood of exacerbations and hospitalization, increases the risk of suicide and substance abuse.

The study demonstrated that the level of adherence to treatment in patients with schizophrenia is influenced by demographic (young age, male gender), social (professional and family maladjustment, history of substance abuse), economic (unemployment, disability) factors, clinical and psychopathological features of the disease (productive, negative, neurocognitive symptoms, schizophrenia pathomorphosis), and factors related to current treatment

(neuroleptic generation, form, quantity, and frequency of medication, duration of pharmacotherapy).

Low treatment adherence in patients with schizophrenia is characterized by side effects associated with antipsychotics, including excessive sedation, extrapyramidal and anticholinergic adverse events, weight gain, and metabolic endocrinological disorders.

Improving adherence to schizophrenia treatment can have a significant positive impact on patients and society as a whole. This can be achieved by focusing on the identification of multiple risk factors that lead to nonadherence to pharmacotherapy.

## BIBLIOGRAPHY

1. Orsolini L, Pompili S, Volpe U. Schizophrenia: A Narrative Review of Etiopathogenetic, Diagnostic and Treatment Aspects. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(17): 40–50. <https://doi.org/10.3390/jcm11175040>.
2. Kushnir YA. Dynamics assessment of psychopathological characteristics of negative symptoms in schizophrenia. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024; 2: 60–68. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.08>.
3. Maruta NO, Kushnir Y, Markova MV, Abdryakhimova TB, Denysenko MM. Clinical-psychopathological analysis of the structure and expression of negative and positive symptoms in patients with schizophrenia. *Clinical and Preventive Medicine*. 2023; 8: 59–67. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2023.07>.
4. Xuanxuan Li, Ning W, Song J, et al. The global burden of schizophrenia and the impact of urbanization during 1990–2019: An analysis of the global burden of disease study 2019. *Environmental Research*. 2023; 232(1): 116–305. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116305>.
5. Karabulat E, Uslu E. Schizophrenia and medication adherence: Associated factors. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2024; 49: 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2024.01.015>.
6. Guo J, Xue L, Liu Y, Kong L, Haiying Q. Influencing factors of medication adherence in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia (Heidelberg)*. 2023; 9(1): 31–35. <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00356-x>.
7. Ocansey G, Teye-Kwadjo E, Osafo J. Medication beliefs and adherence to antipsychotic medication in patients diagnosed with schizophrenia: the moderating role of doctor–patient communication. *International Journal of Mental Health*. 2024; 1–22. <https://doi.org/10.1080/00207411.2024.2368286>.
8. Kim J, Ozzoude M, Nakajima S, Shah P, Caravaggio F, Iwata Y. Insight and medication adherence in schizophrenia: an analysis of the CATIE trial. *Neuropharmacology*. 2020; 168: 107–134. .
9. Ghosh P, Balasundaram S, Sankaran A, Chandrasekaran V, Sarkar S, Choudhury S. Factors associated with medication non-adherence among patients with severe mental disorder: a cross-sectional study in a tertiary care centre. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 2022; 7: 100–178. <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2022.100178>.
10. Mohammed F, Biftu G, Assebe Yadeta T, Dessie Y. Antipsychotic medication non-adherence and factors associated among patients with schizophrenia in eastern Ethiopia. *BMC Psychiatry*. 2024; 24(1): 108. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05554-0>.
11. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Reviews*. 2020; 9(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-1274-3>.
12. Girma S, Abdisa E, Fikadu T. Prevalence of antipsychotic drug non-adherence and Associated factors among patients with Schizophrenia attending at Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: Institutional Based Cross-Sectional Study. *Health Science Review Journal*. 2017; 11(4): 520–527. <https://doi.org/10.21767/1791-809X.1000520>.
13. Forsman J, Taipale H, Masterman T, Tiihonen J, Tanskanen A. Adherence to psychotropic medication in completed suicide in Sweden 2006–2013: a forensic-toxicological matched case-control study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 75: 1421–1430. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02707-z>.
14. Velligan DI, Maples NJ, Pokorny JJ, Wright C. Assessment of adherence to oral antipsychotic medications: what has changed over the past decade? *Schizophrenia Research*. 2020; 215: 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.022>.
15. Barlati S, Morena D, Nibbio G, et al. Internalized stigma among people with schizophrenia: Relationship with socio-demographic, clinical and medication-related features. *Schizophrenia Research*. 2022; 243: 364–371. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.06.007>. Epub 2021 Jun 25.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13(2): 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>.
17. Hai Yan Chan A, Horne R, Hankins M, Chisari C. The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020; 86(7): 1281–1288. <https://doi.org/10.1111/bcp.14193>.
18. Waddell L, Taylor M. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *Journal of Psychopharmacology*. 2008; 22(3): 238–243. <https://doi.org/10.1177/0269881107087976>.

Надійшла до редакції 07.02.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

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

UDC 616.381-002.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-3-5>

I. V. Karol<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3684-0127>  
 O. O. Bilyayeva<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2862-0423>

## PROBIOTIC SANITATION OF THE ABDOMINAL CAVITY IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED PERITONITIS

<sup>1</sup>Odesa Regional Clinical Hospital, Odesa, Ukraine<sup>2</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

UDC 616.381-002.1

I. V. Karol<sup>1,2</sup>, O. O. Bilyayeva<sup>3</sup>

### PROBIOTIC SANITATION OF THE ABDOMINAL CAVITY IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED PERITONITIS

<sup>1</sup>Odesa Regional Clinical Hospital, Odesa, Ukraine<sup>2</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** of the study was to determine the effectiveness of probiotic sanitation of the abdominal cavity in the treatment of disseminated peritonitis.

**Materials and methods.** The study included 98 patients with disseminated peritonitis. Patients were divided into 3 groups. Group I (main group) included 31 patients in whom the abdominal cavity was cleaned with a 5% solution of probiotic disinfectant. Group II (comparison group) consisted of 32 patients, in whom the abdominal cavity was cleaned with a solution of the sorbent "Enterosgel". Group III (placebo control group) included 35 patients in whom the abdominal cavity was cleaned with 0.9% NaCl solution. In order to determine the level of intoxication and the dynamics of peritonitis, we determined the functional activity of phagocytic cells of peripheral blood.

**Results.** Sanitation of the abdominal cavity with probiotic disinfectants in patients of Group I caused a decrease in the manifestations of endogenous intoxication already on the 3rd day of the study. These trends contributed to the optimization of the functional activity of neutrophil granulocytes and their bactericidal properties. A tendency to restore the function of monocytes was established. In patients of Group II, a positive dynamic of the studied indicators was noted on day 7 of the study. While in patients of Group III, these changes did not have a clearly pronounced positive dynamic throughout the study.

**Conclusions.** The study showed that the use of probiotic disinfectants for the sanitation of the abdominal cavity is an effective treatment for disseminated peritonitis, which significantly improves the treatment outcomes of such patients.

**Keywords:** peritonitis, abdominal sepsis, endogenous intoxication, antibiotic resistance, probiotics.

УДК 616.381-002.1

I. В. Кароль<sup>1,2</sup>, О. О. Біляєва<sup>3</sup>

### ПРОБІОТИЧНА САНАЦІЯ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ У ЛІКУВАННІ РОЗПОВСЮДЖЕНОГО ПЕРИТОНИТУ

<sup>1</sup>КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», Одеса, Україна<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Дослідження включило 98 пацієнтів з розповсюдженим перитонітом, які були розподілені на 3 групи. В групу I (основну) увійшов 31 пацієнт, якому санацію черевної порожнини проводили 5% розчином пробіотичного дезінфектанту, групу II (групу порівняння) становили 32 пацієнти, санацію проводили розчином сорбенту «Ентеросгель». В групу III (плацебо-контроль) увійшли 35 пацієнтів, яким санацію проводили 0,9% розчином NaCl. Визначали функціональну активність фагоцитуючих клітин. У хворих групи I зниження проявів ендогенної інтоксикації виявили вже на 3-тю добу дослідження. У хворих групи II позитивна динаміка досліджуваних показників відзначалася на 7-му добу дослідження. Тоді як у хворих групи III такі зміни не мали чітко вираженої позитивної динаміки.

**Ключові слова:** перитоніт, абдомінальний сепсис, ендогенна інтоксикація, антибіотикорезистентність, пробіотики.

### Introduction

The treatment of peritonitis and abdominal sepsis consists in several aspects: early targeted therapy and volume resuscitation, control of the source of infection, and antibiotic therapy. Surgical treatment of the source is a mandatory treatment for every patient with secondary or ongoing peritonitis and has both therapeutic and diagnostic

value. New diagnostic tools, such as biomarker assays and PCR methods for microbial detection, will accelerate the detection of complications after surgical treatment and allow for the rapid initiation of individualized antimicrobial therapy [1].

Proper source control is essential for the management of intra-abdominal infection (IAI). In this setting, appropriate source control is paramount to the treatment of most patients with IAI and can improve outcomes. In addition, adequate source control can also shorten the course of antibiotic therapy. The impact of source control is not related to the use of appropriate antibiotics. Several studies have shown

© I. V. Karol, O. O. Bilyayeva, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



that both are independent predictors of mortality, but there is consensus that without adequate source control, antibiotic therapy may have little or no effect [2].

The problem remains in antibiotic resistance of microorganisms, which is increasing every year and poses a great threat worldwide. It can be weakened by the use of probiotic disinfectants, which at the same time can have a positive effect on the treatment of peritonitis. The diverse range of properties of probiotics can solve many problems in medicine [3], as they have antibacterial, antifungal, antiviral and anti-inflammatory effects [4].

A great problem in the treatment of patients with peritonitis, and even more in abdominal sepsis, is an imbalance of the immune system. The first line of defense against an infectious factor is neutrophilic granulocytes (NGs) and monocytes, the cells responsible for innate immunity. Therefore, in our study, we chose to determine the functional activity of these phagocytic cells in the peripheral blood for evaluation of the level of intoxication and the dynamics of peritonitis.

Paradoxically, neutrophils are also one of the main mediators of tissue damage in various human diseases, including sepsis. Under normal conditions, the half-life of neutrophils in the blood circulation is limited to 6–10 hours, after which they undergo spontaneous apoptosis. However, during acute inflammation, the lifespan of neutrophils is significantly extended due to the action of proinflammatory mediators and bacterial membrane components such as endotoxin. This prolonged survival of neutrophils is associated with the accumulation of activated neutrophils, which contributes to persistent inflammation and further damage to body tissues with subsequent organ failure in critically ill patients [5].

Monocytes, which are the first to participate in the immune system's response to an infectious factor, also undergo significant changes in abdominal sepsis. The study of the dynamics of these cells at the beginning of the immune response in the peripheral blood revealed a decrease in their number in lipopolysaccharide-induced acute inflammation in humans. This is due to the migration of monocytes into tissues from the blood, where they differentiate into dendritic cells and macrophages, and also reflects an increase in monocytes in the marginal or migrating pool. Monocytes, in addition to their phagocytic function, play a significant role in the regulation of the

immune response. They can mediate apoptosis, modulate cytokine responses, and have calculated interactions with lymphocytes [6–8].

Given the above, this study is relevant and can improve the results of treatment of patients with disseminated peritonitis and abdominal sepsis.

**The aim** of the study was to determine the effectiveness of probiotic sanitation of the abdominal cavity in the treatment of disseminated peritonitis.

### Material and methods

This study included 98 patients with disseminated peritonitis who were operated on and treated in 2023–2024 at the Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, which is the base of the Department of General and Emergency Surgery of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Peritonitis was caused by the following diseases: acute appendicitis – 13 (13.3%) cases, acute cholecystitis – 8 (8.2%) cases, perforated gastric or duodenal ulcer – 34 (34.7%) cases, tumor perforation – 15 (15.3%) cases, small intestinal obstruction and intestinal perforation – 11 (11.2%) cases, trauma and injuries of the abdominal cavity – in 6 (6.1%) cases, colon perforation of non-tumor genesis – in 11 (11.2%) cases. All patients in the study were operated on with both laparoscopic and open surgical interventions.

The patients were divided into three groups, comparable in age and gender (Table 1), as well as in the presence of comorbidities (Table 2).

The table shows that most of the patients of the study were of the working age, which also contributes to the economic problem of peritonitis.

Comorbidities were detected in 62.2% of the study patients. It can be seen from the above data that the most common diseases of the cardiovascular system were found in patients. Most patients had two or more comorbidities.

Group I (main group) included 31 (31.6%) patients in whom the abdominal cavity was sanitized with a 5% solution of probiotic disinfectant “SVITECO PHS” (Sirion LLC, Ukraine) in sterile 0.9% NaCl solution 3–5-fold, then a probiotic disinfectant spray “AREDERMA” (Sirion LLC, Ukraine) was applied to the surgical wound, and after its closure – a gel with probiotics “SVITECO PPG” (Sirion LLC, Ukraine). Group II (comparison group) consisted of 32 (32.7%) patients in

Table 1

**Distribution of patients with peritonitis depending on age and gender**

Age, years	Group I, n=31				Group II, n=32				Group III, n=35			
	Men		Women		Men		Women		Men		Women	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
18–20	1	3.2	–	–	1	3.1	1	3.1	–	–	–	–
21–30	3	9.7	1	3.2	4	12.5	1	3.1	2	5.7	–	–
31–40	1	3.2	1	3.2	2	6.3	–	–	3	8.6	1	2.9
41–50	4	12.9	3	9.7	2	6.3	2	6.3	2	5.7	2	5.7
51–60	3	9.7	2	6.5	4	12.5	1	3.1	5	14.3	1	2.9
61–70	1	3.2	3	9.7	1	3.1	2	6.3	5	14.3	3	8.6
71–80	3	9.7	3	9.7	4	12.5	3	9.4	2	5.7	4	11.4
>80	1	3.2	1	3.2	–	–	4	12.5	1	2.9	4	11.4
Total	17	54.8	14	45.2	18	56.3	14	43.7	20	57.1	15	42.9

Table 2

## Comorbidities in patients with peritonitis by study groups

Name of the disease	Group I, n=31		Group II, n=32		Group III, n=35	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Diseases of the cardiovascular system (CHD, ASC, HTN)	12	38.7	10	31.3	15	42.9
Post-thrombophlebitic syndrome of the lower extremities	3	9.7	2	6.3	3	8.6
Diabetes mellitus	4	12.9	5	15.6	4	11.4
Drug addiction	1	3.2	1	3.1	1	2.9
Closed chest injury	1	3.2	1	3.1	3	8.6
Obesity	1	3.2	2	6.3	2	5.7
Gastric ulcer and duodenal ulcer	3	9.7	2	6.3	2	5.7
Chronic pancreatitis	3	9.7	2	6.3	2	5.7
Diseases of the respiratory system	3	9.7	4	12.5	3	8.6
Osteochondrosis, intervertebral protrusions and hernias	2	6.5	1	3.1	–	–
Diseases of the genitourinary system	4	12.9	3	9.4	4	11.4

Notes: CHD – coronary heart disease, ASC – atherosclerotic cardiosclerosis, HTN – hypertension.

whom the abdominal cavity was sanitized with a solution of sorbent “Enterosgel” (KREOMA-PHARM, Ukraine) in sterile 0.9% NaCl solution 3–5-fold with an exposure of the solution for 2–3 minutes, after which it was washed out of the abdominal cavity with 0.9% NaCl 3–5 times. Group III (placebo control) included 35 (35.7%) patients who underwent abdominal cavity sanitation with 0.9% NaCl 3–5 times.

Treatment and examination of patients was carried out in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (Seoul, 2008), orders of the Ministry of Health of Ukraine (No. 281 of November 01, 2000, No. 355 of September 25, 2002, No. 356 of May 22, 2009 as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 574 of August 05, 2009, No. 1118 of December 21, 2012), and with the permission of the Ethics Committee of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Protocol No. 8 of November 7, 2022). All patients provided written consent to the processing of their personal data.

In order to determine the level of intoxication and the dynamics of peritonitis we determined the functional activity of phagocytic cells of the peripheral blood. The activity of monocytes and NGs was studied in patients in the NST (nitroblue tetrazolium reduction test) [9]. It was performed in two modifications: spontaneous and induced tests. The spontaneous test is an indicator of the functional activity of the total pool of phagocytic cells in the peripheral blood. *E. coli* antigen was used as a stimulant in the induced test. The test makes it possible to determine the ability of NGs and monocytes to complete phagocytosis. The number of NST-positive cells per 200 intact NGs was determined. The study examined the effect of microbial antigens on the activity of the NG myeloperoxidase enzyme, which is oxygen-dependent. The microscopic study was performed using light-optical microscopes “ZEISS” (Germany) with the data processing system “Axio Imager. A2” data processing system with 5x, 10x, 20x, 40x objective magnification, 1.5 binocular objective, and 10x eyepieces.

Statistical processing of the study results was performed using the Statistical software EZR v. 1.64

(graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). If the values conformed to the law of normal data distribution, the samples were evaluated using Student's t-test or Fisher's F-test at a significance level of 95% ( $\alpha = 0.05$ ). If the values did not conform to the law of normal distribution of data, nonparametric statistics methods were used – Mann–Whitney U-test and Wilcoxon rank sum test. In all cases of statistical evaluation,  $p < 0.05$  was considered significant.

### Results of research and their discussion

When determining the functional state of peripheral blood NGs on day 1 of the study (Table 3), we found an increase in spontaneous activity 3.56-fold ( $p < 0.01$ ) and a significant decrease in induced activity 3.64-fold ( $p < 0.01$ ).

A decrease in the activity of myeloperoxidase NGs was determined in relation to the reference values 2.81-fold ( $p < 0.01$ ).

The activity of monocytes was reduced 2.85-fold ( $p < 0.01$ ) compared to the baseline values. A significant inhibition of monocyte function in response to microbial activation was also determined – 8.05-fold ( $p < 0.001$ ) compared to the reference values.

On day 3 of the study, we found a tendency to reduce the spontaneous activity of NG 1.55-fold ( $p < 0.05$ ) compared to the baseline values, and in the induced test, an increase was determined 1.42-fold compared to the baseline values ( $p < 0.05$ ).

An increase in the activity of neutrophils myeloperoxidase was found to be 2.1-fold higher than the baseline values ( $p < 0.01$ ).

Also, on day 3 of the study, a tendency to restore the functional activity of monocytes in both spontaneous and stimulated tests was established – 1.49-fold ( $p < 0.05$ ) and 5.43-fold ( $p < 0.001$ ), respectively.

On day 7 of the study of patients of Group I, a decrease in the functional activity of NGs relative to the baseline values in the spontaneous test with an increase in the induced test was found: 1.94-fold ( $p < 0.01$ ) and 2.67-fold ( $p < 0.01$ ), respectively.

Table 3

## Indicators of functional activity of peripheral blood phagocytic cells in patients of Group I

Indicators	Units of measurement	Study period, day			Reference values
		1 day	3 days	7 days	
Neutrophilic granulocytes					
Spontaneous test	%	44.5±2.24 *p<0.01	28.7±2.9 *p<0.05 **p<0.05	22.9±1.6 *p<0.05 **p<0.01	12.5±0.26
Induced test	%	4.3±1.1 *p<0.01	6.1±1.0 *p<0.05 **p<0.05	11.5±1.4 *p<0.05 **p<0.01	15.67±1.05
Activity of myeloperoxidase NG	AU	0.75±0.08 *p<0.01	1.58±0.09 *p<0.05 **p<0.01	1.73±0.06 *p<0.05 **p<0.01	2.11±0.15
Monocytes					
Spontaneous test	%	3.96±1.01 *p<0.01	5.9±1.10 *p<0.01 **p<0.05	7.95±0.97 *p<0.05 **p<0.01	11.27±0.67
Induced test	%	1.45±0.65 *p<0.001	7.87±0.87 *p<0.05 **p<0.001	8.94±1.05 *p<0.05 **p<0.001	11.67±0.97

Notes: \* – probability of differences relative to the reference values; \*\* – probability of differences relative to the baseline values.

An increase in the activity of myeloperoxidase 2.31-fold (p<0.01) relative to baseline values was determined.

The functional activity of monocytes was characterized by an increase in the spontaneous test 2.0-fold (p<0.01) and in the induced test 6.17-fold (p<0.001) compared to the baseline values.

When determining the functional state of peripheral blood NGs on day 1 of the study (Table 4) in patients of Group II, we found a significant increase in spontaneous activity in relation to the reference values 3.45-fold (p<0.01) and a decrease in induced activity 4.24-fold (p<0.01).

A decrease in the activity of myeloperoxidase NGs was determined in relation to the reference values 3.06-fold (p<0.01).

The activity of monocytes was 3.76-fold reduced (p<0.01) compared to the reference values. Also, a

significant inhibition of monocyte function in response to microbial activation was determined in relation to the reference values 9.73-fold (p<0.001).

On day 3 of the study, we found a tendency to decrease the spontaneous activity of NG in relation to the baseline values 1.37-fold (p<0.05), and increase in the induced test 1.33-fold (p<0.05).

An increase in the activity of neutrophil myeloperoxidase was found 1.75-fold (p<0.01) compared to baseline values.

Also, on day 3 of the study, a tendency to increase the functional activity of monocytes in both spontaneous and stimulated tests 1.63-fold (p<0.05) and 3.60-fold (p<0.01), respectively, was established.

On day 7 we determined a decrease in the functional activity of the NGs relative to the baseline values 1.68-fold (p<0.01) in the spontaneous test and an increase 2.35-fold

Table 4

## Indicators of functional activity of peripheral blood phagocytic cells in patients of Group II

Indicators	Units of measurement	Study period, day			Reference values
		1 day	3 days	7 days	
Neutrophilic granulocytes					
Spontaneous test	%	43.1±1.73 *p<0.01	31.5±2.4 *p<0.01 **p<0.05	25.6±0.9 *p<0.01 **p<0.01	12.5±0.26
Induced test	%	3.7±0.3 *p<0.01	4.93±0.7 *p<0.01 **p<0.05	8.7±0.68 *p<0.01 **p<0.01	15.67±1.05
Activity of myeloperoxidase NG	AU	0.69±0.06 *p<0.01	1.21±0.08 *p<0.05 **p<0.01	1.60±0.14 *p<0.05 **p<0.01	2.11±0.15
Monocytes					
Spontaneous test	%	3.0±0.70 *p<0.01	4.9±0.73 *p<0.01 **p<0.05	6.92±0.89 *p<0.01 **p<0.01	11.27±0.67
Induced test	%	1.20±0.45 *p<0.001	4.32±0.66 *p<0.01 **p<0.01	6.28±0.81 *p<0.01 **p<0.001	11.67±0.97

Notes: \* – probability of differences relative to the reference values; \*\* – probability of differences relative to the baseline values.



( $p<0.01$ ) in the induced test. However, these indicators were 2.05-fold higher than the reference values in the spontaneous test ( $p<0.01$ ) and 1.80-fold lower in the induced test ( $p<0.01$ ).

A positive dynamic of myeloperoxidase activity was determined relative to the baseline values. The obtained results exceeded the baseline values 2.32-fold ( $p<0.01$ ), but they were higher than the reference values 1.32-fold ( $p<0.05$ ).

An increase in the functional activity of monocytes relative to the baseline values was found 2.31-fold ( $p<0.01$ ) in the spontaneous test and 5.23-fold ( $p<0.001$ ) in the induced test, but they were lower than the reference values 1.63-fold ( $p<0.01$ ) and 1.86-fold ( $p<0.01$ ), respectively.

In determining the functional state of peripheral blood NGs in patients of Group III on day 1 of the study (Table 5), we found an increase in spontaneous activity compared with the reference values 3.46-fold ( $p<0.01$ ) and a decrease in induced activity 4.24-fold ( $p<0.001$ ).

A decrease in the activity of myeloperoxidase NGs was determined in relation to the reference values 3.46-fold ( $p<0.01$ ).

The activity of monocytes was reduced compared to the reference values 3.52-fold ( $p<0.01$ ). Also, a significant inhibition of monocyte function 7.78-fold ( $p<0.001$ ) in response to microbial activation was determined compared to the reference values.

On day 3 of the study, we found that the spontaneous activity of NGs remained at the same level, and in the induced test it decreased 1.26-fold ( $p<0.05$ ) and 5.33-fold ( $p<0.001$ ) compared to the baseline values and reference values.

A decrease in neutrophil myeloperoxidase activity was observed relative to the baseline values by 1.17-fold ( $p<0.05$ ) and to the reference values by 4.06-fold ( $p<0.01$ ).

Also, on day 3, a slight increase in the functional activity of monocytes in both spontaneous and stimulated tests was found relative to baseline values, but they remained

significantly reduced relative to the reference values – 2.89-fold ( $p<0.01$ ) and 6.14-fold ( $p<0.001$ ), respectively.

On day 7, we identified a tendency to a decrease in the functional activity of NGs relative to the baseline values 1.10-fold ( $p<0.05$ ) in the spontaneous test and an increase 1.27-fold ( $p<0.05$ ) in the induced test. However, these values remained significantly different from the reference values.

Myeloperoxidase activity was close to the baseline values and significantly reduced compared to the reference values – 3.40-fold ( $p<0.01$ ).

The functional activity of monocytes in the spontaneous test corresponded to the baseline values and was significantly reduced compared to the reference values – 3.52-fold ( $p<0.01$ ). In the induced test, an increase in activity was noted in relation to the baseline values 2.60-fold ( $p<0.01$ ), but it was lower than the reference values 2.99-fold ( $p<0.01$ ).

According to Table 5, throughout the study, a significant inhibition of the activity of myeloperoxidase NGs was detected in Group III. This indicates a violation of phagocytosis, namely its oxygen-dependent phase. In this group, the functional activity of monocytes was determined at the stage of decompensation throughout the study.

Studies on phagocyte dysfunction caused by microbial load have shown a decrease in their antimicrobial response due to damage to mitochondrial function. This increases the body's susceptibility to secondary infections [10].

Thus, in patients with peritonitis, we found a significant inhibition of NG and monocyte function. There was a significant activation of NGs, but their functional potential, which was determined by the effect of bacterial antigen *E. coli*, was sharply weakened. These processes can be explained by the nature of spontaneous and stimulated NSTs. The spontaneous test shows the ability of NGs and monocytes to carry out phagocytosis, while the induced test, in turn, reflects the ability of these cells to complete phagocytosis. Therefore, an increase in the spontaneous

Table 5

## Indicators of functional activity of peripheral blood phagocytic cells in patients of Group III

Indicators	Units of measurement	Study period, day			Reference values
		1 day	3 days	7 days	
Neutrophilic granulocytes					
Spontaneous test	%	43.3±1.42 *p<0.01	43.5±2.2 *p<0.01 **p>0.05	39.5±3.5 *p<0.01 **p<0.05	12.5±0.26
Induced test	%	3.7±0.6 *p<0.001	2.94±0.8 *p<0.001 **p<0.05	4.7±0.9 *p<0.01 **p<0.05	15.67±1.05
Activity of myeloperoxidase NG	AU	0.61±0.06 *p<0.01	0.52±0.09 *p<0.01 **p<0.05	0.62±0.05 *p<0.01 **p>0.05	2.11±0.15
Monocytes					
Spontaneous test	%	3.2±0.67 *p<0.01	3.9±0.7 *p<0.01 **p>0.05	3.2±0.5 *p<0.01 **p>0.05	11.27±0.67
Induced test	%	1.5±0.7 *p<0.001	1.9±0.2 *p<0.001 **p>0.05	3.9±0.7 *p<0.01 **p<0.01	11.67±0.97

Notes: \* – probability of differences relative to the reference values; \*\* – probability of differences relative to the baseline values.

test indicates a significant load of NGs with antigens of microorganisms, and a decrease in the functional activity of these cells in the induced test reflects their ability to complete phagocytosis in the oxygen-dependent phase.

The results of the study showed that peritonitis develops severe and extremely severe endotoxemia. At the same time, compounds are formed that have a significant damaging effect on the main effector cells of natural resistance, suppressing the functional state and reducing their metabolic activity. As a result, phagocytic cells become a source of secondary microbial intoxication. The accumulation of toxins of microbial and histiogenic origin in the body of patients with peritonitis causes a significant damaging effect of peripheral blood serum on autologous leukocytes, which in turn reduces their antimicrobial functional potential.

Sanitation of the abdominal cavity with probiotic disinfectants in patients of Group I led to a decrease in the manifestations of endogenous intoxication already on day 3 of the study. These trends contributed to the optimization of the functional activity of NGs and their bactericidal capabilities. A tendency to restore the function of monocytes, the main effector messengers of both innate and adaptive immunity, was established. On day 7, a positive dynamic of the studied parameters was observed.

In patients of Group II, a positive dynamic of the studied parameters was noted on day 7 of the study. Whereas in patients of Group III, these changes did not have a clearly expressed positive dynamic throughout the study.

In the available literature, we did not find data on the use of probiotic disinfectants for the sanitation of

the abdominal cavity in case of disseminated peritonitis. This trend is interesting from a surgical point of view, since peritonitis is associated with a variety of microorganisms that are resistant to most antibacterial drugs, and probiotics can provide an alternative to them. Also, probiotic disinfectants have a positive effect on the course of peritonitis and significantly improve the results of its treatment. We have proven their effectiveness in an experimental study [3; 11].

Probiotic disinfectants can significantly reduce antibiotic resistance, improve health protection worldwide, and save significant money [12].

### Conclusions

The study has shown that the use of probiotic disinfectants for abdominal cavity sanitation is an effective treatment for disseminated peritonitis, which significantly improves the treatment outcomes of such patients.

Sanitation of the abdominal cavity with probiotic disinfectants in patients of Group I led to a decrease in the manifestations of endogenous intoxication already on day 3 of the study. These trends contributed to the optimization of the functional activity of neutrophilic granulocytes and their bactericidal properties. A tendency to restore the function of monocytes was established. On day 7 of the study, a positive dynamic of the studied indicators was observed. In patients of Group II, a positive dynamic of the studied parameters was noted on day 7 of the study. Whereas in patients of Group III these changes did not have a pronounced positive dynamic throughout the study.

### BIBLIOGRAPHY

- Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbecks Arch Surg.* 2019 May; 404(3): 257–271. doi: 10.1007/s00423-019-01752-7. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30685836.
- Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021 Sep 25; 16(1): 49. doi: 10.1186/s13017-021-00387-8. PMID: 34563232. PMCID: PMC8467193.
- Biliaieva OO, Karol IV. Novi pidkhody do borotby z antybiotyko rezystentnistiu [New approaches to combating antibiotic resistance]. *Kharkivska khirurhichna shkola.* 2024; 5(128): 93–99. doi: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.5.2024.16> (in Ukrainian).
- Wang X, Hao G, Zhou M, Chen M, Ling H, Shang Y. Secondary metabolites of *Bacillus subtilis* L2 show antiviral activity against pseudorabies virus. *Front Microbiol.* 2023 Oct 30; 14: 1277782. doi: 10.3389/fmicb.2023.1277782. eCollection 2023. PMID: 37965547. PMCID: PMC10642297.
- Paunel-Görgülü A, Kiricevska T, Løgters T, Windolf J, Flohe S. Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis. *Mol Med.* 2012 May9; 18(1): 325–335. doi: 10.2119/molmed.2011.00380. PMID: 22231730. PMCID: PMC3356414.
- Tak T, van Groenendael R, Pickkers P, Koenderman L. Monocyte subsets are differentially lost from the circulation during acute inflammation induced by human experimental endotoxemia. *J Innate Immun.* 2017 Jun 23; 9(5): 464–474. doi: 10.1159/000475665. PMID: 28641299. PMCID: PMC6738874.
- Boudesson de Chanville C, Chousterman BG, Hamon P, et al. Sepsis triggers a late expansion of functionally impaired tissue-vascular inflammatory monocytes during clinical recovery. *Front Immunol.* 2020 Apr 30; 11: 675. doi: 10.3389/fimmu.2020.00675. PMID: 32425929. PMCID: PMC7212400.
- Doughty C, Oppermann L, Hartmann NU, Dreschers S, Gille C, Orlikowsky T. Monocytes in neonatal bacterial sepsis: think tank or workhorse? *BioChem.* 2022 Jan 7; 2(1): 27–42. doi: 10.3390/biochem2010003.
- Berkalo LV, Bobovych OV, Bobrova NO, et al. Metody klinichnykh ta eksperymentalnykh doslidzhen v medytsyni [Methods of clinical and experimental research in medicine]. Kaidashev IP, redaktor. Poltava: Polimet; 2003. 320 p. (in Ukrainian).
- Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol.* 2016 Apr; 17(4): 406–413. doi: 10.1038/ni.3398. PMID: 26950237.
- Biliaieva OO, Znaievskiy MI, Karol IV. Modern innovative strategies in education and science: Collective monograph. Compiled by V. Shpak; Chairman of the Editorial Board S. Tabachnikov. Sherman Oaks, California: GS Publishing Services;

2024. Obhruntuvannia zastosuvannia probiotychnykh dezinfektantiv v kompleksnomu likuvanni eksperymentalnoho perytonitu. p. 38–54. doi: 10.51587/9798-9895-14663-2024-119-38-54 (in Ukrainian).
12. Tarricone R, Rognoni C, Arnoldo L, Mazzacane S, Caselli E. A Probiotic-Based Sanitation System for the Reduction of Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistances: A Budget Impact Analysis. *Pathogens*. 2020 Jun 23; 9(6): 502. doi: 10.3390/pathogens9060502. PMID: 32585922. PMCID: PMC7350316.

*Надійшла до редакції 13.02.2025 р.*

*Прийнята до друку 26.06.2025 р.*

*Електронна адреса для листування drkarol@ukr.net*



L. A. Gai<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2934-7361>  
 M. M. Kurtova<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4060-619X>  
 Ye. V. Tarasov<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6809-5921>  
 O. V. Kovaliuk<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6789-7279>  
 I. H. Koltsova<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8784-7068>

## IMPACT OF ANTIBODIES TO CCD ON THE RESULTS OF SEROLOGICAL TESTING FOR FOOD ALLERGY

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

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

UDC 616-097:57:663.1:5796

L. A. Gai<sup>1</sup>, M. M. Kurtova<sup>1</sup>, Ye. V. Tarasov<sup>1</sup>, O. V. Kovaliuk<sup>2</sup>, I. H. Koltsova<sup>1</sup>

### IMPACT OF ANTIBODIES TO CCD ON THE RESULTS OF SEROLOGICAL TESTING FOR FOOD ALLERGY

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

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

**Background.** Serological tests for food allergy can yield false positive results due to antibodies against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD), potentially leading to overdiagnosis of IgE-mediated food allergy.

**Objective** – to assess the impact of anti-CCD antibodies on the results of serological testing for food allergy in patients from southern Ukraine.

**Methods.** A total of 1,210 patients with a suggestive or convincing history of food allergy underwent serological testing for specific IgE antibodies to various food allergens using two immunoblotting panels. One panel included a CCD marker. Statistical analysis compared the frequency and pattern of positive results in patients with and without anti-CCD antibodies.

**Results.** Antibodies to at least one allergen were detected in 46.0% of patients. Patients with anti-CCD antibodies had a higher count of positive reactions to CCD-containing allergens (mean: 7.30 vs. 0.85,  $p < 0.001^*$ ), while no such significant difference was observed for non-CCD allergens (mean: 1.15 vs. 1.90,  $p = 0.0256$ ).

**Conclusion.** The presence of anti-CCD antibodies significantly increases the number of positive reactions to CCD-containing food allergens in serological tests. Multiple positive results for such allergens should prompt suspicion of anti-CCD antibodies and further evaluation to avoid overdiagnosis of food allergy.

**Keywords:** food allergy, cross-reactive carbohydrate determinants, CCD, IgE, Ukraine.

УДК 616-097:57:663.1:5796

Л. А. Гай<sup>1</sup>, М. М. Куртова<sup>1</sup>, Є. В. Тарасов<sup>1</sup>, О. В. Ковалюк<sup>2</sup>, І. Г. Кольцова<sup>1</sup>

### ВПЛИВ АНТИТІЛ ДО ССД НА РЕЗУЛЬТАТИ СЕРОЛОГІЧНОГО ТЕСТУВАННЯ НА ХАРЧОВУ АЛЕРГІЮ

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

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

Серед 1210 пацієнтів із підозрою або підтвердженим анамнезом харчової алергії у південному регіоні України у 46,0% виявлено антитіла хоча б до одного алергену з двох панелей. Вперше в Україні досліджено вплив антитіл до перехресно-реактивних вуглеводних детермінант (ССД) на результати серологічного тестування: у носіїв анти-ССД антитіл кількість позитивних реакцій на ССД-вмісні алергени була суттєво вищою (у середньому 7,30 проти 0,85;  $p < 0,001$ ), тоді як для алергенів без ССД такої різниці не виявлено. Отже, множинні позитивні результати на ССД-вмісні харчові алергени під час тестування екстрактами повинні викликати підозру на наявність анти-ССД антитіл і є підставою для додаткового обстеження з метою уникнення надмірної діагностики IgE-опосередкованої харчової алергії.

**Ключові слова:** харчова алергія, перехресно-реактивні вуглеводні детермінанти, CCD, IgE, Україна.

### Introduction

Current diagnostic approaches to patients with suspected food allergy include history and physical examination, skin prick testing (SPT), in vitro testing and food challenges [1; 2]. In patients with convincing or suggestive history, the initial testing includes SPT or in vitro tests, which are mainly carried out by serological methods using enzyme immunoassay or immunoblotting. The choice of

testing depends on patient clinician preferences, tests availability, and limitations. Although immunoassays are more costly than SPT, they are not affected by antihistamines and other medications, or skin conditions, and can be safely used in patients with severe anaphylaxis. Unfortunately, immunoassays may demonstrate false positive results due to the antibodies to cross-reactive carbohydrate determinants (CCD), which are protein-linked carbohydrate structures common in food allergens of plant origin [3]. Being tested for specific IgE (sIgE) antibodies by serological assays, patients with antibodies to CCDs can show a large number of positive reactions, called multi-reactions. This may lead to confusing results and overdiagnosis of IgE-me-

© L. Gai, M. Kurtova, Ye. Tarasov et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



diated food allergy. Previously, we have shown the effect of anti-CCD antibodies on immunoassay results in patients with respiratory allergy [4]. Here we explore the possible role of anti-CCD antibodies in initial *in vitro* testing for suspected IgE-mediated food allergy.

**The purpose of the study is** to explore the possible role of anti-CCD antibodies in initial *in vitro* testing for suspected IgE-mediated food allergy.

### Materials and methods

1210 patients of the Southern region of Ukraine (Odesa and Mykolayiv regions) with suggestive or convincing history of food allergy administered for initial serological testing by clinicians. Patients were tested for sIgE using two distinct immunoblotting panels with different sets of crude allergen extracts produced by Mediawiss (Germany): 238 patients were tested using Mediawiss Food LV30 (Panel B), that contains CCDx marker, 972 with Mediawiss Food A30 (Panel A) without CCDx marker. The following allergens were tested: Mediawiss Food LV30 – CCDx, Staphyl. mix (mstaph), codfish (f3), salmon (f41), beef (f27), pork (f26), chicken (f83), egg white (f1), egg yolk (f75), milk (f2),  $\alpha$ -lactalbumin (f76),  $\beta$ -lactoglobulin (f77), caseine (f78), wheat flour (f4), rye flour (f5), oat flour (f7), maize flour (f8), peanut (f13), coconut (f36), tomato (f25), potato (f35), bell pepper (f218), buckwheat (f11), carrot (f31), celery (f85), apple (f49), orange (f33), banana (f92), soy bean (f14); Mediawiss Food A30 – milk (f2), caseine (f78), cheese mix (fx400), egg white (f1), egg yolk (f75), beef (f27), fish mix (fx3), shrimp (f24), cacao (f93), wheat flour (f4), barley flour (f6), rice flour (f9), maize flour (f8), soy bean (f14), sesame seed (f10), carrot (f31), potato (f35), tomato (f25), celery (f85), banana (f92), citrus mix (fx10), pepper (f263), strawberry (f44), kiwifruit (f84), onion (f48), peanut (f13), hazelnut (f17), walnut (f256), almond (f20), pistachio nut (f203). CCDx marker included in the Mediawiss Food LV30 panel contains mixture of the CCD-containing molecules – bromelain, horseradish peroxidase and ascorbate oxidase, usually used for detection of anti-CCD antibodies.

Reaction was assumed as positive if concentration of IgE was equal or more than 0.35 IU/ml (1 class according to RAST classification).

This study is in compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics and was approved by the ethics committee of Odessa National Medical University (Protocol No. 9 – 04.11.2019). Written informed consent was obtained from each patient or patient's parents in case if the patient has not reached 18 years old.

All data processing and statistical analyses were performed using R (version 4.0 or later) and RStudio. The following R packages were primarily used: tidyverse for data manipulation and visualization (including ggplot2 for plots and dplyr for data wrangling), readxl for importing Excel data, DescTools for calculating Wilson binomial confidence intervals (BinomCI), knitr for generating HTML tables (kable), and MASS for Negative Binomial Generalized Linear Models (glm.nb). Standard R functions from the stats package were used for Wilcoxon Rank-Sum

tests (wilcox.test) and Poisson Generalized Linear Models (glm with family = poisson). Frequencies are presented as percentages with 95% Wilson CIs. Comparisons of counts between groups were performed using the non-parametric Mann-Whitney U test (Wilcoxon rank-sum test). For count data, Poisson and Negative Binomial GLMs were also employed to model the relationship between group status and allergen counts, providing an alternative statistical approach. For inter-panel comparisons of individual allergen frequencies (binary data: positive/negative), the Mann-Whitney U test was used. A p-value < 0.01 was considered statistically significant for all tests.

### Results and their discussion

Among patients with suggestive or convincing history of food allergy in the Southern region of Ukraine (N=1210), 46.0% [95% CI: 43.2, 48.8] had antibodies to at least one allergen across the two panels. Gender and age characteristics of seropositive patients were as follows: For Panel A: the panel initially included N = 402 seropositive participants, the mean age was M = 22.03 years (SD = 18.48), sex distribution: Female: n = 208 (51.7%), Male: n = 194 (48.3%); For Panel B: the panel initially included N = 154 seropositive participants, the mean age was M = 20.81 years (SD = 17.82), sex distribution: Female: n = 82 (53.2%), Male: n = 72 (46.8%).

Both panels showed similar total positive allergen distribution (Figure 1).

Inter-Panel Comparison of composition of positive allergen count were analyzed (Figure 2). It was shown that there were no significant difference in Overall Total Positive Allergens Count (p = 0.54840), Overall CCD-Containing Allergens Count (p = 0.43130) and Overall Non-CCD Allergen Count (p = 0.22300).

Due to different allergens included in used panels the results were analyzed separately (Table 1). In Panel A, the most commonly detected antibodies were to Egg white (f1) (41.3%; 95% CI: [36.6, 46.2]) followed by Milk (f2) (40.3%; 95% CI: [35.6, 45.2]). In Panel B, the structure of seropositivity showed antibodies to  $\alpha$ -lactalbumin (f76) (40.3%; 95% CI: [32.8, 48.2]) followed by Milk (f2) (39.6%; 95% CI: [32.2, 47.5]) as most common.

The highest detection rates for CCD-containing food allergens were for Bell pepper (f218) (27.9%; 95% CI: [21.4, 33.5]) and Wheat flour (f4) (25.6%; 95% CI: [21.6, 30.1]) (Panel A)/ (20.1%; 95% CI: [14.6, 27.2]) (Panel B).

sIgE detection rate to CCD was 13.0%; 95% CI: [10.29, 15.71], which was comparable to anti-CCD antibodies detection rate in our study of patients with suspected respiratory allergy – 17.8%; 95% CI: [16.09, 19.51] [5]), as well as other studies [3; 4].

It should be noted that for some non-CCD allergens (Table 1, marked with asterisk) surprisingly significant difference in detection rate in two panels of the same manufacturer was observed. The nature of this phenomenon should be investigated separately.

Earlier we showed that the presence of anti-CCD antibodies significantly changed results of immunoassays for respiratory allergy testing by increasing detection rate of antibodies to plant and insect allergens, and number of positive markers on a panel [5; 6]. Therefore, we assumed

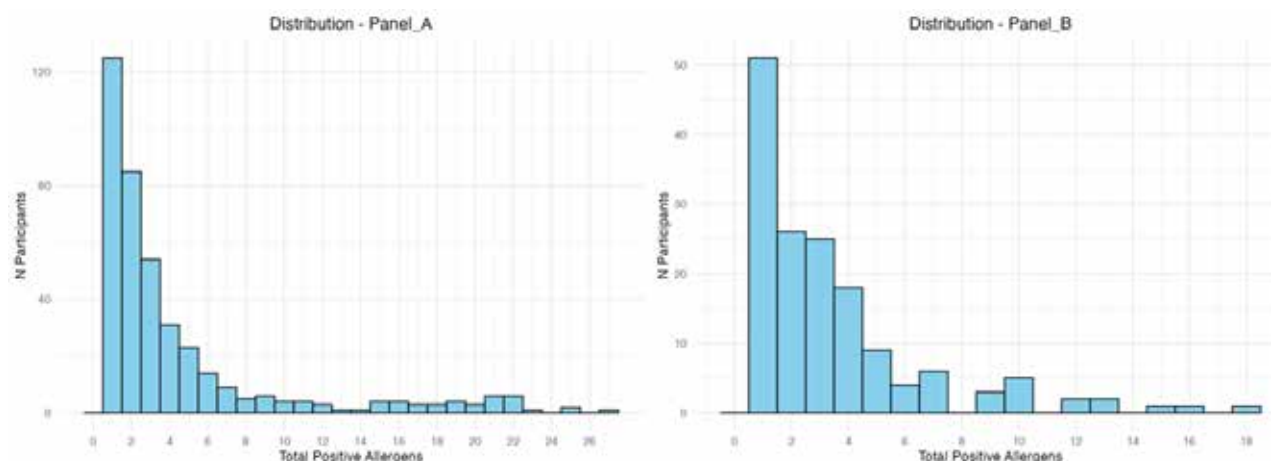


Fig. 1. Distribution of Total Positive Allergens in Panels A and B

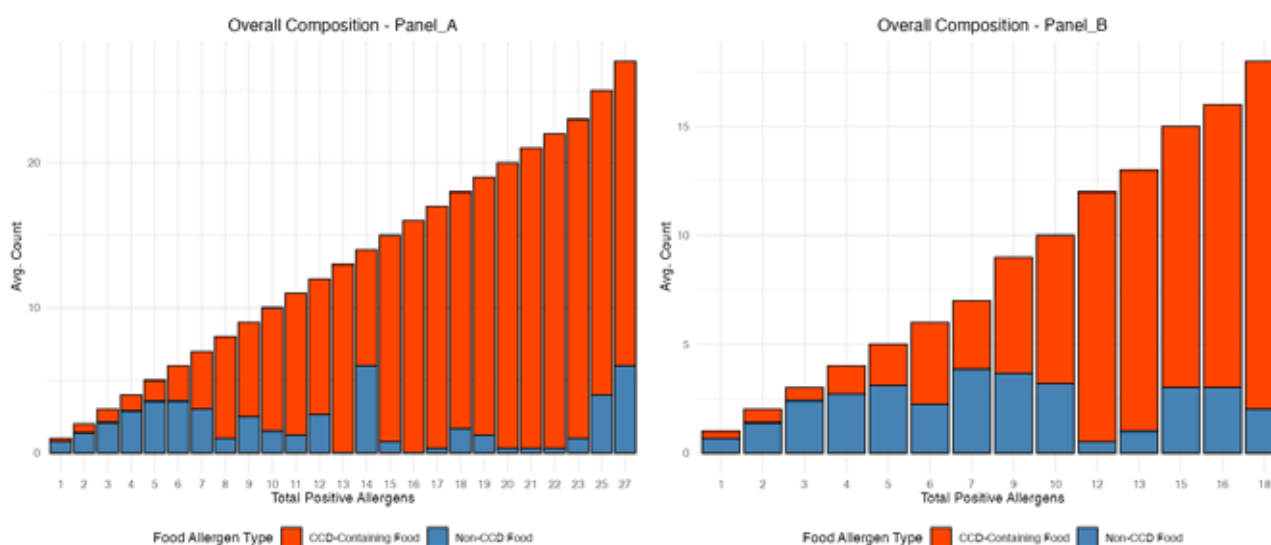


Fig. 2. Overall Composition of Positive Allergens

Table 1

Combined Allergen Frequency Table (Panel A vs Panel B)

Allergen	Panel A		Panel B		p-value (A vs B)
	Freq (%)	95% CI	Freq (%)	95% CI	
1	2	3	4	5	6
<b>CCD-containing Allergens</b>					
Cacao (f93)	2.7%	[1.5, 4.8]	—	—	—
Wheat flour (f4)	25.6%	[21.6, 30.1]	20.1%	[14.6, 27.2]	0.176
Barley flour (f6)	11.4%	[8.7, 14.9]	—	—	—
Rice flour (f9)	14.4%	[11.3, 18.2]	—	—	—
Maize flour (f8)	21.1%	[17.4, 25.4]	14.3%	[9.6, 20.7]	0.0667
Soy bean (f14)	7.5%	[5.3, 10.5]	3.9%	[1.8, 8.2]	0.127
Sesame seed (f10)	14.2%	[11.1, 17.9]	—	—	—
Carrot (f31)	13.4%	[10.4, 17.1]	7.8%	[4.5, 13.1]	0.0661
Potato (f35)	13.2%	[10.2, 16.8]	7.1%	[4.0, 12.3]	0.046
Tomato (f25)	13.2%	[10.2, 16.8]	7.8%	[4.5, 13.1]	0.077
Celery (f85)	19.4%	[15.8, 23.6]	11.0%	[7.0, 17.0]	0.0192
Banana (f92)	7.7%	[5.5, 10.7]	3.9%	[1.8, 8.2]	0.107
Citrus mix (fx10)	15.7%	[12.4, 19.5]	—	—	—
Pepper (f263)	8.7%	[6.3, 11.9]	—	—	—
Strawberry (f44)	5.5%	[3.6, 8.1]	—	—	—

Continuation of Table 1

1	2	3	4	5	6
<b>CCD-containing Allergens</b>					
Kiwifruit (f84)	12.0%	[9.1, 15.5]	–	–	–
Onion (f48)	10.7%	[8.0, 14.1]	–	–	–
Peanut (f13)	17.4%	[14.0, 21.4]	12.3%	[8.0, 18.5]	0.145
Hazelnut (f17)	22.9%	[19.0, 27.2]	–	–	–
Walnut (f256)	12.9%	[10.0, 16.6]	–	–	–
Almond (f20)	5.7%	[3.8, 8.4]	–	–	–
Pistachio nut (f203)	11.7%	[8.9, 15.2]	–	–	–
Rye flour (f5)	–	–	15.6%	[10.7, 22.1]	–
Oat flour (f7)	–	–	2.6%	[1.0, 6.5]	–
Coconut (f36)	–	–	5.2%	[2.7, 9.9]	–
Bell pepper (f218)	–	–	27.9%	[21.4, 35.5]	–
Buckwheat (f11)	–	–	15.6%	[10.7, 22.1]	–
Apple (f49)	–	–	4.5%	[2.2, 9.1]	–
Orange (f33)	–	–	9.1%	[5.5, 14.7]	–
<b>Non-CCD Allergens</b>					
Milk (f2)	40.3%	[35.6, 45.2]	39.6%	[32.2, 47.5]	0.883
Caseine (f78)	9.2%	[6.8, 12.4]	17.5%	[12.3, 24.3]	<b>0.00595*</b>
Cheese mix (fx400)	28.4%	[24.2, 33.0]	–	–	–
Egg white (f1)	41.3%	[36.6, 46.2]	25.3%	[19.1, 32.7]	<b>&lt;0.001*</b>
Egg yolk (f75)	21.9%	[18.1, 26.2]	9.7%	[6.0, 15.4]	<b>&lt;0.001*</b>
Beef (f27)	13.7%	[10.7, 17.4]	4.5%	[2.2, 9.1]	<b>0.00222*</b>
Fish mix (fx3)	3.7%	[2.3, 6.1]	–	–	–
Shrimp (f24)	4.0%	[2.5, 6.4]	–	–	–
Staphyl. mix (mstaph)	–	–	19.5%	[14.0, 26.4]	–
Codfish (f3)	–	–	2.6%	[1.0, 6.5]	–
Salmon (f41)	–	–	1.9%	[0.7, 5.6]	–
Pork (f26)	–	–	5.2%	[2.7, 9.9]	–
Chicken (f83)	–	–	1.9%	[0.7, 5.6]	–
$\alpha$ -lactalbumin (f76)	–	–	40.3%	[32.8, 48.2]	–
$\beta$ -lactoglobulin (f77)	–	–	11.7%	[7.5, 17.7]	–

\* Statistically significant ( $p < 0.01$ ). '–' indicates allergen absent in panel or no valid observations.

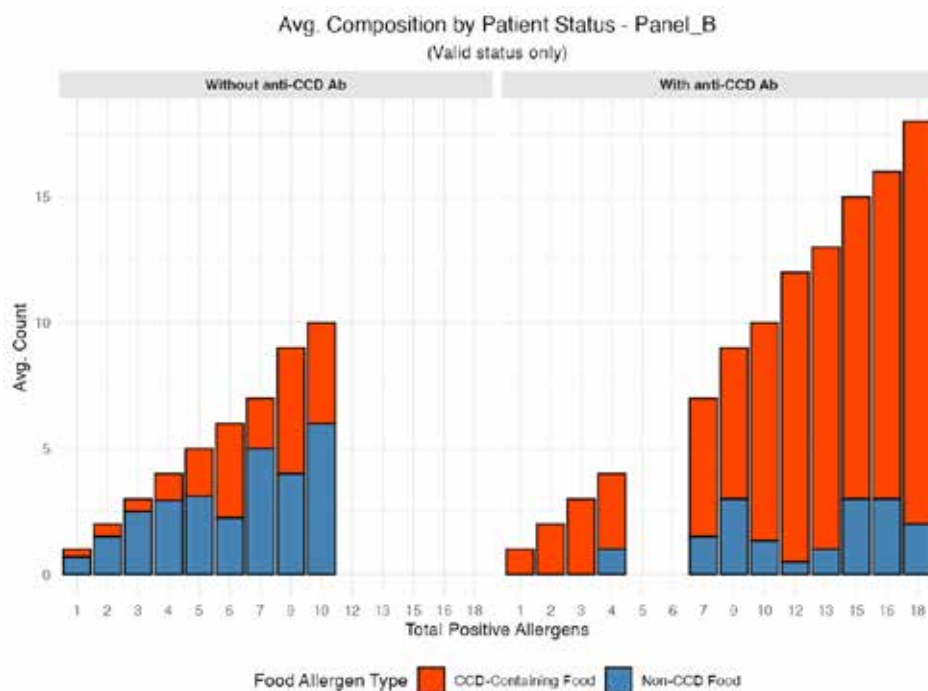


Fig. 3. Intra-panel analysis of Panel B. Faceted view by patient CCD antibody status

that the same pattern would be maintained for food allergens if crude allergen extracts were used.

To test this hypothesis, we performed intra-panel comparison for panel B since it had CCDx marker allowing us to compare results of patients without anti-CCD antibodies and patients with anti-CCD antibodies.

Analysis of the number of positive markers on one immunoblot in Panel B showed that the proportion of CCD-containing food allergens increased significantly ( $p = <0.001^*$ ) in patients with anti-CCD antibodies compared to those without. Specifically, patients with anti-CCD antibodies had a higher count of positive reactions to CCD-containing allergens (mean: 7.30 vs. 0.85,  $p = <0.001^*$ ), while no such significant difference was observed for non-CCD allergens (mean: 1.15 vs. 1.90,  $p = 0.0256$ ) (Figure 3).

Thus, multiple positive reactions to CCD-containing food allergens using tests with extract allergens should raise a suspicion for the presence of anti-CCD antibodies and warrant further investigation to avoid overdiagnosis of specific IgE-mediated food allergy.

### Conclusions

Among patients in southern Ukraine with a suggestive or confirmed history of food allergy, 46.0% 95% CI: 43.2, 48.8 tested positive for antibodies to at least one allergen from the two panels analyzed. In Panel A, antibodies were

most frequently detected against egg white (f1) (41.3% 95% CI: 36.6, 46.2), followed by milk (f2) (40.3% 95% CI: 35.6, 45.2). In Panel B, the highest seropositivity was observed for lactalbumin (f76) (40.3% 95% CI: 32.8, 48.2), with milk (f2) as the next most common (39.6% 95% CI: 32.2, 47.5). The effect of antibodies to cross-reactive carbohydrate determinants (CCDs) on food allergy seropositivity was evaluated for the first time in Ukraine using Panel B, which included a CCDx marker.

For the first time in Ukraine, the influence of antibodies to cross-reactive carbohydrate determinants (CCDs) on food allergy seropositivity was examined using Panel B, which includes a CCDx marker. Analysis revealed a significantly higher number of positive results for CCD-containing food allergens in patients with anti-CCD antibodies compared to those without (mean: 7.30 vs. 0.85). There was no significant difference for non-CCD allergens (mean: 1.15 vs. 1.90). Therefore, when multiple positive reactions to CCD-containing food allergens are detected using extract-based tests, the presence of anti-CCD antibodies should be suspected, and further evaluation is recommended to prevent overdiagnosis of specific IgE-mediated food allergy.

**Conflict of Interest.** The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

### BIBLIOGRAPHY

1. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC et al. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? *Allergy Clin Immunol.* 2015; 15: 409–16. doi: 10.1097/ACI.0000000000000196.
2. Homann A, Schramm G, Jappe U. Glycans and glycan-specific IgE in clinical and molecular allergology: sensitization, diagnostics and clinical symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(2): 356–68. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.019.
3. Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int.* 2016; 25(4): 98–105. doi:10.1007/s40629-016-0115-3
4. Holzweber F, Svehla E, Fellner W, et al. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. *Allergy.* 2013; 68(10): 1269–77. doi:10.1111/all.12229.
5. Kurtova MM, Koltsova IH, Tarasov YeV, Borovik AP. Study of influence of antibodies to cross-reactive carbohydrate determinants of allergens (CCD) on the population profile of patient sensitization in the South-Western region of Ukraine. *Odes'kij Med Zh.* 2018; 6(170): 21–26. [https://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ\\_2018.06/m186\\_21.pdf](https://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2018.06/m186_21.pdf).
6. Kurtova MM, Koltsova IG, Borovyk AP, Tarasov EV. Epidemiological aspects of CCD-positivity in patients with clinical manifestations of allergy in the South-Western region of Ukraine. *Clin Exp Pathol.* 2018; 17(3): 56–62. doi: 10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.11.

Надійшла до редакції 18.12.2024 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [gruzevskiy@ua.fm](mailto:gruzevskiy@ua.fm)



УДК 614.1:314.14:616-022.7]-053.3(477.54)"364"  
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-3-7>

**М. С. Матвєєнко<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>  
**О. В. Мартиненко<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>  
**О. В. Карафуліді<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0009-0008-4669-6708>  
**О. В. Волобуєва<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>  
**О. М. Савво<sup>1,3</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-8584-3749>  
**С. О. Ткаченко<sup>4</sup>** <https://orcid.org/0009-0001-8746-6924>

## ВПЛИВ ЗБРОЙНОГО КОНФЛІКТУ НА ЕВОЛЮЦІЮ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ І ЮНАКІВ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ ЗА ІНФОРМАЦІЙНОЮ ЕНТРОПІЄЮ

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

<sup>2</sup>Комунальний неприбутковий заклад «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О. І. Мещанинова» Харківської міської ради, Харків, Україна

<sup>3</sup>Комунальний неприбутковий заклад Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків, Україна

<sup>4</sup>Комунальний неприбутковий заклад Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня», Харків, Україна

УДК 614.1:314.14:616-022.7]-053.3(477.54)"364"

**М. С. Матвєєнко<sup>1</sup>, О. В. Мартиненко<sup>1</sup>, О. В. Карафуліді<sup>2</sup>, О. В. Волобуєва<sup>1</sup>, О. М. Савво<sup>1,3</sup>, С. О. Ткаченко<sup>4</sup>**  
**ВПЛИВ ЗБРОЙНОГО КОНФЛІКТУ НА ЕВОЛЮЦІЮ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ І ЮНАКІВ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ ЗА ІНФОРМАЦІЙНОЮ ЕНТРОПІЄЮ**

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

<sup>2</sup>Комунальний неприбутковий заклад «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанинова» Харківської міської ради, Харків, Україна

<sup>3</sup>Комунальний неприбутковий заклад Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків, Україна

<sup>4</sup>Комунальний неприбутковий заклад Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня», Харків, Україна

Збройний конфлікт суттєво впливає на систему охорони здоров'я, руйнуючи інфраструктуру і змінюючи епідеміологічну картину. Дослідження аналізує зміну захворюваності на інфекційні хвороби серед дітей Харківського регіону (2019–2023) із застосуванням інформаційної ентропії як показника невизначеності даних. Використано дані обліку захворюваності дитячої інфекційної лікарні, аналіз часових рядів, ентропію Шенона та обчислення рандомізованої ентропійної дивергенції. Результати показують конвергенцію клінічних патернів під час пандемії і бойових дій, а демографічні дані свідчать про зниження зв'язку через масовий відтік населення. Конфлікт не тільки обмежує доступ до медичних послуг, але й вимагає перегляду заходів громадського здоров'я для захисту вразливих груп.

**Ключові слова:** збройний конфлікт, інфекційні захворювання, інформаційна ентропія, дитяче населення, Харківський регіон, клінічні показники, демографічні показники.

UDC 614.1:314.14:616-022.7]-053.3(477.54)"364"

**M. S. Matvieienko<sup>1</sup>, A. V. Martynenko<sup>1</sup>, O. V. Karafulidi<sup>2</sup>, O. V. Volobuieva<sup>1</sup>, O. M. Savvo<sup>1,3</sup>, S. O. Tkachenko<sup>4</sup>**  
**IMPACT OF THE WAR CONFLICT ON THE EVOLUTION OF THE PREVALENCE OF INFECTIOUS DISEASES AMONG CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUTHS IN THE KHARKIV REGION ACCORDING TO INFORMATION ENTROPY**

<sup>1</sup>V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal non-profit enterprise "Kharkiv City Clinical Hospital of Emergency Aid named after prof. O. I. Meshchaninov" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Municipal non-profit enterprise "Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital" of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>Municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Children's Infectious Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

Armed conflicts have a powerful impact on the healthcare system. They destroy the fragile balance that sustains societal stability. Their influence extends far beyond immediate combat operations, triggering a cascade of consequences. The study analyzing the evolution of infectious disease prevalence among the child population in the Kharkiv region during 2019–2023 under the influence of armed conflict is highly relevant.

**The objective** was to analyze the change in the prevalence of infectious diseases among the child population of the Kharkiv region during the armed conflict, using information entropy as an indicator of uncertainty and data diversity.

© М. С. Матвєєнко, О. В. Мартиненко et al., 2025



Стаття поширюється на умовах ліцензії



**Materials and methods.** The study utilized morbidity data from the records of the Kharkiv Regional Council's Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Pediatric Infectious Clinical Hospital" for the specified period. The methodology included time-series analysis of clinical and demographic indicators, application of Shannon entropy to determine the uncertainty of the initial data, and calculation of randomized entropy divergence (EnRD) to assess the loss of information upon data randomization.

**Results.** The obtained results indicate a significant change in the epidemiological landscape under crisis conditions: a decrease in the variability of clinical indicators (with an increase in their interrelation) was observed during the COVID-19 pandemic and periods of active hostilities, leading to a convergence of disease patterns. At the same time, demographic data demonstrated a reduction in interrelation, which is attributed to the mass exodus of the population from the region.

**Conclusions.** The armed conflict causes both a direct deterioration in access to medical services due to the destruction of infrastructure and structural changes in epidemiological indicators, which necessitates the revision and adaptation of public health measures to protect vulnerable population groups.

**Keywords:** armed conflict, infectious diseases, information entropy, child population, Kharkiv region, clinical indicators, demographic indicators.

### Вступ

Збройні конфлікти діють як сейсмічні потрясіння для громадського здоров'я, руйнуючи тендітну рівновагу, що підтримує суспільства, та запускаючи каскад наслідків, які виходять далеко за межі поля бою [1]. Війни не лише забирають життя через пряме насильство, але й ініціюють ланцюгову реакцію руйнувань – знищення систем охорони здоров'я, розпад соціальних структур та створення умов, сприятливих для поширення хвороб [1–3].

Лікарні та медичні заклади стають цілями в зонах бойових дій, що загострює кризу здоров'я через руйнування інфраструктури та відсутність доступу до чистої води [2; 4]. Бойові дії витісняють медичний персонал, який також може стати безпосередньою ціллю. Конфлікт зменшує доступ через пошкодження транспорту та комунікацій, переміщення населення може стати небезпечним або неможливим [5].

Негативні соціальні чинники здоров'я, такі як бідність, вимушене переселення, екологічні катастрофи [2; 3], руйнування медичної інфраструктури, спричиняють різке зростання інфекційних захворювань, зокрема, гострих кишкових інфекцій (ГКІ), туберкульозу, холери, малярії, поліомієліту, ґрунтових гельмінтозів тощо [6; 7]. Дослідження Aliyu et al. (2021) надає переконливі докази того, що збройні конфлікти значно посилюють тягар ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів В і С [8].

Бабарика та ін., проаналізувавши 4 255 протоколів розтинів, здійснених у Патологоанатомічному інституті Дюссельдорфа під час Першої світової війни, дійшли висновків, що інфекційні хвороби спричинили 35,5% смертей, серед яких туберкульоз був найпоширенішою причиною. Це дослідження надає цінний історичний погляд на поширеність захворювань у період глобального конфлікту, підкреслює складність медичних викликів того часу, коли ще не було сучасних антибіотиків та вакцин [9].

За даними Патологоанатомічного довідника за 2022–2023 роки, основні причини дитячої смертності в Україні визначаються на основі аналізу патологоанатомічних розтинів дітей (віком 0–17 років) і свідчать про те, що у немовлят домінують ускладнення (недоношеність, асфіксія, інфекційні ускладнення), пов'язані з перинатальним періодом, а у дітей старшого віку – гострими інфекційними процесами [10].

Згідно з Глобальним звітом про туберкульоз 2024, серед нових випадків туберкульозу у 2023 році діти та підлітки (віком до 15 років) становили приблизно 12%

загальної кількості випадків – це близько 1,3 мільйона випадків, враховуючи, що глобальна оцінка нових випадків становила 10,8 мільйона [11].

Масовий приплив приблизно 3,5 мільйона сирійських біженців до Туреччини викликав значне зростання рівня захворюваності на певні інфекційні хвороби. Так, між 2012 і 2016 роками було зареєстровано 1 299 209 випадків інфекцій дихальних шляхів і 158 058 епізодів діареї. У пунктах тимчасового притулку для сирійських біженців виявлено та проліковано 1354 випадки гепатиту А та 108 випадків активного туберкульозу. Загалом у Туреччині було зареєстровано 7794 шкірних лейшманіозів [12].

Знищення медичних установ та втрата медичних працівників унеможливають проведення планової імунізації та лікування хвороб, що знижує здатність ефективно реагувати на спалахи. Пошкодження систем водопостачання та санітарії збільшує ризик зараження через водні ресурси, а руйнування систем епідеміологічного нагляду ускладнює виявлення та контроль за поширенням інфекцій [1; 4].

Згідно з матеріалами звіту Бюро ВООЗ в Україні за 2022 рік, прямої статистики (наприклад, кількісних показників – випадків захворюваності на 100 000 дітей чи подібних індексів) щодо рівня дитячої захворюваності інфекційними хворобами як такої не наведено. Замість цього звіт зосереджується на заходах профілактики, контролю та підтримки імунізації серед дітей [13].

Ситуація в Україні, особливо в регіонах, які безпосередньо страждають від військових дій, залишається недооціненою. За результатами аналізу UNICEF Ukraine Humanitarian Situation Report No. 47 за 2024 рік, звіт безпосередньо не містить статистичних даних про рівень захворюваності інфекційними хворобами серед дітей. Замість цього документ зосереджується на заходах профілактики та забезпеченні доступу до медичних послуг, що є ключовими для запобігання інфекціям [14].

Таким чином, питання оцінки тенденцій захворюваності на інфекційні хвороби серед дитячого населення в Україні на сьогодні має високий рівень актуальності і недостатній рівень вивченості. При цьому Харківську область як прифронтовий регіон, що з початку повномасштабного вторгнення потерпає від постійних бойових дій, окупації, переміщення населення та масштабних руйнувань, можна вважати викликом.

**Мета дослідження** – проаналізувати зміну захворюваності на інфекційні хвороби серед дитячого насе-

лення Харківського регіону під час збройного конфлікту, використовуючи інформаційну ентропію як показник невизначеності та різноманітності даних.

### Матеріали та методи

На основі даних зведених відомостей обліку захворювань Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» за 2019–2023 рр. проведено аналіз змін захворюваності на інфекційні хвороби, що вражають дитяче населення 0–18 років. Для обробки даних було застосовано розширення концепції інформаційної ентропії, що є мірою невизначеності або кількості інформації, асоційованим з цим набором даних.

Збір даних проводився з урахуванням Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р. і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Дослідження затверджено комісією з етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол № 4 від 18.10.2023 р.)

Вперше використовувати інформаційну ентропію Шенона для загальної оцінки зв'язаності даних у межах часового ряду або впорядкованої послідовності даних було запропоновано в роботі А. Martynenko, X. Pastor [15]. Було показано, що, використовуючи формулу Байєса та ентропію Шенона, можна обчислити скільки інформації загубить впорядкована послідовність даних, якщо її рандомізувати. Ця міра втрати кількості інформації була названа рандомізована ентропійна дивергенція EnRD:

$$\text{EnRD} = (\text{EnSh}' - \text{EnSh}) / \text{EnSh} * 100\%$$

де EnSh – ентропія Шенона початкового ряду даних, EnSh' – ентропія Шенона після рандомізації початкового ряду даних. Якщо початкова послідовність мала випадковий характер, то EnRD дорівнює 0, – немає жодної втрати інформації у разі випадкового перемішування даних і послідовність залишається випадковою. Чим більше початковий ряд має пов'язані між собою дані і втрачає цю інформацію у разі рандомізації, тим більша величина EnRD. Низька ентропія початкового ряду вказує на високу передбачуваність і сильну залежність між послідовними значеннями, тоді як висока ентропія свідчить про велику випадковість або нестабільність.

Надалі ця концепція була розвинута для багатовимірних медичних даних і відображає наскільки дані пов'язані між собою у загальному вимірі. На відміну від кореляційного аналізу, де ми отримуємо у багатовимірному випадку кореляційну матрицю, яку неможливо безпосередньо порівняти з іншими даними, отриманими в інші роки, або іншими групами даних, це цілкомовито можливо для EnRD. Тому в цій статті використовується рандомізована ентропійна дивергенція EnRD для аналізу еволюції захворюваності дітей, підлітків і юнаків Харківського регіону у 2019–2023 рр.

### Результати та обговорення

Під час порівняння даних за період 2019–2023 рр. аналіз госпіталізацій дітей з інфекційними захворю-

ваннями виявив зміни в нозологічній структурі. Так, у 2019 році рівень захворюваності був високим для групи гострих кишкових інфекцій (ГКІ) – 40%, проте з початком пандемії кількість госпіталізацій зменшилась майже удвічі, а рівень ГКІ становив 27% від загальної кількості госпіталізацій, що, ймовірно, пов'язане із запровадженням карантинних заходів під час пандемії COVID-19 та зниженням соціальної активності. Водночас гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), включаючи COVID-19, стали домінувати (72% ГРВІ у 2021 році). У 2022–2023 роках фіксується тенденція до відновлення показників до рівнів, характерних для допандемічного періоду. Отримані дані узгоджуються з результатами низки досліджень, в яких було відзначено, що впровадження карантинних заходів сприяє зниженню передачі інфекцій, зокрема ГКІ [1; 16]. Повернення частот захворювань до допандемічних значень у 2022–2023 рр. також знаходить підтвердження у роботах Ergönül et al. [12], де відновлення соціальної активності супроводжується поверненням до типових епідеміологічних моделей.

У 2022 році кількість госпіталізацій була найменшою за всі роки, що пов'язано з відтоком дитячого населення з Харківського регіону у зв'язку з початком повномасштабної війни та окупацією частини території. У військовий період розподіл між ГКІ та респіраторними інфекціями був таким: у 2022 році – 14% ГКІ та 30% ГРВІ, у 2023 році – 29% ГКІ та 37% ГРВІ від загальної кількості госпіталізацій у рік.

Дані про клінічний перебіг (легкий, середньотяжкий, тяжкий) свідчать про те, що до 2021 року спостерігалось зростання частки середньотяжкого перебігу та зменшення тяжкого. Згодом (2021–2023 рр.) частка середньотяжкого перебігу дещо знижується, а тяжкого – зростає (рис. 1). Легкий перебіг залишається найрідкіснішим: у 2019 р. – 1,64%, у 2020 р. – 1,74%, у 2021 р. – 1,94%. Середньотяжкий перебіг був найбільш поширеним серед усіх варіантів і досягав пікового значення в 2021 р. (81,91%), після чого показник знижувався: у 2022 р. – 79,70%, а у 2023 р. – 68,95%. Тяжкий перебіг сягав найвищих рівнів у 2019 р. і становив 39,02% та у 2023 р. – 30,52%. Високий рівень тяжкого перебігу в 2023 році ймовірно може бути пов'язаний із нерівномірним розподілом ресурсів охорони здоров'я та різницею в рівні профілактичних заходів в умовах активних бойових дій у Харківському регіоні. Ці спостереження узгоджуються з даними Gargy та Cheschi, які відзначають, що обмеження доступу до медичної допомоги в умовах конфлікту спричиняють зростання частки тяжких клінічних проявів інфекцій та підтверджуються результатами інших досліджень, де системні порушення в роботі медичних установ є наслідком збройного конфлікту [2; 17].

При цьому динаміка рівня екстрених показань до госпіталізації підтверджує вищезазначене припущення (рис. 2). Так, у 2022 р. частка екстрених показань помітно збільшилася – до 94,94%, а у 2023 р. досягла максимуму – 99,87%. Звісно, високий показник екстрених випадків також свідчать про те, що деякі інфекційні захворювання мають стрімкий перебіг, що вимагає негайної медичної допомоги. Подібна динаміка

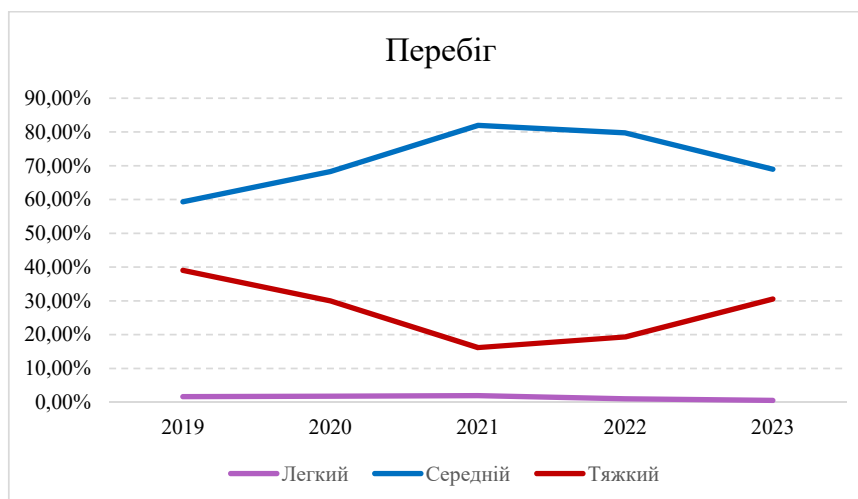


Рис. 1. Динаміка тяжкості перебігу інфекційних захворювань за період 2019–2023 рр.



Рис. 2. Динаміка рівня екстрених показань для госпіталізації за період 2019–2023 рр.

була описана в дослідженні Martini et al. [2], де бойові дії призводять до погіршення доступу до профілактичних послуг та збільшення частоти гострих випадків. Порівняння наших даних з літературними оглядами підтверджує, що в умовах збройного конфлікту система охорони здоров'я зазнає значних навантажень, що відображається через підвищення частки екстрених госпіталізацій [18; 19].

Цей описовий аналіз даних з таблиці за 2019–2023 роки дозволяє отримати загальне уявлення про епідеміологічну ситуацію, виявити основні тренди.

Таблиця 1 демонструє загальну кількість випадків за різними показниками за період 2019–2023 рр. Як можна бачити, з року в рік дуже варіативними є не тільки кількість випадків за кожним показником, а і загальна кількість найменувань встановлених діагнозів. Суттєвим викликом для традиційного аналізу захворюваності в цьому дослідженні є те, що через бойові дії недоступна достовірна інформація із загальної кількості дітей, підлітків і юнаків Харківського регіону у 2022–2023 рр. Тому в цьому дослідженні використо-

вується новітній підхід для аналізу еволюції дивергенції інформаційної ентропії, що може бути обчислена для окремих показників, груп показників або усього загалу за період 2019–2023 рр.

У 2019 році епідеміологічні дані характеризувалися відносно низькою зв'язаністю (що свідчить про більшу гетерогенність даних і менш структурований взаємозв'язок показників). З початком епідемії COVID-19 та впровадженням повномасштабного військового конфлікту зв'язаність даних значно зросла. Це зростання EnRD свідчить, що різноманітні епідеміологічні показники (наприклад, тяжкість перебігу хвороби, час надходження та екстрені випадки) стали більш взаємопов'язаними. Фактично зовнішній тиск призвів до однорідності даних – зменшення варіативності та збільшення щільності взаємозалежних показників здоров'я (рис. 3).

У разі розподілу даних на дві групи – клінічні показники (перебіг хвороби, дні надходження та екстрені випадки) і демографічні показники (вік і місце проживання) – спостерігалися різні тенденції.

Таблиця 1

Загальна кількість випадків за різними показниками за період 2019–2023 рр.

Показники		2019 р. кількість випадків	2020 р. кількість випадків	2021 р. кількість випадків	2022 р. кількість випадків	2023 р. кількість випадків
Перебіг	Легкий	133	69	119	25	16
	Середньотяжкий	4804	2700	5035	2030	2081
	Тяжкий	3159	1186	993	492	921
Вік	до 1 р.	1052	538	886	579	558
	1–4 р.	3644	1690	3057	1013	1291
	5–9 р.	1819	906	1218	424	611
	10–14 р.	918	497	487	224	279
	15–18 р.	625	258	264	132	130
	Юнаки	21	12	28	10	6
Мешканці	Міські	5625	2878	4096	1497	1884
	Сільські	2360	1037	2011	1039	1131
	Інші міста	112	39	40	11	4
Дні надходження	1–2 д.	5317	2387	3080	1623	2051
	3–4 д.	1757	1041	1738	581	584
	5–7 д.	637	250	707	192	222
	більше 7	386	277	622	151	159
Екстрені показання		7240	3651	5392	2418	3014
Кількість найменувань діагнозів		125	100	73	57	93

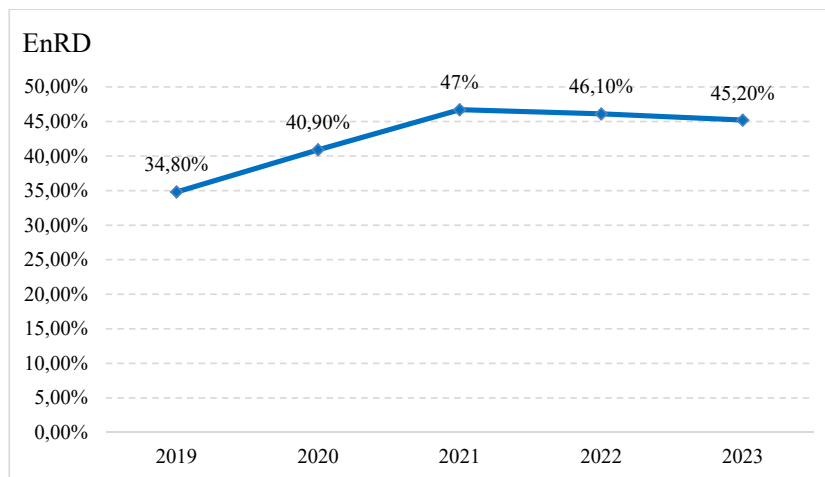


Рис. 3. Зміна EnRD для всіх показників з 2019 по 2023 роки

У групі клінічних показників перше суттєве збільшення зв'язаності було зафіксовано в 2021–2022 рр., що відповідає пікам епідемії COVID-19 за даними ВООЗ [18]. Це свідчить про те, що клінічні прояви хвороб стали більш однорідними під впливом епідемічного тиску, що відображає загальносистемний вплив на динаміку захворюваності. Але у 2023 році спостерігається нове збільшення EnRD, що відповідає погіршенню епідемічного стану під впливом повномасштабного військового конфлікту. Останнє добре узгоджується зі зростаннями рівня екстрених показань для госпіталізації та збільшення відсотка тяжкого перебігу інфекційних захворювань у 2023 році. Рисунок 4 підсумовує загальний тиск епідемії та повномасштабного військового конфлікту на зазначену популяцію.

Своєю чергою у групі демографічних показників, хоча зв'язаність досягла піку у 2021 році під впливом епідемії COVID-19, у 2022–2023 рр. спостерігалася

суттєве зниження EnRD. Це зниження пояснюється значним відтоком населення з регіону у зв'язку з триваючими військовими діями, що зменшило демографічну послідовність і взаємозв'язок даних (збільшило демографічну гетерогенність).

Загалом слід зазначити, що загальний рівень зв'язаності даних (рис. 3) найбільший порівняно з даними по групах клінічних (рис. 4) та демографічних (рис. 5) показників. Це означає, що статистично немає можливості розділити дані на зазначені дві групи і розподіл зроблено за сенсом у рамках цього дослідження.

Коливання у дивергенції ентропії, а отже, й взаємозв'язку епідеміологічних показників, підкреслюють, як зовнішні стресові фактори (як пандемія, так і збройний конфлікт) можуть змінювати структуру даних охорони здоров'я. Вища зв'язаність (або гомогенність даних) означає, що показники здоров'я населення конвергують до спільного патерну під впливом

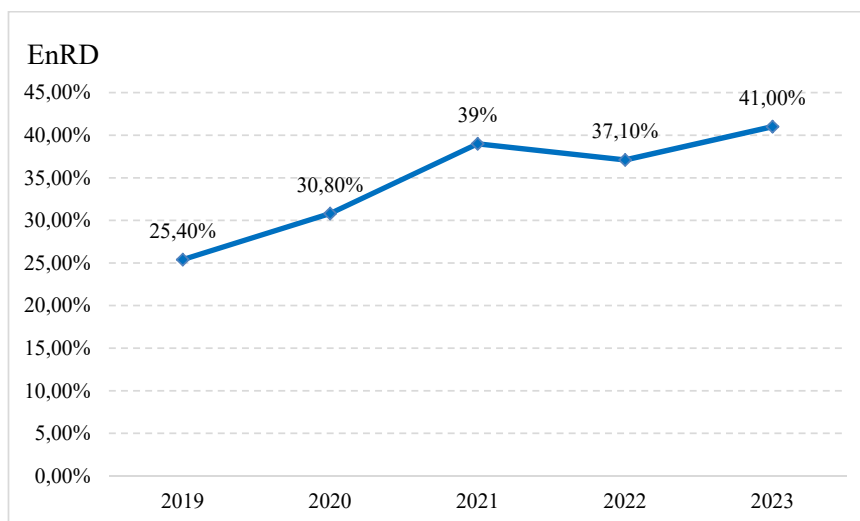


Рис. 4. Зміна EnRD для групи клінічних показників (перебіг, дні надходження та екстрені показання) з 2019 по 2023 роки

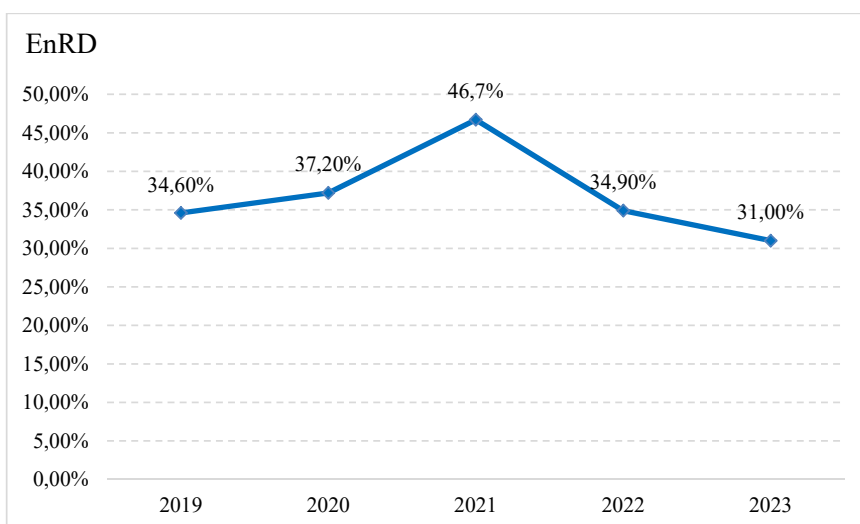


Рис. 5. Зміна EnRD для групи демографічних показників (вік та мешкання) з 2019 по 2023 роки

кризових умов, тоді як розбіжності в демографічних показниках у пізніші роки відображають дестабілізуючий вплив переміщення населення.

Використання показника EnRD дозволило кількісно оцінити ступінь зв'язаності між епідеміологічними показниками. У нашому дослідженні підвищення зв'язаності даних (або їх гомогенності) спостерігалось в періоди як пандемії, так і активних бойових дій, що свідчить про зниження варіативності клінічних характеристик. Ці результати співвідносяться з висновками Martynenko та Pastor [15], які показали, що кризові умови спричиняють конвергенцію патернів захворюваності через системний вплив стресових факторів. Порівняно з даними інших досліджень (наприклад, Goniewicz et al. [20]) наші результати підкреслюють, що в умовах збройного конфлікту спостерігається підвищення взаємозв'язку клінічних показників, що ускладнює своєчасне виявлення та реагування на спалахи інфекцій.

## Висновки

Збройний конфлікт має суттєвий вплив на зміну епідеміологічних трендів. Під впливом кризових умов (як пандемії COVID-19, так і військових дій) відбувається збільшення зв'язаності між епідеміологічними показниками, що відображається через підвищення дивергенції інформаційної ентропії (EnRD). Це свідчить про зменшення варіативності даних та конвергенцію патернів захворюваності – показники клінічного перебігу стають більш однорідними через загальний тиск на систему охорони здоров'я. Одночасно демографічні дані демонструють розбіжності, зумовлені значним відтоком населення з регіону, що розмиває структуруваність цих показників. Таким чином, збройний конфлікт не лише загострює інфекційні процеси через руйнування медичної інфраструктури, але й кардинально змінює структуру епідеміологічних даних, що потребує адаптації заходів громадського здоров'я для захисту вразливих груп населення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Marou V, Vardavas CI, Aslanoglou K, et al. The impact of conflict on infectious disease: a systematic literature review. *Conflict Health*. 2024; 18(1): 27. doi: 10.1186/s13031-023-00568-z.
2. Martini M, Valchi L, Massaro E, Parrella R, Orsini D. War and health: the devastating impact of conflict on wellbeing and humanitarian crises. *J Prev Med Hyg*. 2024; 65(3): E464–E468. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2024.65.3.3412.
3. Monakova OS, Zakharchenko VS, Kharkivska DO. The risk of the spread of infectious diseases as a result of the war in Ukraine from 2014 to the present. *Karazynskyi Immunological Journal*. 2024; 7(1): 98–108. (In Ukrainian). doi: 10.26565/3083-5615-2024-13-10.
4. Salajegheh Tazerji S, Magalhães Duarte P, Gharieb R, et al. Migratory wave due to conflicts: risk of increased infection from zoonotic diseases. *Transbound Emerg Dis*. 2025; (1): 5571316. doi: 10.1155/tbed/5571316.
5. Grundy J, Biggs BA, Annear P, Mhrshahi S. A Conceptual framework for public health analysis of war and defence policy. *International Journal of Peace Studies*. 2008; 13(2): 87–99. Available from: [https://www3.gmu.edu/programs/icar/ijps/vol13\\_2/IJPS13n2%20GRUNDYetal.pdf](https://www3.gmu.edu/programs/icar/ijps/vol13_2/IJPS13n2%20GRUNDYetal.pdf).
6. Annual Report on the State of Health of the Population of Ukraine and the Epidemiological Situation for 2022 [Internet]. (In Ukrainian) Available from: <https://moz.gov.ua/storage/uploads/d8718889-1326-4060-a2fe-5f7e6359426f/Щорічн-звіт-про-стан-здоров'я-та-епідемічну-ситуацію-за-2022-рік.pdf>.
7. Smilyanska M, Volyansky A, Didorenko T, Karlova T, Moroz M. The poliomyelitis situation in Ukraine under conditions of armed conflict. In: Collection of Scientific Papers “SCIENTIA”. 2024: 83–87. (In Ukrainian). Available from: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/1941>.
8. Aliyu GG, Aliyu SH, Ehoche A, et al. The burden of HIV, hepatitis B and hepatitis C by armed conflict setting: the Nigeria AIDS Indicator and Impact Survey, 2018. *Ann Glob Health*. 2021; 87(1): 53. doi: 10.5334/aogh.3226.
9. Babaryka G, Janßen S, Winand E, Häberle L, Esposito I. Dusseldorf autopsies 1914–1918. *Virchows Arch*. 2021; 478(6): 1187–1195. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02977-4>.
10. Activity of the Pathological Anatomy Service in Ukraine for 2022, 2023 [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXIII.html> [cited 2025 Mar 4].
11. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme [Internet]. Geneva: World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme> [cited 2025 Mar 4].
12. Ergönül Ö, Tülek N, Kayı I, Irmak H, Erdem O, Dara M. Profiling infectious diseases in Turkey after the influx of 3.5 million Syrian refugees. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(3): 307–312. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.022.
13. Report on the Activities of the WHO Office in Ukraine for 2022. Copenhagen: WHO European Regional Office; 2023 [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://www.who.int/ukraine/uk/publications/WHO-EURO-2023-7651-47418-69673> [cited 2025 Mar 4]. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. UNICEF Ukraine. Humanitarian Situation Report No. 47, 2024 [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/ukraine/documents/ukraine-humanitarian-situation-report-47> [cited 2025 Mar 4].
15. Martynenko A, Pastor X. Bayesian Shannon Entropy for assessing patient's data interrelation in medical applications. In: IFMBE Proceedings. 2024; 112: 141–150. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-61625-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-031-61625-9_16).
16. Markov P, Ghafari M, Beer M, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21(6): 361–379. doi: 10.1038/s41579-023-00878-2.
17. Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol*. 2022; 20(4): 193–205. PMID: PMC8513385 doi: 10.1038/s41579-021-00639-z.
18. Topluoglu S, Taylan-Ozkan A, Alp E. Impact of wars and natural disasters on emerging and re-emerging infectious diseases. *Front Public Health*. 2023; 11: 1215929. doi: 10.3389/fpubh.2023.1215929. PMID: 37727613; PMID: PMC10505936.
19. Maggioni A, Gonzales-Zamora JA, Maggioni A, et al. Cascading risks for preventable infectious diseases in children and adolescents during the 2022 invasion of Ukraine. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(12): 7005. doi: 10.3390/ijerph19127005.
20. Goniewicz K, Burkle FM, Horne S, Borowska-Stefańska M, Wiśniewski S, Khorram-Manesh A. The influence of war and conflict on infectious disease: a rapid review of historical lessons we have yet to learn. *Sustainability*. 2021; 13(19): 10783. <https://doi.org/10.3390/su131910783>.

Надійшла до редакції 08.03.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [maria.matvieienko@karazin.ua](mailto:maria.matvieienko@karazin.ua)



T. V. Chaban <https://orcid.org/0000-0001-6989-5816>N. V. Verba <https://orcid.org/0000-0002-1312-3486>V. M. Bocharov <https://orcid.org/0000-0003-0668-694X>**DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING TREATMENT AND METHOD OF THEIR CORRECTION**

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.36-002.2-08

T. V. Chaban, N. V. Verba, V. M. Bocharov

**DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN patients WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING TREATMENT AND METHOD OF THEIR CORRECTION***Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

In addressing the issue of treatment of patients with chronic hepatitis C (CHC), scientists publish new data and discover new opportunities every day. The modern view of etiotropic therapy for patients with CHC has changed the approach to treatment. Therefore, today the effectiveness of direct antiviral drugs has been proven, which lead to the elimination of the virus, leaving unresolved the issues of further progression of liver fibrosis and improvement of quality of life.

**The aim of the study** was to evaluate the degree of liver fibrosis and quality of life in patients with CHC when using drugs with direct antiviral action and the method of their correction.

**Materials and methods.** We examined 66 patients with HCV with pre-existing grade 1 and 2 liver fibrosis before treatment. 33 patients of group I received etiotropic therapy with direct-acting antiviral drugs – sofosbuvir and ledipasvir, 33 patients of group II received additional methadone as pathogenetic treatment. The diagnosis was confirmed by polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbent assay. Quality of life was assessed using the SF-36 scale.

**Results.** A decrease in quality indicators was observed in all patients with CHC in the form of complaints of general weakness, increased fatigue, decreased performance, mood depression, irritability, pain or heaviness in the right hypochondrium, abdominal bloating, bleeding gums, and joint pain. The greatest impairment was found in the psychological component of quality of life due to indicators of role functioning and general health of patients. Methadone can be recommended in the treatment of patients with CHC as a means of pathogenetic therapy, the use of which leads to a decrease in the severity of liver fibrosis and improvement of quality of life.

**Keywords:** chronic hepatitis C, quality of life.

УДК 616.36-002.2-08

Т. В. Чабан, Н. В. Верба, В. М. Бочаров

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ТА СПОСІБ ЇХ КОРЕКЦІЇ***Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

У вирішенні питання лікування хворих на хронічний гепатит С науковці щодня публікують нові дані та відкривають нові можливості. Сучасний погляд на етіотропну терапію хворих на хронічний гепатит С змінив підхід у лікуванні. Тому на сьогодні є доведеною ефективність застосування препаратів прямої противірусної дії, які призводять до елімінації вірусу, залишаючи невирішеними питання щодо подальшого прогресування фіброзу печінки та покращення якості життя. Проведено дослідження показників якості життя, яке показало зміни за всіма шкалами його оцінки. Найбільших змін зазнавав психічний компонент здоров'я пацієнтів. Усі хворі, які ввійшли в дослідження, отримували лікування із застосуванням препаратів прямої противірусної дії. Проте покращення показників якості життя відбувалось лише у тій групі хворих, до терапії яких додавали метадоксин.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, якість життя.

**Introduction**

In recent years, scientists have made a major breakthrough in the treatment of patients with chronic hepatitis C (CHC). The use of direct-acting antivirals (DAAs) in therapy is accompanied by a sustained virologic response (SVR) [2; 5; 7; 10], i.e., it leads to the elimination of HCV in 95–100% of patients [3; 6; 9]. However, liver fibrosis (LF) does not always reverse, most often remaining at the same level or progressing [1; 4; 8; 12]. It is the functional

state of the liver and the activity of fibrosis formation processes that affect the quality of life (QoL) of patients with CHC [1; 10; 11].

In our opinion, it is necessary to influence fibrosis formation in order to improve the QoL of patients with CHC.

**The aim of the study** was to evaluate the degree of LF and QoL in patients with chronic CHC using direct antiviral drugs and the method of their correction.

**Materials and methods**

Under our supervision, 66 patients with CHC were treated in the hepatocenter of the Municipal Clinical and Research Institution “The Municipal Clinical Infectious Diseases Hospital” of the City Council. On admission, they

© T. V. Chaban, N. V. Verba, V. M. Bocharov, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



were diagnosed with minimally severe LF (F1) and mild LF (F2). All patients were divided into two groups. Group I included 33 patients treated with DAAs – sofosbuvir 400 mg and ledipasvir 90 mg (UA/17221/01/01 of February 19, 2019, Order No. 489 of March 14, 2023), by 1 tablet once a day for 12 weeks. Group II consisted of 33 patients treated with sofosbuvir 400 mg and ledipasvir 90 mg, 1 tablet once a day for 12 weeks, and methadoxine (UA/13164/01/01 of 29/11/2017, Order No. 153 of 25/01/2022) 0.5 g twice a day for 12 weeks, and 0.5 g once a day for the next 12 weeks.

The diagnosis of CHC was confirmed by the detection of HCV RNA in the blood serum by polymerase chain reaction (PCR) and specific (aHCV, aHCVNS3, aHCVNS4, aHCVNS5, aHCV-IgM) antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The degree of LF was determined by elastography (FibroScan). The Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) questionnaire was used to assess the QoL of patients.

The survey results were presented in the form of scores on 8 scales, compiled in such a way that a higher score indicated a higher level of QoL. The first scale – Physical Functioning (PF) reflects the degree to which the physical condition limits the performance of physical activities (self-care, walking, climbing stairs, weight bearing, etc.). The second scale, Role Physical (RP), indicates the impact of the physical condition on daily role activities (work, daily duties). The third scale is “pain intensity” (Bodily Pain – BP), which assessed the impact of pain on the patient’s ability to engage in daily activities, including housework and outdoors. The fourth scale, General Health (GH), allows patients to assess their current health status and treatment prospects. The fifth scale is Vitality (VT), a patient’s self-assessment of himself or herself. The sixth scale, Social Functioning (SF), determines the degree to which the patient’s physical or emotional state limits social activity (communication). The seventh scale is Role Emotional (RE), which assesses the degree to which the emotional state interferes with work or other daily activities, including large time costs, reduced workload, reduced quality, etc. The eighth scale is Mental Health (MH), which characterizes mood, depression, anxiety, and the overall level of positive emotions.

All indicators were combined into two components – “Physical Component of Health” (PH) and “mental component of health” (MH<sub>1</sub>). PH included the following components: physical functioning, role functioning due to physical condition, pain intensity, and general health. MH<sub>1</sub> consisted of the following scales: mental health, role functioning due to emotional state, social functioning, and life activity.

The degree of LF was studied at the time of the patient’s visit to the hepatology center and after 24 weeks of follow-up. QoL was assessed at presentation, 12 weeks and 24 weeks. Statistical data processing was performed using Microsoft Office 2012, to identify statistical differences between the degree of LF at presentation and after 24 weeks, as well as between the degree of LF and QoL indicators, the Mann-Whitney U test was used (H0: No statistically significant differences between the results of groups 1 and 2; H1: Differences between the results of groups 1 and 2 are statistically significant).

The study implemented measures to ensure the safety and rights of patients, human dignity and ethical standards in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, the European Convention on Human Rights and the current laws of Ukraine. The study was approved by the Bioethics Commission of the Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (protocol No. 4 dated April 10, 2013).

Informed consent was obtained from each patient after a thorough explanation of the nature and scope of the study. After obtaining the patient’s consent to use the data from the medical records, all necessary measures were taken to ensure anonymity and confidentiality.

### Results and their discussion

During the initial survey, patients had the following complaints general weakness – in 19 (57.58%) patients of group I and 21 patients of group II (63.64%), increased fatigue – 17 (51.52%) and 19 (57.58%) patients, decreased work capacity – 12 (36.36%) and 13 (39.39%) patients – 37.88%, depressed mood – 11 patients (33.33%) and 12 patients (36.36%), irritability – 8 (24.24%) and 9 (27.27%) patients, pain or heaviness in the right hypochondrium – in 19 (57.58%) and 20 (60.61%) patients, abdominal bloating – in 7 (21.21%) and 7 (21.21%) patients, periodic nosebleeds and bleeding gums – in 6 (18.18%) and 6 (18.18%) patients, joint pain – in 4 (12.12%) and 5 (15.15%) patients, respectively.

During elastography, signs of minimally expressed LF (F1) were diagnosed in 18 (54.54%) patients of group I and 17 (51.51%) patients of group II. Mildly expressed LF (F2) was determined in 15 (45.45%) patients of group I and 16 (48.48%) patients of group II.

Patients with LF grade F1 complained of: general weakness (16 patients – 24.24%), increased fatigue (12 patients – 36.36%), decreased performance (7 patients – 10.61%), mood depression (6 patients – 9.91%), irritability (3 patients – 4.55%), pain or heaviness in the right hypochondrium (14 patients – 21.21%). The number of patients with complaints in the mild LF was higher than in patients with minimally expressed LF. Thus, 24 patients with F2 (72.73%) complained of generalized weakness, 24 patients (72.73%) of increased fatigue, 18 patients (54.55%) of decreased work capacity, 17 patients (51.52%) of mood depression, 14 patients (42.42%) of irritability, 25 patients (75.76%) with pain or heaviness in the right hypochondrium, 14 patients (42.42%) with abdominal bloating, 12 patients (36.36%) with recurrent nosebleeds and bleeding gums, 9 patients (27.27%) with joint pain.

Also, abdominal palpation revealed an increase in liver size by an average of (1.33±0.11) cm in patients with F1 and by (2.12±0.14) cm in patients with F2.

When patients came to the hepatology center, a decrease in all QoL indicators of patients with CHC was noted. When interviewing patients with CHC before treatment, certain changes in the RP and GH scores were found. The results obtained were lower than in healthy individuals, indicating a negative impact of the emotional state and general health of patients on everyday life. Thus, the RP score was 1.6 folds lower than the physiological values, and the GH score was 1.9 folds lower (Table 1).

Table 1

## QoL indicators in patients with CHC (M±m)

Indicator	Group	Healthy (n=32)	Patients with CHC	
			I group (n=33)	II group (n=33)
PF, points		96.17±4.41	77.42±17.15*	78.85±17.03*
RP, points		85.8±15.4	54.4±16.8*	54.24±14.22**
RE, points		97.8±8.23	58.63±27.32*	56.58±22.67*
VT, points		83.7±9.15	64.39±10.78*	67.72±11.08*
MH, points		77.07±5.74	65.45±14.13*	65.82±11.66*
SF, points		91.47±3.49	70.30±13.49*	65.0±12.56*
BP, points		95.73±9.43	62.78±16.79*	59.18±14.46*
GH, points		73.67±10.08	39.55±2.69*	41.97±3.39*
PH, %		87.85±9.23	63.54±16.62*	66.31±15.52*
MH <sub>I</sub> %		89.64±8.91	65.81±16.43*	60.03±14.49*

Notes:

1. \* – difference is significant compared to healthy individuals (p&lt;0.01)

2. \*\* – difference is significant compared to healthy individuals (p&lt;0.05)

We reassessed the QoL indicators 12 and 24 weeks after the start of treatment. Thus, after 12 weeks, patients in group I showed a 1.3-fold increase in QoL, which indicated general health, alone. In group II, changes in QoL were more significant. For example, there was a 1.7-fold increase in PF, MH, and PH, and a 1.6-fold increase in RE, BP, and MH<sub>I</sub> (p<0.01).

After 24 weeks in group I, PF was even lower than at week 12 of treatment, and when assessing PF in group II, it was at the physiological level.

The role functioning of patients with CHC, due to their physical condition, also underwent changes during the observation period. After 24 weeks, RP in group I continued to decline and was 1.4 folds lower than in healthy subjects and patients of group II (p<0.01). In group II, normalization of RP was simultaneously observed (p<0.01).

The index of role functioning due to the emotional state after 24 weeks was 1.2 folds lower than in healthy individuals in group I from the beginning of treatment (p<0.01). This indicator increased only in patients of group II by 1.3 folds compared with the index at the time of admission (p<0.01).

The indicator that assessed the fullness of life with energy (VT) after 24 weeks increased only in group I – 1.4-folds (p<0.01).

Indicators of MH, SF and PH after 24 weeks in group I were the same as on admission, and in group II MH, SF and PH were the same as in healthy individuals.

MH<sub>I</sub> in group I after 24 weeks remained lower than in healthy individuals. In group II, the index of the psychological component of health was 1.6 folds higher than on admission (p<0.01).

During the control elastography after 24 weeks, changes in the activity of fibrosis formation in the liver were observed. At the same time, in group I, fibrotic changes did not reverse. Progression of LF occurred in 3 patients of group I. Thus, F1 was established in 17 (51.00%) patients, and F2 – in 13 (39.00%) patients. Also, in 2 (6.0%) patients, LF progressed from mild to moderate (F3), and in 1 (3.0%) to severe. In group II, on the contrary, the progression of fibrotic changes in the liver of patients with CHC stopped. When assessing the severity of LF in patients of group II,

the results were as follows: no signs of LF (F0) were diagnosed in 3 (9.09%) patients, minimally expressed LF (F1) – in 23 (69.00%) patients (18.00% more than on admission), and mild LF (F2) – in 7 (21.00%) patients (27.00% less than at presentation). Thus, in 3 patients who were diagnosed with minimally expressed LF during the first examination, there were no signs of LF after 24 weeks. And in 9 (27.00%) patients who had mild signs of LF at the time on admission, LF became minimally expressed. During the statistical processing of the results, there were no statistically significant differences between the degree of LF in patients of group I on admission and after 24 weeks (H0). Whereas the differences between the results of LF assessment in group II on admission and after 24 weeks were statistically significant (H1 – p≤0.05), and statistically significant differences were found between the results in group I and group II after 24 weeks (H1 – p≤0.01).

At the subjective examination after 24 weeks, a significant decrease in the number of complaints was also observed in patients treated with methadoxine.

Thus, only 2 (6.06%) patients complained of generalized weakness and 1 (3.03%) patient complained of increased fatigue and decreased performance.

During palpation, a decrease in liver size was observed in patients treated with methadoxine, since it was in this group that an increase in patients with F0 and F1 was observed. Thus, in group I, the liver size decreased by an average of 0.5 cm, while in group II, 22 (66.67%) patients had a decrease in liver size by an average of 1 cm, and 11 (33.33%) patients had their liver size normalized by palpation.

### Conclusions

1. A decrease in QoL was observed in all patients with CHC in the form of complaints of generalized weakness, increased fatigue, decreased performance, mood depression, irritability, pain or heaviness in the right hypochondrium, abdominal bloating, bleeding gums, and joint pain.

2. The greatest violations were found in the psychological component of QoL, due to indicators of role functioning and general health of patients.

3. Methadoxine can be recommended in the treatment of patients with CHC as a means of pathogenetic therapy, the use of which leads to a decrease in the severity of LF and improvement of QoL.

## BIBLIOGRAPHY

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 2018; 69(2): 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
2. Farrag Ahmed N, Kamel Ahmed M. Efficacy of 8-week daclatasvir-sofosbuvir regimen in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2024; 21(1): 275. doi: 10.1186/s12985-024-02544-2.
3. Hladkykh FV, Liadova TI. Characteristics of the hepatotropic activity of cell-free cryopreserved biological agents in the model of autoimmune hepatitis. *Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024; 32(3): 275–289. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-01>.
4. Indolfi G, Easterbrook P, Giometto S, Malik F, Chou R, Lucenteforte E. Efficacy and safety of DAA in children and adolescents with chronic HCV infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2024; 44(3): 663–681. doi: 10.1111/liv.15827.
5. Malte H, Wehmeyer, Ingiliz P, Christensen S, et al. Real-world effectiveness of sofosbuvir-based treatment regimens for chronic hepatitis C genotype 3 infection: Results from the multicenter German hepatitis C cohort (GECCO-03). *Journal of medical virology.* 2018; 90(2): 304–312. <https://doi.org/10.1002/jmv.24903>.
6. Medical care standards “Viral hepatitis C in adults”. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 51, January 15, 2021. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#n11>.
7. Moskalyuk VD, Rudan IV. Comparison of the efficiency of different treatment schemes for patients with chronic hepatitis C with and without HIV-infection. *Infectious diseases.* 2022; 2(108): 32–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.11603/1681-2727.2022.2.13187>.
8. Riabokon EV, Kalashnik KV, Lyadska EV, Ipatova DP, Riabokon YuYu. Effectiveness of double antiviral therapy and dynamics of life quality indicators in patients with chronic hepatitis C, depending on the response to treatment. *Gepatology.* 2017; 1: 22–31. <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/245948>.
9. Riabokon OV, Liadska OV, Ipatova DP, Riabokon YuYu. Efficiency and dynamic antiviral therapy and indicators of quality of life in patients with chronic hepatitis C depending on availability mixed cryoglobulin. *Infectious diseases.* 2016; 4(86): S30–35. doi.org/10.11603/1681-2727.2016.4.7209.
10. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *J Hepatol.* 2021; 74(6): 1472–1482. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.004.
11. Shahnazarian V, Ramai D, Reddy M, Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann. Gastroenterol.* 2018; 31(5): 541–551. doi: 10.20524/aog.2018.0281.
12. Sumtsova K, Berezhok V, Lishnevska A, Chemych M. The dependence of changes in laboratory indicators on accompanying pathology in patients with viral hepatitis C. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2024; 12(1): 69–80. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):69-80](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):69-80).

Надійшла до редакції 21.04.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [verbanatali2@gmail.com](mailto:verbanatali2@gmail.com)

L. V. Smaglyuk <https://orcid.org/0000-0002-7030-8313>  
 A. V. Liakhovska <https://orcid.org/0000-0002-7268-9551>  
 V. I. Smaglyuk <https://orcid.org/0009-0003-6896-8974>

## CHARACTERISTICS OF MAXILLOMANDIBULAR TRANSVERSAL DIMENSIONS IN DIFFERENT CLASSES OF MALOCCLUSION

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

UDC 616.716:616.314.25/26-07

L. V. Smaglyuk, A. V. Liakhovska, V. I. Smaglyuk  
**CHARACTERISTICS OF MAXILLOMANDIBULAR TRANSVERSAL DIMENSIONS IN DIFFERENT CLASSES OF MALOCCLUSION**

*Poltava State Medical University*

Insufficient width of the upper jaw can lead to the formation of a unilateral or bilateral crossbite or dental compensation. Measurement methods using cone-beam computed tomography became considered the most reliable.

**The purpose of our article** was to study the width of the upper and lower jaw using computed tomography scans in subjects with different Classes of malocclusion.

**Materials and methods.** The research group included 66 non-growing subjects aged from 15 to 25 years. Female persons were 50 (75.8%), male – 16 (24.2%). All subjects were divided into 3 groups according to ANB angle: skeletal Class I group had ANB angle between 0° and 4° (n = 26 (39.4%)), skeletal Class II group had ANB angle >4° (n = 34 (51.5%)), and skeletal Class III group had ANB angle <0° (n = 6 (9.1%)). The width of the upper and lower jaw was analyzed according to University of Pennsylvania Cone-Beam CT Analysis (Penn method) and Yonsei Analysis on cone-beam computed tomography scans.

**Results.** In patients with the Class I the width of the upper jaw, measured by Penn method, slightly prevailed over the width of the lower jaw, but the difference was statistically insignificant ( $p > 0.05$ ). According to Yonsei method, maxilla transversal dimensions were slightly larger than mandibular width ( $p > 0.05$ ). In the Class II Group maxilla skeletal width was bigger than mandible width ( $p < 0.05$ ). The dental width did not differ significantly ( $p > 0.05$ ), indicating a compensatory lingual inclination of upper posterior teeth, and upright position of lower molars. In the Class III Group mandible transversal dimensions both in the area of the basal bone and in the area of teeth rotation center was bigger ( $p < 0.05$ ). The maxillomandibular width difference between dental points were less than between basal, which may indicate a compensatory lingual inclination of the lower posterior teeth.

**Conclusion.** Comparison of the maxillomandibular difference, measured by basal and dental points, indicates dental compensation in the Class II – lingual inclination of posterior upper teeth, in Class III – lingual inclination of posterior lower teeth.

**Keywords:** maxillofacial region, malocclusion, transverse anomalies, dental arch width, computed tomography.

УДК 616.716:616.314.25/26-07

Л. В. Смаглюк, А. В. Ляховська, В. І. Смаглюк  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСВЕРЗАЛЬНИХ РОЗМІРІВ ЩЕЛЕП ПРИ РІЗНИХ КЛАСАХ ПАТОЛОГІЇ ПРИКУСУ**

*Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна*

Описані зміни трансверзальних розмірів верхньої та нижньої щелепи залежно від класу аномалій прикусу за Angle. Групу дослідження становили 66 пацієнтів віком від 15 до 25 років. Осіб жіночої статі було 50 (75,8%), чоловічої – 16 (24,2%). Обстежених розділено на 3 групи залежно від скелетного класу аномалій прикусу за Angle: з I класом – 26 (39,4%) осіб, II класом – 34 (51,5%), III класом – 6 (9,1%) осіб. Всім пацієнтам на зрізах комп'ютерної томограми лицьового відділу скелету визначені трансверзальні розміри верхньої та нижньої щелепи за методами Yonsei та Pen. При першому класі базальна і дентальна ширина верхньої та нижньої щелепи відрізнялися одна від одної незначно. При третьому класі базальна ширина нижньої щелепи була статистично більшою за верхню, тоді як зубні параметри відрізнялися незначною мірою, що призводить до зубної компенсації. У пацієнтів із другим класом спостерігали збільшення розмірів верхньої щелепи порівняно з нижньою.

**Ключові слова:** зубощелепна система, прикус, трансверзальні аномалії, ширина зубного ряду, комп'ютерна томографія.

### Introduction

The task of modern orthodontics is to create an optimally balanced occlusion, both in terms of aesthetic and functional characteristics, in harmony with the entire organism [1; 2]. To assess occlusal ratios at the beginning and, especially, at the end of orthodontic treatment, occlusion

keys are widely used [2; 3]. However, without harmonious skeletal proportions, it is impossible to achieve the correct proportions of the teeth in three planes [1; 3; 4]. Regardless much focus of orthodontic diagnostics on the sagittal and vertical relationship, a proper evaluation of the transverse discrepancy has equal importance [5; 6]. For accessing occlusal balance in each individual case, it is extremely important to determine and correct the maxillomandibular transverse dimension [7]. Transversal inconsistency of the dental arches can cause anomalies in other planes. Exactly because of that, according to the opinion of some authors,

© L. V. Smaglyuk, A. V. Liakhovska, V. I. Smaglyuk, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





transversal malocclusion should be corrected as early as possible at the beginning of orthodontic treatment [3; 4; 8].

The most widely used method of measurement of transversal discrepancies is University of Pennsylvania CBCT Analysis (Penn), which is based on Ricketts' posteroanterior (P-A) analysis and Andrews' Element III Analysis. According to Penn Analysis, difference for the maxillary and mandible width in mature patients with normal occlusion is 5 mm [3].

The most common transverse problem is insufficient width of the upper jaw, which in turn can lead to the formation of a unilateral or bilateral crossbite or dental compensation in the form of excessive inclination of the lateral teeth of the upper and lower jaws. This compensation typically involves lingual tipping of the mandibular posterior teeth, and excessively tipped buccally of upper posterior teeth. Such dental compensation of transverse discrepancies of the jaws leads to excursive posterior interferences. Narrowing of the upper jaw and excessively positively inclined posterior teeth lead to reduced buccal alveolar bone, thinning gingival tissues and the increased risk of gingival recession [1; 5].

For a long time, the methods of biometric measurement and analysis of dental arch were used in clinical practice. However, due to the presence of dental compensation, these methods are not completely objective, because they do not reflect exactly the skeletal width of the jaws and, accordingly, the ratio of the upper and lower jaw width and skeletal inconsistency [9–11]. With the development of modern technologies and the X-ray method of research, measurement methods using cone-beam computed tomography (CBCT) became considered the most reliable. Due to technical progress and the wide implementation of computer tomography in the practice of an orthodontist, scientists were engaged in the search for the most optimal points and methods of measuring the transverse dimensions of the jaws on computer tomography sections [12]. The one of the main tasks for accurate measurement was defining the normal ratio of the width of the lower and upper jaws [13; 14]. This has contributed to the development of new methods of measurement and their implementation in the practical work of the orthodontist. The most reliable methods of assessing transversal discrepancies are measurements between points on teeth crowns and alveolar processes of the jaws, which makes it possible to analyze dental compensation [11]. The question of the transverse ratio in different malocclusion Classes by Angle is also of great interest. This can provide an answer to the etiology of malocclusion in other planes and is important for a treatment plan [15; 16].

The purpose of our research was to study the width of the upper and lower jaw using CBCT scans in subjects with different Classes of malocclusion.

### Materials and methods

The research group included 66 subjects who applied for orthodontic care. All patients were non-growing, aged from 15 to 25 years with permanent bite. An average age was  $20.8 \pm 2.3$  years. Female participants were 50 (75.8%), male was 16 (24.2%). Exclusion criteria for the research group were active orthodontic treatment or orthodontic treatment

in the anamnesis, injuries, congenital malformations of the maxillofacial region, defects of the dental arch in the lateral areas. The studies were approved by the Commission on Ethical Issues and Biomedical Ethics of the Poltava State Medical University (protocol № 233 of December 24, 2024) and were conducted with the written consent of the participants and in accordance with the principles of bioethics set out in the Declaration of Helsinki "Ethical Principles of Medical Research Involving Humans" and the "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)".

All examined subjects were divided into 3 groups according to ANB angle: skeletal Class I group had ANB angle between  $0^\circ$  and  $4^\circ$  ( $n = 26$  (39.4%)), skeletal Class II group had ANB angle  $>4^\circ$  ( $n = 34$  (51.5%)), and skeletal Class III group had ANB angle  $<0^\circ$  ( $n = 6$  (9.1%)). A crossbite was determined in 7 subjects, which was combined in 2 (3.0%) cases with a mesial, in 5 (7.6%) – with a neutral ratio in the sagittal plane. All patients were performed CBCT of bones of the facial skeleton on the Gendex tomograph (Italy). 3DViewerRun software was used to analyze a cone-beam CT image at the multiplanar view (MPV) after properly orienting the image. The width of the upper and lower jaw was analyzed according to University of Pennsylvania Cone-Beam CT Analysis (Penn method) and Yonsei Analysis [1; 9; 14]. According to Penn method, the mandible width was measured from the intersection of the line that passes through the coronal cross-section of the first molars at the level of the furcation with the most buccal portion of the cortical plate at the axial plane on both the right and left sides. Figure 1 presents cone-beam CT sections for measuring the width of the lower jaw at Ricketts points using the Penn method.

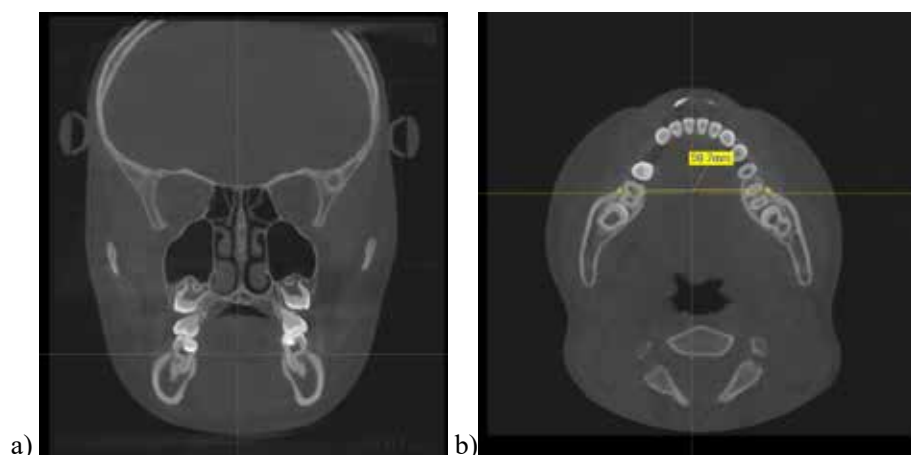
The maxilla width is measured in position Mx-Mx (the transition of the alveolar process into the base of the jaw in the furcation center of the first molars) at the axial and coronal cuts of CBCT scans. Figure 2 shows an example of measurement of maxillary axial and coronal cuts.

Based on the data of Ricketts and Andrews, the optimal transverse difference between the maxilla and mandible is 5 mm in non-growing patients with permanent bite. Therefore, the ideal difference for the width of the jaws using the Penn CBCT analysis is also 5 mm.

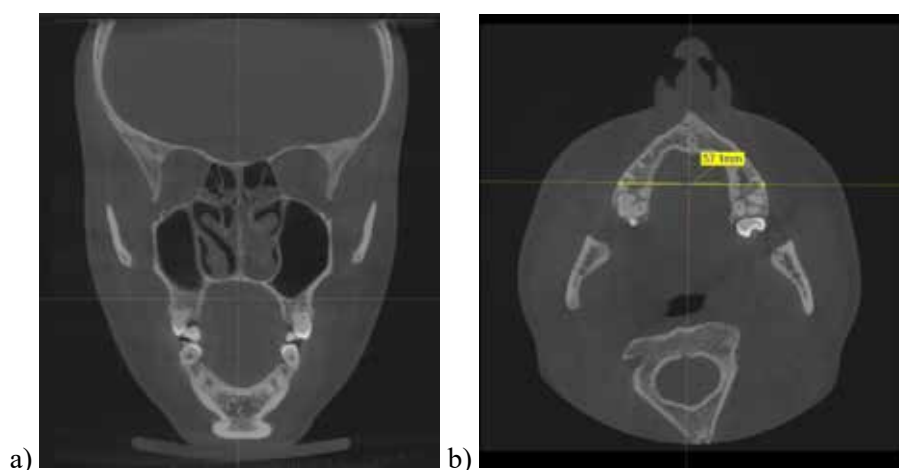
According to Yonsei transverse analysis, the jaw width is measured between center of resistance (CR) points, located at the middle of the root furcation of the first permanent molars. Positions of the estimated CR points were pinpointed on different cutting slices in 3 planes of space: the axial, sagittal, and coronal sections (Figure 3). The width of the upper and lower jaws should be the same at the CR points. According to Yonsei Transverse Index, if the difference between maxillary and mandibular width was less than 2.26 mm, the patient was diagnosed with maxillary transverse deficiency (MTD).

The average value, the average error of the maxillary, mandible width, transverse discrepancy, if it was present, were calculated in each subgroup, according to the class of malocclusion by Angle. The data of patients with Class II and III were compared with the data of patients with Class I. The obtained data was statistically analyzed using Fisher's criterion at the level of significance  $p < 0.05$ .





**Fig. 1. Penn CBCT Transverse Analysis of a mandibular skeletal width: a) coronal cut through the mandibular first molars at the level of the furcation; b) measure on the axial slice where the coronal cut intersects the cortical bone, mandible width 59.7 mm**



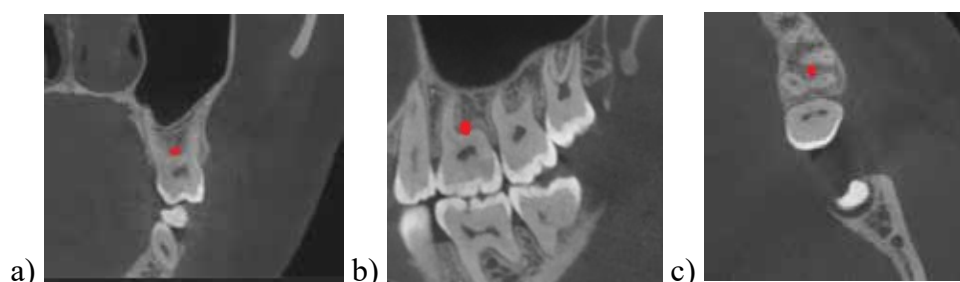
**Fig. 2. Penn CBCT Transverse Analysis of a maxillary skeletal width: a) coronal cut through the Mx-Mx points; b) measure on the axial slice where the coronal cut intersects the cortical bone, maxillary width 57.1 mm**

### Results

The Table 1 summarizes the transverse measurements of upper and lower jaws in patients with different classes of malocclusion by Angle.

In patients with the Class I of malocclusion, the width of the upper jaw, measured by Penn method, slightly prevailed over the width of the lower jaw. The difference in the transverse dimensions of both jaws was statistically insignificant ( $p > 0.05$ ), that do not correspond to the normal

value. According to Yonsei method, maxilla transversal dimensions were slightly larger than mandibular width, but did not differ significant ( $p > 0.05$ ). In the Class II malocclusion Group maxilla skeletal width differed significantly from mandible width and was bigger ( $p < 0.05$ ). However, the dental width between CR points did not differ significantly ( $p > 0.05$ ), indicating a compensatory lingual inclination of the upper posterior teeth, and a more upright position of the lower molars. In the Class III malocclusion



**Fig. 3. Yonsei transverse analysis. (A–C) The location of the center of resistance (CR) points of the maxillary molar on the a) coronal, b) sagittal, c) axial sections**

Table 1

**The transverse measurements of upper and lower jaws by Penn and Yonsei Analysis in patients with different Classes of malocclusion by Angle**

Variable	Penn Analysis			P <sub>1</sub>	P <sub>3</sub>	Yonsei Analysis			P <sub>2</sub>	P <sub>4</sub>
	Class I	Class II	Class III			Class I	Class II	Class III		
Maxilla measurement, mm	55.1±3.02	56.1±3.41	53.9±3.15	<0.05	>0.05	42.1±2.23	44.7±2.78	43.4±2.41	<0.05	>0.05
Mandible measurement, mm	54.3±3.37	52.7±3.48	58.7±3.84	<0.05	<0.05	41.4±2.16	43.2±2.23	46.6±2.72	<0.05	<0.05
p	>0.05	<0.05	<0.05			>0.05	>0.05	<0.05		

p<sub>1</sub> – the level of significance of measurements by Penn method between groups of subjects with the Class I and Class II malocclusion;

p<sub>2</sub> – the level of significance of measurements by Yonsei method between groups of subjects with the Class I and Class II malocclusion;

p<sub>3</sub> – the level of significance of measurements by Penn method between groups of subjects with the Class I and Class III malocclusion;

p<sub>4</sub> – the level of significance of measurements by Yonsei method between groups of subjects with the Class I and Class III malocclusion.

Group maxilla width differed significantly from mandible width ( $p < 0.05$ ). Mandible transversal dimensions both in the area of the basal bone and in the area of teeth rotation center was bigger. The maxillomandibular width difference between dental points were less than between basal, which may indicate a compensatory lingual inclination of the lower posterior teeth.

The width of the upper jaw in patients with the Class II of malocclusion was bigger compared to patients with the first Class according to Penn ( $p_1 > 0.05$ ) and Yonsei ( $p_2 > 0.05$ ) measures methods. Mandible width did not differ significant ( $p_1 > 0.05$ ,  $p_2 > 0.05$ ) in the Class II and Class I malocclusion subjects regardless of the measurement method.

Comparing the transversal dimensions of upper jaw in patients with Class I and Class III malocclusion, we found no significant difference ( $p_3 > 0.05$ ,  $p_4 > 0.05$ ). Between these two groups of patients, a significant difference was noted in the width of the lower jaw, both at the level of the teeth, measured by Yonsei method and at the level of the basal bone, determined by Penn method ( $p_3 < 0.05$ ,  $p_4 < 0.05$ ).

### Discussion

Our study included patients with various malocclusion in the sagittal plane: Classes I, II, III. In our study, the difference in the transverse dimensions of the upper and lower jaw in patients with the Class I was  $0.8 \pm 0.29$  mm and was significantly different from the normal value. This may be one of the main causes of crowding. There was  $2.6 \pm 0.07$  mm of transversal difference in Class II Group, but it was also insufficient. In patients with Class III malocclusion, there were significant differences in the transversal dimensions of the jaws, and the lower jaw was significantly wider than the upper.

In patients with the first Class, the width of the upper jaw according to the Yonsei method is slightly larger than the width of the lower one, which corresponds to the norm.

In some studies, the maxillomandibular relationship was evaluated in anterior and posterior segments by distance between the center of resistance of canines, premolars and molars [13]. However, the main attention was paid to patients with III Class malocclusion, because transverse discrepancies is most pronounced clinically in such sub-

jects. In between-group comparison, the skeletal Class III group showed significantly greater arch form in the mandible [14–16], which coincided with the data of our study. The widths of the mandibular basal bone were significantly larger than those of skeletal Class I and II [13; 16]. The maxillomandibular width difference of basal bone of skeletal Class III were significantly less than that of skeletal Class I and II [16; 17], which does not fully coincide with the data obtained in our study. The maxillary dental arch widths were significantly larger those of skeletal Class II [16]. In our studies, the width of the upper dental arch according to the Penn method was slightly greater among patients with Class II, but no significant difference was found. We did not observe a significant difference in maxillary basal width by Yonsei method between classes of malocclusion. It should be noted, that it is important to make comparisons not only between Classes groups, but also to evaluate the maxillomandibular difference within the group [17]. Compared maxilla width by Yonsei with measurements of the basal width by Penn method in patients with the Class I and Class II, the Class I and Class III may indicate dental compensation due to molar inclination. Many authors talk about the problem of dental compensation as one that hides a true transversal deficiency.

### Conclusions

1. For orthodontic diagnosis of malocclusion, it is necessary to assess the transverse discrepancy not only at the dental but also at the skeletal level. To assess dental compensation, it is important to compare skeletal and dental maxillomandibular difference.

2. In patients with the Class I of malocclusion, the difference in the transverse dimensions of both jaws was statistically insignificant. In the Class III Group, the basal and dental width of the lower jaw was significantly greater than the upper. In patients with Class II malocclusion an increase in the width of the upper jaw was noted compared to the lower.

3. Comparison of the maxillomandibular difference indicates dental compensation, most pronounced in the Class II and III malocclusion. In subjects with III Class lingual inclination of posterior lower teeth was determined, in Class II subjects – lingual inclination of posterior upper teeth.

## BIBLIOGRAPHY

1. Tamburrino RK. Objective criteria for phase I maxillary expansion. *J Clin Orthod*. 2024 Apr; 58(4): 236–242. PMID: 38754440.
2. Smaglyuk LV, Smaglyuk VI, Liakhovska AV, Trofymenko MV. EMG-activity of muscles of the cranio-mandibular system during functions of the dento-facial region. *The World of Medicine and Biology*. 2020; 1(71): 128–132. doi: 10.31718/mep.2024.28.1.04.
3. Tamburrino RK, Boucher NS, Vanarsdall RL, Secchi A. The transverse dimension: Diagnosis and relevance to functional occlusion. *RWISO J*. 2010; 2: 13–22. Available from: <https://www.learncco.com/wp-content/uploads/2022/02/Transverse-Dimension.-Diagnosis-and-Relevance-to-Functional-Occlusion-Tamburrino-et-all.pdf>.
4. Watted N, Lone IM, Midlej K. et al. The Complexity of Skeletal Transverse Dimension: From Diagnosis, Management, and Treatment Strategies to the Application of Collaborative Cross (CC) Mouse Model. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2024 Mar 14; 9(1): 51. doi: 10.3390/jfmk9010051.
5. Zhang C, Guo Q, Liu W, Tang Y, Yuan R. Maxillary transverse deficiency diagnosed by 3 methods and its relationship with molar angulation in patients with skeletal Class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2023 Jul; 164(1): 5–13. doi: 10.1016/j.ajodo.2022.09.015.
6. Koo YJ, Choi SH, Keum BT et al. Maxillomandibular arch width differences at estimated centers of resistance: Comparison between normal occlusion and skeletal Class III malocclusion. *Korean J Orthod*. 2017 May; 47(3): 167–175. doi: 10.4041/kjod.2017.47.3.167.
7. Dmytrenko MI, Smaglyuk LV, Gurzhiy OV, Liakhovska AV. Scientific achievements of Ukrainian scientist in diagnostics of temporomandibular joint diseases (literature review). *Wiad Lek*. 2023; 76(2): 427–432. doi: 10.36740/WLek202302126.
8. Coloccia G, Inchingolo AD, Inchingolo AM. et al. Effectiveness of dental and maxillary transverse changes in tooth-borne, bone-borne, and hybrid palatal expansion through cone-beam tomography: a systematic review of the literature. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Mar 19; 57(3): 288. doi: 10.3390/medicina57030288.
9. Dai J, Guo X, Zhang H. et al. Cone-beam CT landmark detection for measuring basal bone width: a retrospective validation study. *BMC Oral Health*. 2024 Sep 14; 24(1): 1091. doi: 10.1186/s12903-024-04798-2.
10. Chen YW, He H. Advances in diagnostic methods of maxillary transverse deficiency. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2021 Jan 9; 56(1): 104–108. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20200526-00297.
11. Zhang H, Guo D, Ma Y. et al. Comparison between basal arch width in normal occlusions and class II malocclusions by using cone-beam computed tomography. *Heliyon*. 2024 Mar 15; 10(6): e28267. PMID: PMC10965823, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28267.
12. Vyzhenko Y, Kuroiedova V, Vyzhenko H, Makarova O, Stasiuk O, Halych L. The relationship between malocclusion and craniofacial profile pathology. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025; 13(1): 274–284. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):274-284](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):274-284).
13. Moon HW, Nam W, Ahn HW, Oh SH, Kook YA, Kim SH. Development of a maxillomandibular arch form based on the center of resistance of teeth using cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2022 Feb; 161(2): 208–219. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.07.041.
14. Shmyndiuk M, Gevkaliuk N, Pynda M, Dovbenko S, Smaglyuk L. Evidences from systematic reviews regarding miniscrew-assisted rapid palatal expansion (MARPE) approach in orthodontics. *Ukrainian Dental Journal*. 2023; 2(2): 131–137. doi: 10.56569/UDJ.2.2.2023.131-137.
15. Yu ZH, Duan YG, Cui YT, Tian YL. Transverse characteristics of normodivergent patients in different sagittal skeletal patterns. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2024 Jun; 33(3): 312–317. doi: 10.19439/j.sjos.2024.03.018.
16. Ma T, Wang YH, Zhang CX, Liu DX. A novel maxillary transverse deficiency diagnostic method based on ideal teeth position. *BMC Oral Health*. 2023 Feb 7; 23(1): 82. doi: 10.1186/s12903-023-02790-w.
17. Lombardo L, Setti S, Molinari C, Siciliani G. Intra-arch widths: a meta-analysis. *Int Orthod*. 2013 Jun; 11(2): 177–92. (In English, French). doi: 10.1016/j.ortho.2013.02.005.
18. Pavlenko SA, Pavlenkova EV, Tkachenko IM, Sidorova AI, Korol DM. Prognostic indices of pathological tooth wear development. *Wiad Lek*. 2020; 73(7): 1345–1349. doi: 10.36740/WLek202007107.

Надійшла до редакції 21.04.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

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

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.89-008-06-07

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-3-10>*Р. В. Луценко<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0277-0458>**А. Л. Штробля<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9499-4880>**Е. М. Вашкеба-Бітлер<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7743-7225>**А. Г. Сидоренко<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9853-5892>**Ю. М. Гришко<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4537-9918>**О. А. Луценко<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1566-9172>*ДОПОВНЕННЯ ДО ЛІКУВАННЯ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ:  
ІНТЕГРАЦІЯ ТРАДИЦІЙНИХ І НЕМЕДИКАМЕНТОЗНИХ ПІДХОДІВ<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна<sup>2</sup>Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

УДК 616.89-008-06-07

**Р. В. Луценко<sup>1</sup>, А. Л. Штробля<sup>2</sup>, Е. М. Вашкеба-Бітлер<sup>2</sup>, А. Г. Сидоренко<sup>1</sup>, Ю. М. Гришко<sup>1</sup>, О. А. Луценко<sup>1</sup>****ДОПОВНЕННЯ ДО ЛІКУВАННЯ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ: ІНТЕГРАЦІЯ ТРАДИЦІЙНИХ І НЕМЕДИКАМЕНТОЗНИХ ПІДХОДІВ**<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна<sup>2</sup>Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

У статті розглядаються тривожні розлади як одне з найпоширеніших психічних захворювань, яке значно впливає на фізичне здоров'я та якість життя людей. Фармакотерапія, хоч і є ефективною, часто має серйозні побічні ефекти, тому все більше пацієнтів звертаються до немедикаментозних методів лікування (таких як когнітивно-поведінкова терапія, ароматерапія з використанням ефірних олій, фітотерапія, музична терапія, фізична активність, йога та ін.). Матеріалами дослідження слугували дані метааналізів, рандомізованих контрольованих досліджень та оглядів літератури, що оцінювали вплив різних терапевтичних підходів на зниження тривожності з акцентом на оцінку ефективності, безпеки та можливостей інтеграції цих методів. Стаття підсумовує сучасні наукові дослідження та показує, що альтернативні підходи є перспективним напрямом для подальшого вивчення і застосування в клінічній практиці.

**Ключові слова:** тривожні розлади, когнітивно-поведінкова терапія, фармакотерапія, ароматерапія, фітотерапія, музична терапія, фізична активність, інтегроване лікування.

UDC 616.89-008-06-07

**R. V. Lutsenko<sup>1</sup>, A. L. Shtroblia<sup>2</sup>, E. M. Vashkeba-Bitler<sup>2</sup>, A. G. Sidorenko<sup>1</sup>, Yu. M. Hryshko<sup>1</sup>, O. A. Lutsenko<sup>1</sup>****ADJUNCT TO THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS: INTEGRATION OF TRADITIONAL AND NON-PHARMACOLOGICAL APPROACHES**<sup>1</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine<sup>2</sup>State University "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

**Introduction.** Anxiety disorders are among the most common mental illnesses that affect the emotional, physical, and social lives of patients. Although pharmacotherapy remains the main treatment method, its effectiveness is limited by side effects, risk of relapse, and patient intolerance. This increases interest in alternative and combined treatment methods, such as cognitive behavioral therapy (CBT), aromatherapy, phytotherapy, music therapy, physical activity, and yoga, etc.

**Aim of the study is** to highlight non-traditional approaches to the treatment of anxiety disorders and their potential in integrated therapy.

**Methods and materials.** The work is based on the analysis of modern scientific publications available on leading platforms: Pubmed, ResearchBib, Medline, PubMed, etc., which cover research on non-drug methods of treating anxiety disorders. The analysis used data from randomized controlled trials, meta-analyses and literature reviews.

**Results.** Pharmacotherapy remains effective in reducing anxiety symptoms, but its limitations include side effects and frequent relapses. CBT is recognized as the "gold standard" in the treatment of anxiety disorders due to its long-term effect and safety. Aromatherapy with essential oils, phytotherapy (valerian, coffee, chamomile), music therapy, physical activity, and yoga demonstrate significant potential as a complement to traditional therapy. Integration of these methods into treatment allows for a more flexible and personalized approach.

© Р. В. Луценко, А. Л. Штробля та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



**Conclusions.** Non-pharmacological methods of treatment of anxiety disorders have significant therapeutic potential. Pharmacotherapy remains effective in reducing acute symptoms, while non-pharmacological methods, in particular CBT, aromatherapy, phytotherapy, physical activity, and music therapy, can provide long-term effects and improve the quality of life of patients. An integrated approach to the treatment of anxiety disorders is a promising direction in modern psychiatry.

**Keywords:** anxiety disorders, cognitive-behavioral therapy, pharmacotherapy, aromatherapy, phytotherapy, music therapy, physical activity, integrated treatment.

### **Вступ**

Тривожні розлади є одними з найбільш поширених психічних захворювань, які виступають важливими причинами інвалідності у всьому світі. За даними на 2021 рік частота тривожних розладів у світі становила 4802 випадки на 100 000 населення, що свідчить про їхню значну поширеність [1]. Важливо зазначити, що пандемія COVID-19 суттєво підвищила поширеність як депресії, так і тривожних розладів [2]. Тривожні розлади характеризуються не лише такими симптомами, як прискорене серцебиття, слабкість і втома, але й психологічним відчуттям надмірного занепокоєння, негативно впливаючи як на фізичне, так і на психічне здоров'я [3].

Фармакологічні препарати, хоча і можуть значно полегшити симптоми, однак не завжди доступні та можуть викликати серйозні побічні ефекти. Це робить їх обмежено придатними для певних груп пацієнтів, зокрема літніх людей або дітей. Тому нині активно ведеться пошук перспективних лікарських засобів, зокрема серед нових хімічних сполук [4; 5].

Крім того, все більшої популярності набирають нетрадиційні та немедикаментозні методи лікування, такі як когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), ароматерапія, фітотерапія, музична терапія, фізична активність і медитація.

**Мета роботи** – висвітлення немедикаментозних підходів до терапії тривожних розладів і їхнього потенціалу в інтегрованій терапії.

### **Матеріали та методи**

Проведено систематичний огляд літератури, присвяченої немедикаментозним методам терапії тривожних розладів, щодо когнітивно-поведінкової терапії, ароматерапії, фітотерапії з використанням кави, валеріани та ромашки, музичної терапії, фізичної активності та ін. Відбір проаналізованих літературних джерел та інформації проводився за такими пошуковими базами: ResearchBib, Ulrich's Periodicals Directory, Elektronische Zeitschriftenbibliothek, EuroPub, ScienceDirect, Scopus, Web of Science, Core, Connected Papers, Hinari Access to Research for Health, FreeFullPDF, ScienceResearch.com, Medline і PubMed.

### **Результати та їх обговорення**

Розробка ефективних стратегій лікування тривожних розладів базується на врахуванні біопсихосоціальної природи тривожності, яка виникає через взаємодію біологічних, психологічних та соціальних факторів, що вимагає комбінованого підходу [6; 7]. Лікування повинно бути індивідуалізованим, оскільки прояви тривожності залежать від віку, статі та життєвих обставин пацієнта [7].

Першочергово для лікування тривожних розладів використовуються лікарські засоби. Селективні інгі-

бітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗЗС) та серотоніну і норадреналіну (СИЗЗСН) є препаратами першої лінії для лікування тривожності. Вони демонструють високу ефективність у зменшенні симптомів завдяки впливу на нейрохімічні механізми, що регулюють емоційний стан [8]. Фармакотерапія пропонує швидке зменшення симптомів тривожності та ефективна для широкого спектра розладів, таких як генералізований тривожний розлад (ГТР), панічні атаки та соціофобія. Обмеження фармакотерапії: побічні ефекти (головний біль, втома, порушення сну, сексуальна дисфункція, сухість у роті), рецидиви (симптоми часто повертаються після припинення прийому ліків), непереносимість (певні групи пацієнтів, наприклад, діти або літні люди, погано переносять медикаменти) [7]. Ці недоліки підсилюють необхідність використання додаткових немедикаментозних методів лікування.

### **Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ)**

Когнітивно-поведінкова терапія є науково обґрунтованим методом, спрямованим на лікування тривожних розладів через модифікацію дисфункціональних думок і поведінкових патернів, які підтримують тривогу. Цей підхід визнано «золотим стандартом» у лікуванні таких станів завдяки його ефективності, підтвердженій численними дослідженнями та метааналізами [9].

Основна мета КПТ – корекція негативних емоційних реакцій через зміну переконань, які сприяють тривожності. Цього досягають за допомогою ключових технік, таких як когнітивна реструктуризація та експозиційна терапія [9].

Дослідження підтверджують, що КПТ є ефективною для лікування широкого спектра тривожних розладів, включаючи: генералізований тривожний розлад (ГТР) [10]; соціальну тривожність [11]; obsесивно-компульсивний розлад (ОКР) [12]; панічні атаки [10]; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) [13].

У 2008 році Хофманн і Смітс проаналізували 27 досліджень і встановили, що ефективність КПТ порівняно з плацебо є значною (коефіцієнт ефективності Хеджеса  $g = 0,73$ ) [10].

У 2018 році Карпентер розширив цей аналіз, включивши 16 нових досліджень, і виявив помірну ефективність ( $g = 0,56$ ) [14].

У 2022 році проведено метааналіз, що охоплював 10 додаткових досліджень, зокрема про ПТСР. Загальний ефект КПТ для тривожних розладів у цьому аналізі був нижчим ( $g = 0,24$ ), але залишався суттєвим для більшості розладів [13].

Ключові техніки когнітивно-поведінкової терапії включають когнітивну реструктуризацію та експозиційну терапію. Перша зосереджена на ідентифікації та зміні ірраціональних переконань, допомагаючи пацієнтам розпізнавати негативні думки, які підсилюють тривожність, і замінювати їх більш реалістичними [9]. Дослідження підтверджують, що цей підхід не лише

полегшує симптоми тривожності, але й забезпечує практичні інструменти для майбутньої боротьби з тривогою [11]. Іншою важливою технікою є експозиційна терапія, яка передбачає поступове піддавання пацієнта тривожним стимулам у контрольованих умовах. Це допомагає долати страхи та зменшувати рівень уникнення, що значно покращує якість життя пацієнта [8].

Експозиційна терапія особливо ефективна при фобіях, соціальній тривожності та ПТСР [11]. Наприклад, при соціальній фобії пацієнтів навчають поступово взаємодіяти з іншими людьми, що зменшує їхній страх перед соціальними ситуаціями.

Переваги когнітивно-поведінкової терапії включають довготривалий ефект, відсутність побічних ефектів та можливість інтеграції з іншими методами. КПТ забезпечує тривалі результати, оскільки пацієнти отримують навички, що дозволяють їм управляти тривожністю навіть після завершення терапії [9]. На відміну від фармакотерапії, вона не пов'язана з фармакологічними ризиками, що робить її привабливою для людей із непереносимістю ліків або страхом побічних ефектів. Крім того, КПТ можна ефективно поєднувати з іншими підходами, такими як йога, фізична активність або музична терапія, для досягнення кращих результатів [15]. Проте існують і певні виклики, серед яких – складність технік експозиції, оскільки пацієнти з ПТСР можуть відчувати значний емоційний дискомфорт під час опрацювання травматичних подій [13], а також залежність ефективності терапії від мотивації пацієнта, яка в деяких випадках може бути недостатньою [9].

КПТ залишається основним вибором у лікуванні тривожних розладів завдяки науково обґрунтованій ефективності та довготривалим результатам. Вона не лише полегшує симптоми, а й забезпечує інструменти для покращення якості життя, а її поєднання з фізичною активністю, музичною терапією чи ароматерапією сприяє підсиленню терапевтичного ефекту і дозволяє застосовувати більш гнучкий підхід у лікуванні [9; 15].

#### **Використання ефірних олій під час лікування тривожних розладів**

Ароматерапія з використанням ефірних олій є популярним немедикаментозним методом, який активно застосовується для зниження рівня тривожності. Ефірні олії лаванди, жасмину, неролі та троянди впливають на нервову систему через нюхові рецептори, активуючи зони мозку, які регулюють емоційний стан.

Огляд, проведений Gong та співавторами у 2020 році, включав 25 статей із 32 рандомізованими контрольованими дослідженнями (РКД), в яких оцінювали вплив ароматерапії на тривожність. У цих дослідженнях використовували шкали ситуативної та особистісної тривожності Спілберґера (STAI). Результати показали, що інгаляційна ароматерапія та масаж із використанням ефірних олій значно знижували рівень тривожності. Найбільш ефективною виявилася олія лаванди порівняно з іншими, такими як олія троянди та неролі. Важливо, що побічні ефекти не були зафіксовані [16].

Дослідження Тап та співавторів, що охоплювало 44 РКД із залученням 3419 пацієнтів (1815 у групі ароматерапії та 1604 у контрольній групі), також підтвердило позитивний ефект ефірних олій. Дослідження

охоплювало 10 різних олій, які демонстрували значне зниження тривожності як ситуативного характеру, так і тривожності, пов'язаної з особистісними рисами [17].

Найефективніші ефірні олії для зниження тривожності включають лаванду, жасмин, неролі, дамаську троянду та лимон. Лаванда (*Lavandula angustifolia* Mill.) ефективно знижує як ситуативну тривожність, так і тривожність, пов'язану з особистісними рисами, а також допомагає нормалізувати серцевий ритм і кров'яний тиск [16; 17]. Жасмин (*Jasminum sambac*) демонструє найкращі результати у зниженні ситуативної тривожності, поєднуючи стимулюючий ефект із релаксацією [17]. Неролі (*Citrus aurantium* L.) є найефективнішою олією для боротьби з тривожністю, пов'язаною з особистісними рисами, водночас сприяючи зниженню артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Дамаська троянда (*Rosa rugosa* Thunb.) показує помірну ефективність у зниженні ситуативної тривожності, а лимон (*Citrus limon*) має подібну помірну дію, але переважно для тривожності, пов'язаної з особистісними рисами [17].

Ефірні олії взаємодіють із рецепторами центральної нервової системи через нюхові нейрони. Ці молекули активують нюхову кору, яка, своєю чергою, впливає на лімбічну систему мозку, зокрема на мигдалеподібне тіло та гіпокамп, що відповідають за регуляцію емоцій. Ароматерапія також стимулює вироблення серотоніну та ендорфінів, сприяючи зниженню стресу й покращенню настрою [16; 17].

Переваги ароматерапії включають безпеку, різноманітність методів застосування та додаткові ефекти. Ефірні олії мають низький ризик побічних дій, що робить їх безпечними навіть для пацієнтів із протипоказаннями до фармакотерапії [17]. Завдяки різноманітності способів використання, таких як інгаляція, масаж, ванни та дифузори, пацієнти можуть вибрати найбільш зручний варіант. Окрім зниження тривожності, ароматерапія сприяє нормалізації фізіологічних показників, зокрема артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, що підвищує її загальну терапевтичну цінність [17].

Обмеження ароматерапії полягають у необхідності подальшого вивчення для визначення стандартних дозувань, оптимальної тривалості лікування та ефективних комбінацій олій [18]. Попри це, вона є перспективним методом зниження тривожності, особливо для пацієнтів, які уникають медикаментозного лікування. Завдяки доступності, безпеці та різноманітності способів використання ароматерапія може стати ефективним доповненням до традиційних методів терапії [18]. Зокрема, препарати на основі лаванди, як-от Silexan® ((*Lavandula angustifolia*) WS® 1265)), довели свою ефективність у зменшенні тривожності, забезпечуючи при цьому високу безпеку і мінімальний ризик побічних ефектів [19].

#### **Фітотерапія**

Фітотерапія з використанням кави, екстракту валеріани та квітів ромашки демонструє перспективність у лікуванні тривожності. Кава (*Piper methysticum*) впливає на ГАМК-рецептори, забезпечуючи ефективність, порівняну з фармакологічними препаратами [20];



21]. Екстракт валеріани у дозуванні 300–900 мг/день знижує симптоми тривоги завдяки впливу на мозкову активність і рецептори ГАМК. Ромашка (*Matricaria chamomilla*) забезпечує тривале зменшення тривожності, що корелює зі зниженням рівня кортизолу, підсилюючи загальний терапевтичний ефект [22].

#### **Музична терапія**

Музика позитивно впливає на емоційний стан, сприяючи зниженню тривожності та болю [23]. Вона впливає на автономну нервову систему, регулюючи серцевий ритм і рівень кортизолу. Особливо ефективною є персоналізована музика, що вибрана пацієнтом самостійно [24].

#### **Фізична активність та йога**

Фізичні вправи знижують рівень тривоги завдяки впливу на серотонінові рецептори, а також покращують самооцінку [25]. Метааналізи підтверджують, що навіть помірні навантаження тривалістю 30–60 хвилин 3–4 рази на тиждень ефективно знижують тривожність [26].

Йога є ефективною альтернативою, що поєднує фізичну активність та релаксацію. Вона регулює рівень нейротрофічного фактора мозку (BDNF) та модулює запальні процеси, пов'язані з тривожними розладами [27].

#### **Гумористичні терапії у лікуванні тривожних розладів**

Гумористична терапія є одним із перспективних методів додаткової та комплементарної медицини, спрямованих на покращення психічного та фізичного здоров'я через позитивні емоції, викликані гумором [28]. Цей підхід ґрунтується на здатності сміху та гумору знижувати рівень стресу, активізувати фізіологічні механізми релаксації та сприяти поліпшенню емоційного стану пацієнтів.

Систематичний огляд, що охоплював 29 досліджень із 2964 учасниками, підтвердив ефективність гумористичної терапії для зниження симптомів депресії та тривожності [29]. Дослідження використовували різні інструменти оцінки, такі як опитувальник STAI, шкала депресії Бека та модифікована Йельська шкала тривожності (M-YPAS). Згідно з результатами, 27 із 29 досліджень підтвердили позитивний вплив гумору на психічне здоров'я. Водночас підкреслюється необхідність подальших досліджень для оцінки довгострокового ефекту терапії [30].

Гумористичні втручання мають кілька переваг. По-перше, вони значно знижують тривожність пацієнтів, адже клоунада та сміхотерапія допомагають подолати страх перед медичними процедурами [31]. По-друге, пацієнти, особливо діти, краще адаптуються до лікарняного середовища, що полегшує їхню комунікацію з медичним персоналом. Крім того, гумор позитивно впливає на моральний стан медичних працівників, знижуючи рівень професійного вигорання.

Незважаючи на велику кількість досліджень, довгострокова ефективність гумористичних терапій залишається не досить вивченою. Необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження, які дозволять оцінити стабільність отриманих результатів та визначити оптимальні умови застосування [30; 31].

Гумористичні терапії є ефективним доповненням до традиційних методів лікування тривожних розладів, особливо у дитячій психіатрії та реабілітації. Їх використання сприяє не лише полегшенню симптомів тривожності, але й покращенню загального емоційного стану пацієнтів.

#### **Клоунада у медичній практиці**

Клоунада стала одним із найбільш досліджених напрямів гумористичної терапії, особливо у лікуванні дітей. Вона демонструє значний потенціал для зниження тривожності під час медичних процедур.

Дослідження показали, що присутність клоунів у лікарняних закладах допомагає знизити рівень тривоги у дітей, використовуючи такі шкали, як візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) та шкала STAI [29]. Клоуни створюють сприятливу емоційну атмосферу, що сприяє менш травматичному сприйняттю лікарняного середовища дітьми [31].

Метааналіз [32] також підтвердив значне зниження тривожності серед дітей та їхніх батьків у передопераційний період. Хоча вплив клоунади на біль не був статистично значущим, інші ефекти, зокрема зменшення страху та адаптація до медичного середовища, були очевидними. Окрім того, участь клоунів у терапевтичному процесі зменшувала потребу в анестезії та скорочувала тривалість перебування в лікарні, що знижувало загальні витрати на лікування [33].

Сміхотерапія, яка стала популярною з 1970-х років, базується на використанні сміху як інструменту для покращення психічного стану. Дослідження показують, що сміхотерапія може знижувати рівень тривожності, депресії та стресу [29].

Дослідження із застосуванням шкали депресії Бека і шкали STAI зафіксували значне покращення емоційного стану пацієнтів після проведення сміхотерапії [34]. Сміхотерапія також показала потенціал для лікування психосоматичних розладів, підвищуючи рівень ендорфінів та покращуючи роботу імунної системи [35; 36].

#### **Висновки**

1. Немедикаментозні методи можуть бути цінними як доповнення до стандартного лікування або як самостійні втручання для полегшення симптомів тривожності, особливо у випадках, коли пацієнти відчувають побічні ефекти від медикаментозного лікування або не отримують очікуваного результату.

2. Когнітивно-поведінкова терапія серед немедикаментозних методів є основною у лікуванні тривожних розладів.

3. Комплексний підхід, який включає традиційні і немедикаментозні методи, може покращити якість життя пацієнтів і зменшити загальний рівень тривожних розладів у суспільстві.

Перспективи дослідження. В подальших дослідженнях планується детальніше дослідити вплив альтернативних методів лікування при посттравматичних стресових розладах.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час підготовки цієї статті.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Raventós B, Pistillo A, Reyes C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnoses of common mental health disorders in adults in Catalonia, Spain: a population-based cohort study. *BMJ open*. 2022; 12 (4): e057866. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057866.
2. Boiko DI, Skrypnikov AM, Shkodina AD, Hasan MM, Ashraf GM, Rahman MH. Circadian rhythm disorder and anxiety as mental health complications in post-COVID-19. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022; 29(19): 28062–28069. doi: 10.1007/s11356-021-18384-4.
3. Shlieienkova HO, Kulyk SA, Shevchenko NS, Cherkashyn MM, Golovina OV. Results of mental health screening of children who were forced to leave Ukraine in 2022. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2024; 32(1(48)): 49–56. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-05>.
4. Lutsenko RV, Storozhenko OV, Sydorenko AG, Chechotina S.Yu, Lutsenko OA. The effect of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid derivatives on animals' behavioral and autonomic reactions in the open field test. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2023; 10(1): 537–544. doi.org/10.1080/2314808X.2023.2235853.
5. Lutsenko RV, Vlasova EV, Kolot EG, Gladka VM, Sidorenko AG. The exchange of monoamines during the experimental neurosis on the background of using of amide 2-hydroxy-n-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-,2-dihydroindol-3-ylidene). *Wiadomosci lekarskie*. 2017; 70(5): 895–900. PMID: 29203736.
6. Newson JJ, Hunter D, Thiagarajan TC. The Heterogeneity of Mental Health Assessment. *Frontiers in psychiatry*. 2020; 11: 76. doi.org/10.3389/fpsy.2020.00076.
7. Pylypenko NG. Theoretical foundations and practical approaches to preventing and overcoming the negative mental consequences of crisis situations in the population during the war. *Clinical and Preventive Medicine*. 2022; 3(21): 34–41. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(21\).2022.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(21).2022.05).
8. Mori K, Kodaka F, Yamamoto A, et al. Characteristics of patients with anxiety disorder without selective serotonin reuptake inhibitor prescription over a two-year period of pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024; 44(1): 67–72. doi.org/10.1002/npr.12379.
9. Cuijpers P, Cristea IA, Karyotaki E, Reijnders M, Huibers MJ. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World psychiatry*. 2016; 15(3): 245–258. doi.org/10.1002/wps.20346.
10. Hofmann SG, Smits JA. Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: implications for exposure therapy of anxiety disorders. *Clinical psychology review*. 2008; 28 (2): 199–210. doi.org/10.1016/j.cpr.2007.04.009.
11. Bisson JI, Roberts NP, Andrew M, Cooper R, Lewis C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 12: CD003388. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003388.pub4>.
12. Öst LG., Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993–2014. *Clinical psychology review*. 2015; 40: 156–169. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.003>.
13. Bhattacharya S, Goicoechea C, Heshmati S, Carpenter JK, Hofmann SG. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety-Related Disorders: A Meta-Analysis of Recent Literature. *Current Psychiatry Reports*. 2023; 25(1): 19–30. doi: 10.1007/s11920-022-01402-8.
14. Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, Powers MB, Smits JA, Hofmann SG. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depression and anxiety*. 2018; 35(6): 502–514. doi: 10.1002/da.22728.
15. O'Shea M, Capon H, Skvarc D. A pragmatic preference trial of therapeutic yoga as an adjunct to group cognitive behaviour therapy versus group CBT alone for depression and anxiety. *Journal of affective disorders*. 2022; 307: 1–10. doi: 10.1016/j.jad.2022.03.028.
16. Gong M, Dong H, Tang Y, Huang W, Lu F. Effects of aromatherapy on anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of affective disorders*. 2020; 274: 1028–1040. doi:10.1016/j.jad.2020.05.118.
17. Tan L, Liao FF, Long LZ, et al. Essential oils for treating anxiety: a systematic review of randomized controlled trials and network meta-analysis. *Front Public Health*. 2023; 11: 1144404. doi: 10.3389/fpubh.2023.1144404.
18. Dold M, Möller HJ, Volz HP, et al. Baseline symptom severity and efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: A symptom-based, patient-level analysis of randomized, placebo-controlled trials. *European psychiatry*. 2024; 67(1): e23. doi: 10.1192/j.eurpsy.2024.16.
19. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Efficacy of oral Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep: A randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2015; 25(11): 1960–1967.
20. Sarris J, Stough C, Bousman CA, et al. Schweitzer Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2013; 33(5): 643–648. doi: 10.1097/JCP.0b013e318291be67.
21. Mineo L, Concerto C, Patel D. Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiology*. 2017; 75(1): 46–51. doi: 10.1159/000480053.
22. Hieu TH, Dibas M, Surya Dila KA, Sherif NA., Hashmi MU, Mahmoud M et al. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. *Phytotherapy research: PTR*. 2019; 33(6): 1604–1615. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6349>.
23. Park S, Lee S, Howard S, Yi J. Technology-Based Music Interventions to Reduce Anxiety and Pain Among Patients Undergoing Surgery or Procedures: Systematic Review of the Literature. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2024;12: e48802. doi: <https://doi.org/10.2196/48802>.

24. See C, Ng M, Ignacio J. Effectiveness of music interventions in reducing pain and anxiety of patients in pediatric and adult emergency departments: A systematic review and meta-analysis. *International emergency nursing*. 2023; 66: 101231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2022.101231>.
25. Lucibello KM, Parker J, Heisz JJ. Examining a training effect on the state anxiety response to an acute bout of exercise in low and high anxious individual. *Journal of affective disorders*. 2019; 247: 29–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.063>.
26. Martínez-Calderon J, Casuso-Holgado MJ, Muñoz-Fernandez MJ, Garcia-Muñoz C, Heredia-Rizo AM. Yoga-based interventions may reduce anxiety symptoms in anxiety disorders and depression symptoms in depressive disorders: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *British journal of sports medicine*. 2023. 57(22): 1442–1449. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106497>.
27. Li H, Rodríguez-Nieto G, Chalavi S, Seer C, Mikkelsen M, Edden RAE, Swinnen SP. MRS-assessed brain GABA modulation in response to task performance and learning. *Behavioral and brain functions: BBF*. 2024; 20 (1): 22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12993-024-00248-9>.
28. Trkulja V, Barić H. Current Research on Complementary and Alternative Medicine (CAM) in the Treatment of Anxiety Disorders: An Evidence-Based Review. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020; 1191: 415–449. doi: [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0\\_22](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_22).
29. Sun X, Zhang J, Wang Y, Zhang X, Li S, Qu Z, Zhang H. The impact of humor therapy on people suffering from depression or anxiety: An integrative literature review. *Brain Behav*. 2023; 13(9): e3108. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.3108>.
30. Genç H, Saritas S. The effects of watching comedy videos on anxiety and vital signs in surgical oncology patients. *Explore (New York, N.Y.)*. 2020; 16(6): 401–406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.02.009>.
31. Tagalidou N, Distlberger E, Loderer V, Laireiter AR. Efficacy and feasibility of a humor training for people suffering from depression, anxiety, and adjustment disorder: a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*. 2019; 19(1): 93. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2075-x>.
32. Sliman R, Kasem Ali Sliman R, Meiri N, Pillar G. Medical clowning in hospitalized children: a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2023; 19(11): 1055–1061. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00720-y>.
33. Javed T, Khan AS., Jarral NA, Taqi Z, Raza M, Shahid Z. Medical Clowning: A Cost-Effective Way to Reduce Stress Among Children Undergoing Invasive Procedures. *Cureus*. 2021; 13(10): e18886. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.18886>.
34. Armat MR, Emami Zeydi A, Mokarami H, Nakhband A, Hojjat SK. The impact of laughter yoga on depression and anxiety among retired women: a randomized controlled clinical trial. *Journal of women & aging*. 2022; 34(1): 31–42. doi: <https://doi.org/10.1080/08952841.2020.1774225>.
35. Bennett PN, Hussein WF, Reiterman M, Yu J, Schiller B. The effects of laughter therapy on depression symptoms in patients undergoing center hemodialysis: A pragmatic randomized controlled trial. *Hemodialysis international*. 2020; 24(4): 541–549. doi: <https://doi.org/10.1111/hdi.12870>.
36. Tener D, Ofir S, Lev-Wiesel R, Franco NL, Avi On. Seriously clowning: Medical clowning interaction with children undergoing invasive examinations in hospitals. *Social work in health care*. 2016; 55(4): 296–313. doi: <https://doi.org/10.1080/00981389.2016.1141826>.

Надійшла до редакції 05.11.2024 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

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

K. O. Vorotyntseva <https://orcid.org/0000-0003-1002-7015>V. V. Grubnik <https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>**POTENTIAL OF TRANSANAL ENDOSCOPIC SURGERY IN THE MANAGEMENT OF EARLY RECTAL CANCER**

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.34-006:617-089.87

K. O. Vorotyntseva, V. V. Grubnik

**POTENTIAL OF TRANSANAL ENDOSCOPIC SURGERY IN THE MANAGEMENT OF EARLY RECTAL CANCER***Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

**Relevance.** Transanal surgery for rectal pathology remains relatively rare. Transanal endoscopic surgery (TES) is performed at the early stages of rectal cancer. However, the issue of lymphogenic metastasis is still unresolved, as it is the most significant cause of local recurrence of rectal cancer and an unfavorable prognostic factor for this pathology.

**Aim of study** – to increase the effectiveness of treatment of patients with early rectal cancer during transanal endoscopic operations using fluorescent methods for identifying sentinel lymph nodes.

**Materials and methods.** Between 2009 and 2024, 175 patients underwent transanal endoscopic surgery at the Odesa Regional Clinical Hospital. Among them, 51 patients were diagnosed with rectal cancer preoperatively. In 15 patients with enlarged lymph nodes detected by MRI, an advanced TES procedure was performed using the ICG fluorescent dye.

**Results.** The average tumor size was  $(3.8 \pm 1.2)$  cm (ranging from 1.8 to 4.7 cm). The follow-up period after transanal endoscopic resections for rectal cancer ranged from 12 to 60 months. Recurrence of rectal cancer was identified in 3 patients (10.7%) with T1-2N0M0 cancer and in 5 patients (21.7%) with T3N0M0 cancer. We developed the advanced method of comprehensive treatment for early rectal cancer, namely the combination of transanal endoscopic surgeries with the use of the ICG fluorescent dye. It enables the identification and targeted study of sentinel lymph nodes in rectal cancer patients. Results of our research confirm the effectiveness and safety of TES procedures in patients with early-stage rectal cancer and substantiate the feasibility of expanding indications for this technique to include patients with more advanced stages (T1-T2), subject to careful patient selection.

**Conclusions.** TES procedures for rectal cancer significantly reduce the incidence of intraoperative and postoperative complications. The use of ICG dye for fluorescent staining of sentinel lymph nodes allows for a more accurate determination of metastases, which has high diagnostic value.

**Keywords:** transanal endoscopic surgery, rectal cancer, minimally invasive surgery, indocyanine green, colorectal surgery.

УДК 616.34-006:617-089.87

К. О. Воротинцева, В. В. Грубнік

**МОЖЛИВОСТІ ТРАНСАНАЛЬНОЇ ЕНДОСКОПІЧНОЇ ХІРУРГІЇ РАНЬОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ***Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Трансанальні ендоскопічні операції (ТЕО) проводяться на ранніх стадіях раку прямої кишки, проте питання лімфогенного метастазування залишається актуальним.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування пацієнтів із раннім раком прямої кишки під час виконання ТЕО з використанням флуоресцентних методів виявлення «сторожових лімфовузлів».

У період з 2009 до 2024 року виконано 175 ТЕО, з них у 51 пацієнта діагностовано рак прямої кишки. У 15 пацієнтів зі збільшеними лімфовузлами за даними МРТ використано барвник ICG для флуоресцентного дослідження з виконанням удосконаленої ТЕО. Середній розмір пухлин становив  $(3,8 \pm 1,2)$  см. У період спостереження (12–60 місяців) рецидив виявлено у 3 пацієнтів (10,7%) з T1-2N0M0 та у 5 пацієнтів (21,7%) з T3N0M0. Розроблена методика ТЕО з використанням ICG дозволяє точно визначати сторожові лімфовузли, оптимізувати тактику лікування та знизити кількість ускладнень.

**Ключові слова:** трансанальна ендоскопічна мікрохірургія, рак прямої кишки, мініінвазивна хірургія, індоціанін зелений, колоректальна хірургія.

**Introduction**

Colorectal cancer is one of the most serious oncological problems both worldwide and in Ukraine [1; 4]. It accounts for about 15% of all malignant neoplasms, making it one of the most common types of cancer. Rectal cancer accounts for approximately 10% of all cancer cases [3; 4; 8].

A comprehensive approach is used in the treatment of rectal cancer [4; 10; 14; 19]. The main stage of treatment is surgery, which involves complete removal of the rectum with total mesorectal excision in one block with the surrounding lymph nodes, which minimises the risk of local recurrence [4; 8; 16]. Usually, in cases of low rectal cancer, quite traumatic Miles' operations are performed [3; 8]. The high incidence of intestinal anastomotic leakage, serious postoperative complications in elderly people with multiple comorbidities, high mortality rates in radical rectal cancer surgery, and deterioration in patients' quality of life

© K. O. Vorotyntseva, V. V. Grubnik, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



due to the need for intestinal stomas have forced to change treatment management [2; 5; 17].

To date, transanal surgery in rectal pathology is rarely used [1; 7; 8]. Transanal operations are performed in the early stages of rectal cancer [3; 8; 14]. However, the issue of lymphogenic metastasis remains open, which is the most important cause of local recurrence of rectal cancer (RC) and an adverse factor in the prognosis of this pathology [9; 11; 13; 17]. According to literature, in patients with RC who have metastasis of cancer cells in mesorectum lymph nodes, 5 years of survival does not exceed 50%, while in patients with RC without metastatic lymph node damage, 5 years of survival increases to 7 [17; 19].

The literature describes cases where lymph nodes less than 5 mm in diameter are affected with metastasis, which is observed in 15% of patients [9; 16; 18]. One of the main methods of detecting metastasis in the lymph nodes of mesorectum is magnetic resonance imaging with intravenous contrast, but MRI has no specific sensitivity for the assessment of regional metastasis and lesions of lateral groups of mesorectum lymph nodes [3; 4; 14; 15; 19].

The search for new methods of diagnosis and detection of metastasis in the lymph nodes of mesorectum in rectal cancer is very relevant, which will allow us to individually choose the method of surgery [2; 4; 10; 17; 19]. As a result of the study of lymph nodes in the cancer process, it was found that in the early stages of cancer (T1/T2), lymph nodes damage is observed in only 15–20% of patients [5; 7; 10; 18]. This means that in most patients (80–85%), radical removal of lymph nodes may be unreasonable [5; 6; 10; 18]. Studies of metastasis mechanisms have shown that in melanoma and breast cancer, specific lymph nodes and order are first affected, after which tumor cells extend to other lymph nodes I and II order. These lymph nodes playing a key role in interference with cancer cell spread were called sentinel lymph nodes (SLNs) [4; 9; 11; 12]. In the 1990s, the concept of SLNs was developed in the treatment of melanoma and breast cancer, according to which the absence of metastases in these lymph nodes indicates a low probability of lesions of higher order lymph nodes [4; 18].

Recently, a new method of determining the SLNs has been developed, based on the effect of the luminescence of the dye with the light of a certain wave [4; 7; 13; 15; 19]. For these purposes use the indocyanine green dye (ICG), which allows 95–100% to detect the affected SLNs [2; 4; 8; 15]. Diagnosis of SLNs in the treatment of RC is important, since it can be the first node from which metastases spread, starting with mesorectum [4; 7; 15; 17]. However, the concept of SLNs in RC has not yet been proven and remains the subject of scientific research [1; 3; 4; 12].

The **aim** of the study – to increase efficiency of treatment of patients with early rectal cancer when performing transanal endoscopic surgery using fluorescent methods of detection of SLNs.

### **Materials and methods**

From 2009 to 2024, 175 patients were operated at the Odesa Regional Clinical Hospital using TES. The age of patients was from 47 to 84 years (average age (67.4±7.2) years). The average body mass index was (32.8±4.5) kg/m<sup>2</sup>.

124 patients had tubulovillous rectum adenoma, of which 31 patients with a final histological examination of distant tumors were detected tumor malignancy (RC T1N0M0 cancer). Rectal cancer was diagnosed in 51 patients before surgery. Early RC T1-2N0M0 I stage, was found in 28 patients. In 23 patients, RC T3N0M0 II stage was detected, these patients were performed neoadjuvant chemoradiotherapy, which was able to reduce the size of the tumor and its into the rectal wall, as well as change the stage IIa to I. When performing 51 patients with rectal cancer preoperative computer and magnetic resonance imaging of pelvic organs with intravenous contrast, enlarged lymph nodes were detected in 15 patients (29.4%).

The study of the GSP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles of Scientific Medical Research with the human participation (2013–2014), Ethical) were observed during the implementation of the study. The research protocol was approved at the meeting of the Bioethical Committee of ONMedU (Minutes 1A/N 12.02.2000). The work is an integral part of the scientific topic of the Department of Surgery, Radiation Diagnosis, Radiation Medicine, Therapy and Oncology of Odesa National Medical University “Development and implementation of new methods of mini-invasive and endovascular surgical interventions for metabolic syndrome, endocrine pathology, diseases of the lungs, esophagus, liver and extrahepatic bile ducts, stomach, pancreas, colon and rectum, vessels”, registration number N 0119 U 003573. All participants in the study were informed about the objectives, organisation and methods of the study and signed an informed consent form to participate in the study; all measures were taken to ensure the anonymity of patients during the study.

Before surgery, all patients were informed of possible complications, as well as the need to perform advanced radical operations in the detection of local recurrence. Preoperative examination included the implementation of general clinical studies, as well as rectomanoscopy, fibrocolonoscopy, irrigoscopy, endorectal examination and computed tomography of the chest, abdominal cavity, pelvic organs with intravenous contrast. Preoperative preparation was implemented in accordance with generally accepted standards.

All operations were performed under endotracheal anesthesia. The patient's position was on the back. A special Karl Storz Teo port with three trocars, one 10 mm trocar for the endoscope and two by 5 mm – for tools (Fig. 1) was installed in the rectum (Fig. 1).

Special curved tools were used during the operation. After carbon dioxide insufflation, the tumor resection zone was marked, with at least 10–15 mm away from the edge of the tumor (Fig. 2).

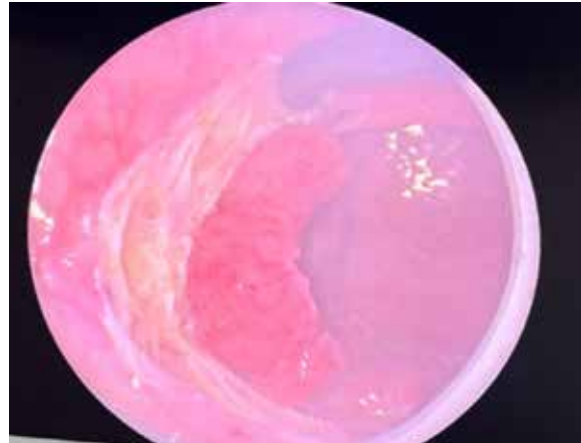
The tumor resection zone was marked using an electrocoagulation hook around the perimeter. Then a radical excision of the rectal wall with a tumor was performed with one block with the help of Coagulation apparatus of the Covidien ValleyLab Ligasure (Fig. 3).

After a radical excision of the rectal wall with a tumor closure of the rectal wall defect was performed using a V-Loc™ 2-0 self-locking barbed suture (Fig. 4 A, B).

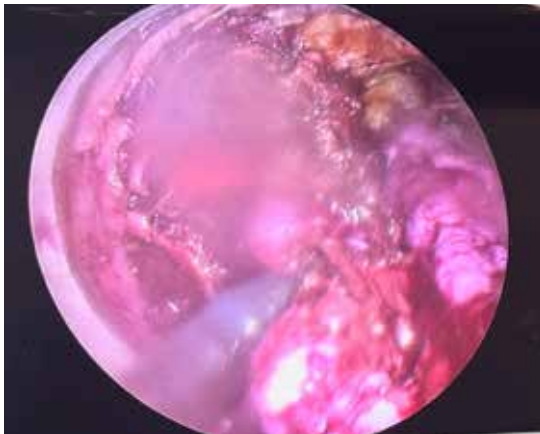




**Fig. 1. Port Karl Storz Teo with three trocars**



**Fig. 2. Marking the tumor resection zone**



**Fig. 3. Radical excision of the rectal wall with a tumor by one block by means of a coagulation apparatus Covidien ValleyLab Ligasure**

In 15 patients with enlarged lymph nodes according to MRI, an improved TES was performed using fluorescent ICG dye. The technique of staining with the use of fluorescent dye contains several key stages. Initially, ICG solution was prepared: Indocyanin green 5 mg was dissolved in 2 ml of saline solution for optimal fluorescence and visualization of lymph nodes. The prepared solution was used for 20–30 minutes, because ICG may lose its properties during prolonged storage.

During surgery, 2 ml of ICG fluorescent dye solution of 2–4 aliquots were introduced into the submucosal layer

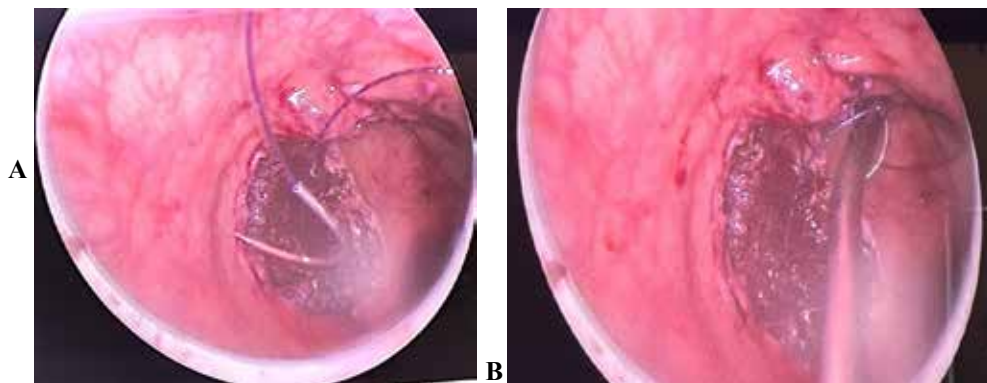
around the rectum tumor to ensure a uniform distribution of dye. Immediately after ICG administration was performed diagnostic laparoscopy using a fluorescent light source that activates the fluorescence of the dye. During laparoscopy, the lymphatic vessels and the first stained lymph node were clearly visualized to which ICG dye got. In this way, the stained SLNs were identified in real time. The found lymph node were laparoscopically removed and histologically examined. In cases with no metastatic cancer cells in the lymph nodes, only transanal endoscopic resection of the rectal tumor was performed.

The statistical importance of categorical variables was evaluated using the  $\chi^2$  criterion, and continuous variables were analyzed using the Student's t-criterion. All statistical analyses were conducted in the Statistica Program 14.1.25 (Tibco, USA).

### Results

When performing transanal endoscopic surgery in tumors of the rectum no serious intraoperative complications were detected, no patient died. The average tumor size was  $(3.8 \pm 1.2)$  cm (from 1.8 to 4.7 cm). In the early postoperative period, 4 patients (7.8%) after TES had postoperative bleeding, which required TES, during which the bleeding was stopped using an LIGASURE Electrocoagulator.

The results of histological examination have shown that in all cases the rectal tumor was removed within healthy tis-



**Fig. 4, A, B. Closure of the rectal wall defect was performed using a V-Loc™ 2-0 self-locking barbed suture**



sues with the absence of a tumor at the edges of resection. In 3 (5.8%) patients, when the tumor was located 13, 14, 18 cm from the anus, during TES there was intraoperative penetration into the abdominal cavity, which required laparoscopy and laparoscopic suture of the defect of the rectum, without removal of a preventive stoma. Laparoscopic closure of the rectal wall defect was performed using a V-Loc™ 2-0 self-locking barbed suture. After laparoscopic suturing the defect to these patients was performed on the tightness of the seams. Wound dehiscence was absent in all the cases. Defects in the rectum in all patients heal initially, which was confirmed on control examinations with the performance of rectomanoscopy in the distant period. There were no purulent-septic, thromboembolic and serious urological complications in operated patients.

Given the possibility of lesions of mesorectum lymph nodes and the development of RC local recurrence, the transanal surgery in these patients is a contraindication. That is why we have improved this technique.

The transanal endoscopic surgery for rectal cancer with SLNs staining was performed in 15 patients. In 9 patients (60%), according to histological examination, the SLNs did not detect metastatic cells, these patients had transanal endoscopic tumor resection. Histological examination revealed metastatic cells in the SLNs in 6 patients (40%). These patients were operated by a low laparoscopic anterior resection of the rectum with total mesorectal excision (TME). A low descendorectoanastomosis was performed using 29–32 mm Ethicon circular staplers, followed by the creation of a protective diverting ileostomy, which later impacted the patients' quality of life. In the postoperative period, ileostomy closed in 2–3 months. In 1 patient (16.6%) after performing a radical surgery with TME, 2 months after the closure of the ileostoma, anastomotic stenosis developed, which required endoscopic bonding. When monitoring these patients up to 36 months, the recurrence of RC and distant metastases were not detected.

The quality of life in patients after TES was significantly better compared to radical operations with TME, the term of stay of patients in the hospital was (4±2) days and (9±4) days, respectively. The patients returned to the usual lifestyle after (14±3) days, and in case of radical operations with TME after (24±6) days without ileostomy formation, and after (109±17) days in case of radical operations with TME and ileostomy formation (Table 1).

After TES, patients did not feel pain and did not need the appointment of NSAIDs and narcotic analgesics, unlike patients who performed radical surgery with TME.

The time of observation of patients after TES in RC ranged from 12 to 60 months. During control examinations, patients were performed rectomanoscopy every 3 months,

and every 6 months patients had a computer tomography of the chest, abdominal cavity and pelvic organs with i/v contrasting. Recurrence of RC was detected in 3 patients (10.7%) with cancer T1-2N0M0, in 5 patients (21.7%) with cancer T3N0M0.

Recurrence of rectal cancer was found in those patients who refused chemotherapy in the postoperative period. Patients with recurrence of rectal cancer were reoperated, these patients were performed laparoscopic anterior resection of the rectum with the imposition of primary anastomosis, as well as unloading ileostomy. The closure of ileostomy was carried out 2–3 months after the main operation. One patient (12.5%) after performing a radical anterior rectal resection revealed the anastomotic leakage, which required long-term treatment. In 1 patient (12.5%) in the early postoperative period, pulmonary embolism developed against the background of thromboembolic therapy.

Thus, the technique of complex treatment of early rectal cancer, namely the combination of transanal endoscopic operations with the use of fluorescent dye ICG, makes it possible to identify and examine the SLNs in patients with RC, as well as choose optimal treatment tactics.

## Discussion

Currently, the treatment of RC using TES is a debatable theme, because the operations of the tumor without lymphadenectomy are performed [3; 8; 16; 19]. Recently, literature data indicate that in stage II cancer patients, TES may be performed after a comprehensive neoadjuvant chemoradiotherapy [4; 9; 14; 17]. A key aspect in the diagnosis of lymph node metastases is endorectal ultrasound and pelvic MRI with intravenous contrast in the preoperative period [2; 10; 11; 18]. When observing patients up to 10 years, the results in patients with TIS-0N0M0 cancer were the same. In patients with RC T2N0M0, the results of surgery during local removal of the tumor were much worse [5; 10; 14].

TES with RC is devoid of a number of serious complications that are more characteristic of performing low laparoscopic anterior resection of the rectum with total TME [8; 13; 14; 18]. TES is a mini-invasive intervention that reduces the risk of intraoperative and postoperative complications [14; 15; 17]. With TES the blood loss is less than 50 ml, with radical operations it can reach 200–500 ml, which in 30–50% of cases requires blood transfusions [15; 17]. The anastomotic leakage in transanal operations for PC is absent, and in radical operations it is 5–15% [3; 4; 8; 15]. When performing TES, there is no need for stoma formation, whereas in radical rectal cancer surgery, it reaches 30–40% [15]. The average length of hospitalisation

Table 1

Recovery time after surgery

Postoperative indicators	TES (n=175)	Radical surgery with TME (n=6)	p, value
Length of stay of patients in hospital (days)	4±2	8±4	p<0.05
Time required for patients to return to their normal lifestyle	14±3	24±6	p<0.05
Need for prescription of narcotic analgesics and NSAIDs	no	yes	p<0.05

is 1–3 days for TES and 7–14 days for radical surgery, respectively [1; 2; 10; 15].

When performing TES the damage to the surrounding organs, such as bladder, ureter and genitals is less than 1% compared to radical resections with total mesorectomy – 10% [1; 2; 4; 14; 15].

Comparative analysis of the frequency of complications and mortality of the local excision of the tumor with TES is much lower than in laparoscopic resection of the rectum with TME: 8.2% versus 47.2% ( $p=0.001$ ) and 0% against 3.68% ( $p=0.01$ ), respectively. Particularly important is the reduction of frequency of complications in elderly patients with severe concomitant pathologies [3; 6; 7; 8; 14]. In addition, the time of staying patients in the hospital and the term of rehabilitation after surgery is significantly reduced [10; 11; 19].

Many studies show that it is necessary to expand the indications for performing a TES method in patients with RC 1–2 stage [5; 15; 16]. To clarify the indications for the possible use of TES, many authors propose to examine SLNs in order to identify the foci of metastasis [16; 19]. The results of meta-analyses and systematic examinations show some TES benefits in the treatment of early stages of RC, as well as enlargement of indications, provided that patients are carefully selected [6; 16; 17; 19]. The authors of the research note that transanal endoscopic operations lead to a low level of complications and excellent indicators of local tumor control [6; 17].

Meta-analyses that are devoted to the comparison of long-term TES results and radical operations with TME in patients with early T1N0M0 rectal cancer show that transanal endoscopic resection provides comparators of survival and recurrence rate as compared to radical surgery, but at the same time is accompanied by fewer intra- and postop-

erative complications, as well as improving quality of life [13; 17; 19].

The results of our research confirm the effectiveness and safety of TES in patients with early stage of rectal cancer, as well as justify expanding the indications for the use of this technique in patients with higher stages (T1-T2) with careful selection of patients.

In our study, we used fluorescent ICG dye, which allowed to clearly identify SLNs affected by metastatic cells. It is the absence of metastatic cells in SLNs that is the basis for performing TES in patients with early rectal cancer.

### Conclusions

Neoadjuvant treatment can reduce the size of the tumor, which makes it possible to use TES. This helps to preserve the rectum and improve the quality of life of the patient due to the organ-saving approach and minimal trauma of the method. Compared to radical operations of TME, TES provides faster recovery: patients stay in the hospital ( $4\pm 2$ ) days vs. ( $9\pm 4$ ) days, and return to normal life after TES occurs much earlier – ( $14\pm 3$ ) days against ( $24\pm 6$ ) days without ileostomy and ( $109\pm 17$ ) days when it is applied. Using ICG dye for fluorescent staining of SLNs in patients with rectal cancer allows to accurately determine the presence of metastases, and also allows us to decide which patients can perform TES, and who need to perform an extended anterior resection of the rectum with TME. Transanal surgery in patients with early RC is a safe, effective treatment and can be seen as an alternative method.

However, research findings are preliminary and require further studies for their verification and clarification, which will allow in the future obtaining more reliable data, developing algorithms for the treatment of patients with early RC, and making final conclusions.

### BIBLIOGRAPHY

1. Ansari W, Handayani S, Febriana D, Utami D, Wirawan A. Transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors: a systematic review. *J Adv Res Med Health Sci.* 2024; 10(1): 85–92. doi: 10.61841/hz69cw85.
2. Atallah S, Albert M, Monson JRT. Critical concepts and important anatomic landmarks encountered during transanal total mesorectal excision (taTME): toward the mastery of a new operation for rectal cancer surgery. *Tech Coloproctol.* 2016; 20(8): 483–494. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1475-x>.
3. Bach SP, Hill J, Monson JR, et al. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(2): 92–105. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30333-2.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
5. Cai J, Wang L. Looking back 2018: focused on colorectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2019; 22(1): 9–16. PMID: 30703787.
6. Clancy C, Burke JP, Albert MR, O'Connell PR, Winter DC. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2015; 58(2): 254–61. doi: 10.1097/DCR.0000000000000309.
7. Cyr DP, Zih FSW, Wells BJ et al. Long-term outcomes following salvage surgery for locally recurrent rectal cancer: a 15-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46(6): 1131–1137. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.032.
8. Garoufalia Z, Rogers P, Meknarit S, et al. Trans-anal minimally invasive surgery (TAMIS) versus rigid platforms for local excision of early rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Surg Endosc.* 2024; 38: 4198–4206. doi: 10.1007/s00464-024-11065-6.
9. Gilbert A, Homer V, Brock K, et al. Quality-of-life outcomes in older patients with early-stage rectal cancer receiving organ-preserving treatment with hypofractionated short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery (TREC): non-randomised registry of patients unsuitable for total mesorectal excision. *Lancet Healthy Longev.* 2022; 3(12): e825–e838. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00240-9.
10. Li W, Xiang XX, Wang HD, Cai CJ, Cao YH, Liu T. Transanal endoscopic microsurgery versus radical resection for early-stage rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2023; 38: 49. doi: 10.1007/s00384-023-04341-9.

11. Mathiasen M, Jaensch C, Worsøe J, Madsen AH. Outcomes of transanal endoscopic surgery for rectal polyps. *Clin Surg J*. 2022; 3(1): 1–6. doi: 10.1016/csj.2022.01.001.
12. Melin AA, Kalaskar S, Taylor L, et al. Transanal endoscopic microsurgery and transanal minimally invasive surgery: is one technique superior? *Am J Surg*. 2016; 212(6): 1063–1067. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.08.017.
13. Morales-Conde S, Licardie E, Alarcón I, Balla A. Indocyanine green (ICG) fluorescence guide for the use and indications in general surgery: recommendations based on the descriptive review of the literature and the analysis of experience. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2022; 100(9): 534–554. doi: 10.1016/j.cireng.2022.06.023.
14. Massucco P, Fontana A, Mineccia M, et al. Prospective, randomised, multicentre, open-label trial, designed to evaluate the best timing of closure of the temporary ileostomy (early versus late) in patients who underwent rectal cancer resection and with indication for adjuvant chemotherapy: the STOMAD (STOMa closure before or after ADjuvant therapy) randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021; 11(2): e044692. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044692.
15. Penna MR, Hompes R, Arnold S, et al. Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases. *Ann Surg*. 2017; 266(1): 111–117. doi: 10.1097/SLA.0000000000001948.
16. Serra-Aracil X, Pericay C, Badia-Closa J, et al. Short-term outcomes of chemoradiotherapy and local excision versus total mesorectal excision in T2-T3ab,N0,M0 rectal cancer: a multicentre randomised, controlled, phase III trial (the TAU-TEM study). *Ann Oncol*. 2023; 34(1): 78–90. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.160.
17. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, et al. Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: the CARTS study. *JAMA Surg*. 2019; 154(1): 47–54. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752.
18. Stipa F, Tierno SM, Russo G, Burza A. Trans-anal minimally invasive surgery (TAMIS) versus trans-anal endoscopic microsurgery (TEM): a comparative case-control matched-pairs analysis. *Surg Endosc*. 2022; 36(3): 2081–2086. doi: 10.1007/s00464-021-08494-y.
19. Veereman G, Robays J, Van Nieuwenhove Y, et al. Systematic review and meta-analysis of local resection or transanal endoscopic microsurgery versus radical resection in stage I rectal cancer: a real standard? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 114: 43–52. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.008.

Надійшла до редакції 26.12.2024 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [ksenii.vorotyntseva@onmedu.edu.ua](mailto:ksenii.vorotyntseva@onmedu.edu.ua)

## НОВІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ

UDC 616.31-089.23-031:611.716.4]-035.46

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-3-12>O. V. Pavlenko <https://orcid.org/0000-0003-2097-4286>V. V. Pehnyo <https://orcid.org/0000-0002-0075-6225>R. G. Osnach <https://orcid.org/0000-0002-2132-398X>

## LITERATURE REVIEW ON THE USE OF FRONTAL DEPROGRAMMERS OF THE MASTICATORY MUSCLES IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS AND METHODS FOR THEIR IMPROVEMENT

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

UDC 616.31-089.23-031:611.716.4]-035.46

O. V. Pavlenko, V. V. Pehnyo, R. G. Osnach

## LITERATURE REVIEW ON THE USE OF FRONTAL DEPROGRAMMERS OF THE MASTICATORY MUSCLES IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS AND METHODS FOR THEIR IMPROVEMENT

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The **Aim** of this study is to analyze modern sources of literature on the use of deprogramming devices, their design and to propose a simpler way to make it.

**Materials and methods.** In this article we describe the results of a literature review sources on the use of deprogramming devices. Based on the analysis of literature sources, the common properties of all deprogramming devices were revealed, their shortcomings were identified, and their comparison was carried out.

**Results.** It has been established that deprogramming device work on the basis of the “closing axis of the lower jaw”, which is a line from the center of the condyle to the cutting edge of the lower incisor.

Occlusive and deprogramming devices, particular anterior median splints, effectively reduce muscle tension by influencing proprioceptive sensitivity and neuromuscular coordination of the dentoalveolar system, which contributes to both the diagnosis and treatment of temporomandibular disorders (TMD). The use of deprogramming devices ensures accurate recording of jaw ratios and promotes muscle relaxation, using packaging composite materials eliminates the need for laboratory steps, optimizing the rehabilitation process and accelerating clinical results. The author's proposal for a frontal deprogrammer can be as a method of choice to optimize and accelerate the results of the rehabilitation process for a patient with TMD by eliminating the need for laboratory steps.

**Keywords:** TMD, occlusal devices, occlusal splint, deprogramming of the jaw muscles.

УДК 616.31-089.23-031:611.716.4]-035.46

О. В. Павленко, В. В. Пехньо, Р. Г. Оснач

## ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД З ВИКОРИСТАННЯ ФРОНТАЛЬНИХ ДЕПРОГРАМАТОРІВ ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СУГЛОБІВ ТА МЕТОДИ ЇХ УДОСКОНАЛЕННЯ

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

У статті представлені результати огляду джерел літератури щодо використання депрограмуючих пристроїв. Встановлено, що депрограмуючі пристрої працюють на основі «замикаючої вісі нижньої щелепи», що є уявною лінією від центру суглобової голівки до ріжучого краю нижнього різця. Оклюзійні та депрограмуючі пристрої, зокрема передні серединні шини, ефективно знижують м'язову напругу через вплив на пропріоцептивну чутливість та нейром'язову координацію зубощелепної системи, що сприяє як діагностиці, так і лікуванню розладів скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС). Використання депрограмуючих пристроїв забезпечує точну реєстрацію щелепних співвідношень і сприяє м'язовій релаксації, а застосування пакувальних композитних матеріалів усуває необхідність лабораторних етапів, оптимізуючи реабілітаційний процес та прискорюючи клінічні результати.

**Ключові слова:** СНЩС, оклюзійні пристрої, оклюзійні шини, депрограмування жувальних м'язів.

## Introduction

TMD or craniomandibular disorders (CMD) refer to conditions that cause abnormal, incomplete or impaired

function of the temporomandibular joint(s) (TMJ) and masticatory muscles [1]. Common signs and symptoms of TMD are such as joint noise, pain, limited or asymmetrical jaw movements, which impairs the from of life.

Zhong Y., Luo F., Li X., Zeng S., et al. noted that among the 280 women examined, 75.0% had temporomandibular disorders – distributed as 19.6% with pain-related, 23.9% with intra-articular, and 31.4% with combined (pain-related

© O. V. Pavlenko, V. V. Pehnyo, R. G. Osnach, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



and intra-articular) forms – while 25.0% of the participants comprised the control group without temporomandibular disorders. This distribution indicates a predominance of combined clinical manifestations among the affected women [2].

In response to the action of the etiological factor (chronic trauma, malocclusion, acute trauma of the dentoalveolar apparatus), one of the first elements to be activated are the lateral pterygoid muscles (often, its upper belly), temporal muscles and the masticatory muscles themselves, which is determined by a clinical examination of the patient. Prosthodontic rehabilitation of patients with TMD is an interdisciplinary area that offers step-by-step quality treatment to improve patients' condition. To date, treatments such as occlusal splints, physiotherapy, pharmacotherapy, surgical treatment and a combination of the above have proven themselves well, among which the most common treatment option is occlusive splint therapy [3].

The **aim** of the present study is to analyze modern literature sources devoted to the use of deprogramming devices, their design and proposal for a simpler way of its manufacture.

## Materials and methods

To analyze modern scientific data, we have used bibliometric databases such as Wiley Online Library, Web of Science, and Google Scholar for over the past years. The following keywords were applied: "muscle deprogramming", "muscle tensor deprogramming", "periodontal ligament receptors", and "deprogramming splint". The objectives of the study were to compare modern methods of muscle deprogramming in the treatment of patients with TMD, analyze their effectiveness and propose to improve the manufacture of a frontal deprogrammer.

## Results and discussion

The following types of occlusive devices, also called anterior median contact splints, have been described and widely distributed in the literature, the main principle of which is a design that allows disocclusion of all teeth, except for incisors: Front bite plate; Lucia's jig; NTI-bus; Howley's anterior bite plate; V-splint (bruxism).

It has considered that the anterior bite plates contribute to the deprogramming of the lateral pterygoid muscles, the masticatory muscles and the contractile muscles, in such a way as to reduce the existing occlusive supracontacts and allow the articular heads of the lower jaw to be centered

and to take the correct position in the central ratio of the jaws [4].

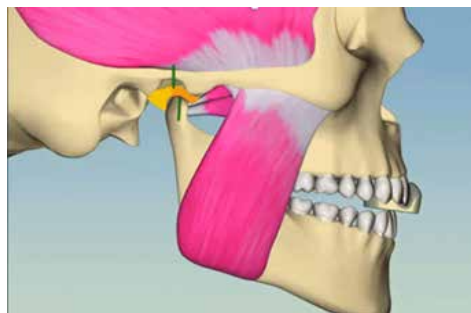
**Front bite plate.** The front bite plate is a hard acrylic splint that is worn on the upper teeth and provides contact only with the front teeth of the lower jaw, without contact with the back teeth when closed. It is usually flat and parallel to the occlusal plane. Front jig, Lucia jig, Howley plate, front deprogramming device, and Swedish plate [5] are types of front deprogramming device. They should only be used for short periods under constant medical supervision. Their main purpose is to abduct the posterior teeth by no more than 3 mm to establish neuromuscular deprogramming and thereby eliminate their effect on the function or dysfunction of the masticatory system. This contributes to the relaxation of the muscles (lateral pterygoid muscle), which leads to their deprogramming and finding the central ratio of the jaws [6].

**Lucia jig.** Lucia jig is a neuromuscular deprogramming device. It is a type of modification of the anterior bite plate located between the upper and lower incisors. It works by deprogramming the proprioceptive receptors of normal contact between the teeth (engram), changing the jaw closure pattern, and allowing the cheekbones to take the highest position [7]. The aim of this device is to use a standard device with a flat plane that is perpendicular to the axis of the lower incisor. The problem with this device is that the dentist cannot reduce the jig, so after fixing the centric ratio, hypercorrection of the lower face may occur (Fig. 1) [8; 9].

**NTI splint.** The NTI-splint device is a modified front common horizontal plane that is narrower than the normal front common horizontal plane. It covers only the two central incisors of the upper (or lower) jaw. This is also known as a "miniature front common horizontal instrument" (Figure 2) [10; 11].

The NTI-splint has a "disconnecting element" that is in contact with the two central incisors of the lower jaw when closed. NTI-splint primarily functions to relax the muscles involved in squeezing, increasing proprioceptive stimulation. When using keys, NTI should only touch 1 or 2 lower front teeth to the occlusal platform, resulting in reflexive relaxation of the masticatory muscles. However, there are some drawbacks to the use of anterior middle deprogramming devices that involve occlusal changes, including intrusion or protrusion of the anterior teeth, or even an open bite [12, 13].

**Howley's anterior plate.** Howley's anterior plate is a typical orthodontic device used to treat TMD. It is a



**Fig. 1.** Example of a standard Lucia jig





**Fig. 2. Example of a manufactured NTI-splint**

removable orthodontic device that consists of an acrylic base plate covering the palate and ball-shaped clasps that adhere to the teeth, providing stability and hold. Part of the front common horizontal plane of the device is made of acrylic and covers the front teeth. The main purpose of the anterior Howley plate in the treatment of TMD is to provide stabilization and support for the TMJ and near-articular structures, especially during sleep, when bruxism and compression may occur. By creating a stable occlusive connection between the upper and lower teeth, the device aims to reduce muscle tension and stress on TMD, mitigate pain and discomfort, and prevent further damage to the joint and near-articular tissues. Howley's anterior plate is usually prescribed and installed by a dentist or orthodontist. The device can be individually made to fit the patient's specific tooth structure and bite ratio. Patients are generally advised to wear the device while sleeping. Although Howley's anterior plate may be effective in providing symptomatic relief, its effectiveness may vary depending on the underlying cause and severity of the disease. It is often used as part of a comprehensive treatment approach, which may include other interventions such as physical therapy, medication, and more [14].

**The principle of using deprogramming devices.** The process of obtaining an accurate central jaw ratio or occlusal record requires the use of a sheet calibrator or other oral occlusive devices. A deprogramming device is then inserted at an upward angle between the incisors, so that when the patient opens and closes the jaw (rotacin or translational occurs) until the incisors do not come into contact with the leaf grip of sufficient thickness for all other teeth to be in disocclusion. Deprogramming with a list calibrator or deprogramming device is the process of achieving the TMJ

in a relaxed or comfortable neuromuscular position (central relation) by interrupting or canceling the proprioceptors surrounding the teeth in the periodontal ligaments. These proprioceptors would otherwise automatically or subconsciously direct the jaw to the normal or acquired interdental position. Anterior muscle deprogramming is usually performed in 10-15 minutes by inserting something between the front teeth (such as a puff calibrator, Lucia jig jig guide device) during which the patient abducts the jaw and slightly compresses the centered anterior support point (center point). Thus, the jaw has a tripod (stabilized by two large and two small large points of contact) with the help of proprioceptive and muscular rearrangement. After that, the patient cannot instantly direct the jaw to an acquired or forced position, since the teeth cannot send signals to the central nervous system from the proprioceptors in the separated teeth. Otherwise, the teeth can cause the jaw to shift forward from the position of the central ratio of the jaws. The back teeth must remain separated for a few minutes for deprogramming device to occur. After it happens, the patient will feel as if the back teeth are mating (contacting) incorrectly or in a strange way (with deformed contacts). In some cases, deprogramming device will not occur until the patient has worn an occlusive device for several weeks and maintains a stable and comfortable jaw position for at least 1 week [15]. Also, the physiology of muscle deprogramming is to make a flat occlusive surface that is parallel to the Cr-In line (MLin) and perpendicular to the axis of the lower incisor (Fig. 3) in order to determine the release of the lateral pterygoid muscle when closing (Table 1).

Our analysis of literature sources, understanding the principles of deprogramming devices (or occlusive devices), we propose the following – after a clinical

Table 1

**Comparative characteristics of the main literature sources whose results were used in the article**

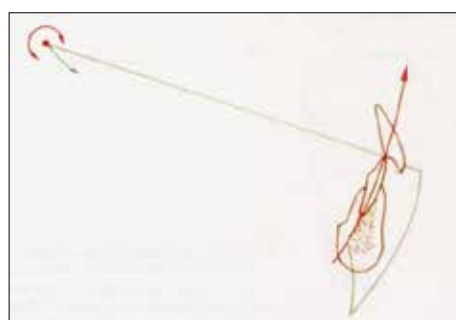
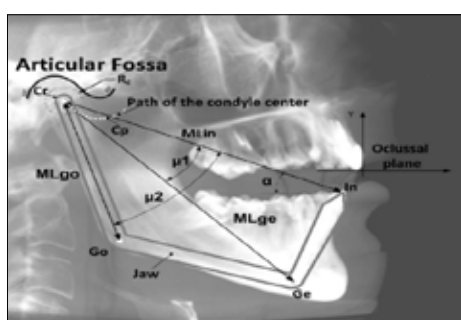
	Author (-s)	Name	Year	Study Type	Aim	Results were used in the article
1	2	3	4	5	6	7
1.	Orzeszek, S., Waliszewska-Prosol, M., Ettlin, D., Seweryn, P., Straburzyński, M., Martelletti, P., Jenca, Jr. A., Wieckiewicz, M.	Efficiency of occlusal splint therapy on orofacial muscle pain reduction: a systematic review	2023	Review	Assess the effectiveness of occlusal splints (OSs) in managing orofacial myalgia and myofascial pain (MP) compared to no treatment or other interventions	The review found insufficient evidence to conclude that OS therapy offers an advantage over other treatments or no treatment. All included studies demonstrated a high risk of bias



1	2	3	4	5	6	7
2.	Wilisowski, D., Smok-Wilisowska, A.	A Case report on the application of selected methods of muscle deprogramming to achieve repetitive positioning of the mandibular joint heads in the treatment of disorders of the stomatognathic system using pharmacological agents	2022	Case report	To explore the efficacy of muscle deprogramming techniques combined with pharmacological interventions in the management of TMD	The proposed approach gives increased mandibular movement range, reduction or elimination of pain and joint sounds, relaxation of the masticatory muscles, normalization of muscle tone, and restoration of movement symmetry, indicating stable and repeatable correct positioning of the joint heads
3.	Al-Moraissi E.A., Farea R., Qasem K.A., Al-Wadeai M.S., Al-Sabahi M.E., Al-Iryani G.M.	Effectiveness of occlusal splint therapy in the management of temporomandibular disorders: network meta-analysis of randomized controlled trials	2020	Meta-analysis	to evaluate and rank the effectiveness of various occlusal splints in treating TMD	Specifically, anterior repositioning splints and combined counselling therapy with hard stabilization splints were more respectively effective for arthrogenous and myogenous TMDs. Additionally, was found that longer daily wear and treatment duration improved efficacy
4.	Aksakalli, S., Temucin, F., Pamukcu, A., Ezirganli, S., OguzKazancioglu, H., Malkoc, M. A.	Effectiveness of Two Different Splints to Treat Temporomandibular Disorders	2015	Randomized Control Trial	Compare the effects of soft and hard splints for TMD management	Both splints were effective, but soft splints showed faster symptom relief
5.	Grymak, A., Aarts, J. M., Ma, S., Waddell, J. N., Cho, J. J. E.	Comparison of hardness and polishability of various occlusal splint materials	2020	Original Research	Evaluate and compare the hardness and polishability of different occlusal splint materials	3D-printed occlusal splint materials exhibited the highest gloss and the lowest surface roughness before polishing. In contrast, other materials demonstrated varying degrees of hardness and polishability
6.	Gray, R. J., Davies, S. J.	Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome	2016	Review	Discuss the use of various occlusal splints for TMDs	Different splints have specific uses based on diagnosis
7.	Hasanoglu Erbasar, G. N., Alpaslan, C., Eroglu Inan, G.	Can an NTI-tss Device Be Effective as a First-Line Therapy in Patients with TMD Myofascial Pain?	2017	Randomized Control Trial	Compare the efficacy of NTI-tss combined with behavioral therapy to behavioral therapy alone for TMD myofascial	NTI-tss did not show significant improvement over behavioral therapy alone
8.	Zhong, Y., Luo, F., Li, X., Zeng, S., Zhang, S., Si, J., Xiong, X., Fang, S.	Associations between oral behaviors, temporomandibular disorder subtypes and psychological distress in adult women:	2024	Original Research	To investigate the relationship between various oral behaviors and different temporomandibular disorder (TMD) subgroups, considering psychological distress, in adult women	Oral behavior scores were higher in all TMD subgroups compared to controls, especially in those with pain-related or combined TMD and psychological distress. Sleep-related oral behaviors were elevated in all TMD groups regardless of psychological status
9.	García, M., Cabrera, J. A., Bataller, A., Vila, J., Mayoral, P.	Mandibular Movement Analysis by Means of a Kinematic Model Applied to the Design of Oral Appliances for the Treatment of Obstructive Sleep Apne	2020	Experimental Study	Apply a kinematic model to the design of oral appliances for OSA treatment	Kinematic model successfully used to improve appliance design for OSA treatment

End of table 1

1	2	3	4	5	6	7
10.	Lukic, N., Saxer, T., Hou, M. Y.	Short-term effects of NTI-tss and Michigan splint on nocturnal jaw muscle activity: A pilot study	2021	A pilot study	Evaluate the NTI-tss device in managing bruxism, TMD, and headaches	NTI-tss showed mixed results for reducing symptoms of bruxism and TMD
11.	Layton, D. M., Morgano, S. M., Att, W., Freilich, M. A.	The Glossary of Prosthodontic Terms 2023: Tenth Edition	2023	Descriptive	Standardization of terms used in prosthodontics	Provides a framework for terminology in TMJ and occlusal splint discussions
12.	Di Paolo, C., Qorri, E., Falisi, G., Gatto, R., Tari, S. R., Scarano, A., Rastelli, S., Inchingolo, F., Di Giacomo, P.	RA.DI.CA. Splint Therapy in the Management of Temporomandibular Joint Displacement without Reduction	2023	Clinical Study	Evaluate the RA.DI.CA. splint for TMJ displacement management	RA.DI.CA. splints effectively managed TMJ displacement



**Fig. 3. Cephalometric explanation of deprogramming devices (according to the ideas of M. García [16] (left) and R. Slavicek [17] (right))**



**Fig. 4. A frontal deprogramming device in the oral cavity (created directly with a composite material)**

examination, the dentist can create an anterior deprogramming device directly in the patient's oral cavity, using a packaging composite material, on the basis that the deprogrammer must increase the interdental distance (interalveolar ratio), so that the contact is only in the

area on the lower front teeth. By applying a composite material, after isolating the palatine surface of the teeth, a deprogrammer can be created that will be held due to the mechanical properties and relief of the palatine surface of the upper anterior group of teeth and perform the same functions as the methods proposed by different authors. This proposal looks quite promising because it allows for similar clinical results and also reduces rehabilitation time, since the manufacture of the deprogramming devices does not require laboratory steps, an example of use is presented in Fig. 4.

### Conclusions

Occlusive and deprogramming devices, by modulating dental proprioception and promoting neuromuscular relaxation, effectively relieve muscle tension, establish stable occlusal relationships and improve jaw function, serving both diagnostic and therapeutic purposes.

The proposed frontal deprogrammer – manufactured from packaging composite materials without laboratory steps – streamlines the rehabilitation process for TMD patients, ensuring clinical efficacy while accelerating treatment outcomes.

### BIBLIOGRAPHY

1. Layton DM, Morgano SM, Att W et al. The Glossary of Prosthodontic Terms: 2023 Tenth Edition. Journal of Prosthetic Dentistry. 2023;130(4 Suppl 1):e1–e3. Available from: <https://doi:10.1016/j.prosdent.2023.03.003>
2. Zhong Y, Luo F, Li X, Zeng S, Zhang S, Si J, Xiong X, Fang S. Associations between oral behaviors, temporomandibular disorder subtypes and psychological distress in adult women: a retrospective case-control study. Journal of Oral & Facial Pain and Headache. 2024;38(3):87-99. Available from: <https://doi.org/10.22514/jofph.2024.030>

3. Dawson PE. Functional occlusion: from TMJ to smile design. St. Louis: Mosby; 2007. 632 pp. Available from: <https://www.educate.elsevier.com/book/details/9780323033718>
4. Al-Moraissi EA, Farea R, Qasem KA, Al-Wadeai MS, Al-Sabahi ME, Al-Iryani GM. Effectiveness of occlusal splint therapy in the management of temporomandibular disorders: network meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2020;49(8):1042–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.01.004>
5. Al-Ani MZ, Davies SJ, Gray RJ, Sloan P, Glenny AM. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome. The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2004;(1):CD002778. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002778.pub2>
6. Orzeszek S, Waliszewska-Prosol M, Ettlin D, Seweryn P, Straburzyński M, Martelletti P, Jenca Jr A, Wieckiewicz M. Efficiency of occlusal splint therapy on orofacial muscle pain reduction: a systematic review. BMC Oral Health. 2023;23(1):180. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02897-0>
7. Wilisowski D, Smok-Wilisowska A. A Case report on the application of selected methods of muscle deprogramming to achieve repetitive positioning of the mandibular joint heads in the treatment of disorders of the stomatognathics system using pharmacological agents. mir [Internet]. 30 Aug. 2022 [cited 18 Jun. 2025];30(118):23–6. Available from: <https://www.interrev.com/mir/index.php/mir/article/view/192>
8. Dichter D. Bite registration material setting too fast? Chillax... [Internet]. Spear Education; 2014 Nov [cited 2025 May 5]. Available from: <https://www.speareducation.com/spear-review/2014/11/bite-registration-material-setting-fast-chillax-darin-dichter>
9. The Dawson Academy. How to make a differential diagnosis using a Lucia jig [Internet]. The Dawson Academy; [cited 2025 May 5]. Available from: <https://thedawsonacademy.com/how-to-make-a-differential-diagnosis-using-a-lucia-jig/>
10. Blumenfeld AM, Boyd JP. Adjunctive treatment of chronic migraine using an oral dental device: overview and results of a randomized placebo-controlled crossover study. BMC Neurol. 2022;22:72. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02591-8>
11. Lukic N, Saxer T, Hou MY, Zumbunn Wojczyńska A, Gallo LM, Colombo V. Short-term effects of NTI-tss and Michigan splint on nocturnal jaw muscle activity: a pilot study. Clinical and Experimental Dental Research. 2021;7(3):323–30. Available from: <https://doi.org/10.1002/cre2.371>
12. Hasanoglu Erbasar GN, Alpaslan C, Eroglu Inan G. Can an NTI-tss device be effective as a first-line therapy in patients with TMD myofascial pain? Journal of Oral Rehabilitation. 2017;44(8):589–93. Available from: <https://doi.org/10.1111/joor.12524>
13. Aksakalli S, Temucin F, Pamukcu A, Ezirganli S, Kazancioglu HO, Malkoc MA. Effectiveness of two different splints to treat temporomandibular disorders. Journal of Orofacial Orthopedics Fortschritte der Kieferorthopädie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie. 2015;76(4):318–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00056-015-0294-4>
14. Kumar S, Prakash S, Kumar S, et al. Comparison of hardness and polishability of various occlusal splint materials. Journal of Prosthetic Dentistry. 2020;124(6):652–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104270>
15. Di Paolo C, Qorri E, Falisi G et al. RA.DI.CA. splint therapy in the management of temporomandibular joint displacement without reduction. Journal of Personalized Medicine. 2023;13(7):1095. Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm13071095>
16. García M, Cabrera JA, Bataller A, Vila J, Mayoral P. Mandibular movement analysis by means of a kinematic model applied to the design of oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. Sleep Medicine. 2020;73:29–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.016>
17. Slavicek M, Slavicek R. The masticatory organ: functions and dysfunctions. Klosterneuburg (Austria): GAMMA Medizinisch-wissenschaftliche Fortbildung-AG; 2002. 544 p. Available from: <https://www.gammadental.com/en/education-literature.html>

Надійшла до редакції 29.03.2024 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [institut\\_stomat@ukr.net](mailto:institut_stomat@ukr.net)

## ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

УДК 616.24:616-07:616-053.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-3-13>**В. С. Коноплицький<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>**В. Б. Гончарук<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0000-0003-0902-6090>**С. І. Ломинога<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0009-0000-3963-0534>**О. С. Гончарук<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0003-1732-9374>**Ю. Є. Коробко<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>**В. В. Колісник<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0009-0001-0600-3611>

## ХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ МУКОВІСЦИДОЗУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня  
Вінницької обласної ради», Вінниця, Україна<sup>3</sup>Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського, Вінниця, Україна

УДК 616.24:616-07:616-053.2

**В. С. Коноплицький<sup>1</sup>, В. Б. Гончарук<sup>2</sup>, С. І. Ломинога<sup>3</sup>, О. С. Гончарук<sup>1</sup>, Ю. Є. Коробко<sup>1</sup>, В. В. Колісник<sup>1</sup>****ХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ МУКОВІСЦИДОЗУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ**<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», Вінниця, Україна<sup>3</sup>Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського, Вінниця, Україна

Муковісцидоз – системне, генетично зумовлене, аутосомно-рецесивне захворювання, що спричиняється мутацією гена транс-мембранного регулятора муковісцидозу, що характеризується ураженням залоз зовнішньої секреції. У зв'язку зі зниженням ферментної функції підшлункової залози, функції печінки та підвищення в'язкості секрету слизових оболонок пацієнти мають підвищений ризик до утворення безоарів різного походження. У статті наведено особливості клінічного перебігу та лікувально-діагностичної тактики у разі хірургічних ускладнень муковісцидозу за даними джерел літератури та власного досвіду.

**Ключові слова:** муковісцидоз, хірургічні ускладнення, кишкова непрохідність, безоар, хірургічне лікування.

UDC 616.24:616-07:616-053.2

**V. S. Konoplytskyi<sup>1</sup>, V. B. Honcharuk<sup>2</sup>, S. I. Lomynoha<sup>3</sup>, O. S. Honcharuk<sup>1</sup>, Yu. Ye. Korobko<sup>1</sup>, V. V. Kolisnyk<sup>1</sup>****SURGICAL COMPLICATIONS OF CYSTIC FIBROSIS IN PEDIATRIC PRACTICE**<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine<sup>2</sup>Communal non-commercial enterprise "Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of the Vinnytsia Regional Council, Vinnytsia, Ukraine<sup>3</sup>Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, Vinnytsia, Ukraine

**Introduction.** Cystic fibrosis is one of the world's most widespread hereditary fatal diseases, which are characteristic of representatives of the white race. Cystic fibrosis is a systemic, genetically determined, autosomal recessive disease characterized by damage to the exocrine glands.

The aim is to demonstrate the importance of early diagnosis and treatment of surgical complications of cystic fibrosis in children.

**Materials and methods.** The analysis and generalization of the results of scientific research selected on the basis of an information search in the scientometric databases Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, and Google Scholar.

The clinical manifestation can vary depending on the exact location of the bezoar and its composition; the diagnosis can be made using CT with contrast enhancement. The formation of fistulas, ulcers, and adhesions are recurrent complications, and severe cases are quite rare.

The appearance of a bezoar against the background of cystic fibrosis is primarily associated with insufficiency of the exocrine function of the pancreas, violation of the rheological properties of bile, and violation of the function of the mucous membrane of the gastro-intestinal tract. Patients with cystic fibrosis should not use products that have astringent properties. First of all, such a product is the fruit of a persimmon, which can cause obturation obstruction in the form of a diopsirobezoar even in people without cystic fibrosis.

**Conclusions.** Cystic fibrosis is a multisystem disease that primarily affects the respiratory and digestive systems. However, in pediatric surgical practice, special attention is given to surgical complications. Therefore, when symptoms such as abdominal pain and vomiting occur, prompt evaluation by a pediatric surgeon is essential. In cases where signs of partial intestinal obstruction due to cystic fibrosis are present,

© В. С. Коноплицький, В. Б. Гончарук та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



initial treatment may consist of conservative therapy, including the use of fibrogastroduodenoscopy. If signs of complete obstructive intestinal obstruction develop, or if conservative methods prove ineffective and the obstruction cannot be resolved endoscopically, surgical intervention remains the only effective treatment.

**Keywords:** cystic fibrosis, surgical complications, intestinal obstruction, bezoar, surgical treatment.

### Вступ

Муковісцидоз (МВ) належить до поширених у світі спадкових фатальних захворювань, що притаманні представникам білої раси. Муковісцидоз (mucus – слиз, viscidus – в'язкий або кістозний фіброз) – системне, генетично зумовлене, аутосомно-рецесивне захворювання, що спричиняється мутацією гена трансмембранного регулятора муковісцидозу (CFTR – cystic fibrosis transmembrane regulator), яке характеризується ураженням залоз зовнішньої секреції (переважно дихальної та травної систем) [1; 2]. Світові коливання захворюваності на МВ визначаються в широких межах: від 1:377 новонароджених у Європі до 1:90000 – в країнах Азії. В Україні відсутні точні дані стосовно поширеності МВ, але відомо, що середня тривалість життя становить лише 16 років, що не в останню чергу пов'язано із пізньою діагностикою патології та недосконалістю скринінгової системи [3]. Діагностика МВ базується на типових легеневих проявах з боку дихальної системи, симптомах ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), даних сімейного анамнезу та позитивних результатах дослідження хлоридів поту, а також молекулярно-генетичного дослідження. Тип мутації впливає певним чином на характер та важкість перебігу МВ, однак за генотипом CFTR неможливо прогнозувати особливості захворювання у конкретного пацієнта [4–6]. Внаслідок недостатності екзокринної функції залоз шлунково-кишкового тракту досить часто виникають ускладнення у вигляді формування конкрементів (безоарів) із явищами кишкової непрохідності. У статті описані клінічні випадки формування найпоширеніших випадків безоарів у дітей на тлі муковісцидозу за даними літератури та власних спостережень.

**Мета** – продемонструвати важливість ранньої діагностики та лікування хірургічних ускладнень муковісцидозу у дітей.

### Матеріали і методи

Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 1997–2024 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar за ключовими словами «cystic fibrosis», «surgical complications», «intestinal obstruction», «bezoar», «surgical treatment». Найбільш актуальні та поширені джерела знайдені за період з 2021 по 2024 роки. Серед проаналізованих джерел літератури найбільшу частку займають оригінальні дослідження із клінічними випадками (73%), огляди літератури становлять 27% від вивчених джерел. Загалом найбільше матеріалів знайдено за останні 10 років, що підтверджує актуальність вибраної тематики.

### Результати

Патогенетичною основою МВ є порушення іонів  $\text{Cl}^-$  через апікальну мембрану епітеліальних клітин, внаслідок чого збільшується реабсорбція  $\text{Na}^+$  клітинами,

змінюється електролітний склад та зневоднюється секрет екзокринних залоз, що і спричиняє розвиток основних клінічних проявів патології. У екзокринних залозах, які у різному ступені залучені у патологічний процес, виділяють чотири види змін, які зумовлюють характерні клінічні прояви МВ: 1 – закупорка вивідних протоків густим та/або в'язким еозинофільним субстратом із накопиченням і затримкою секрету в просвіті залози або її часточки з формуванням кіст (кістофіброзу у підшлунковій залозі, холестази у печінці); 2 – гіперпродукція залозою нормального за складом секрету, але більш густого; 3 – надлишкова секреція іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$  у разі нормальної морфологічної будови потових та слинних залоз; 4 – вроджена білатеральна аплазія сім'яносних протоків у чоловіків, що зумовлює чоловіче безпліддя [7–9].

За локалізацією патологічного вогнища у педіатричній популяції, на відміну від дорослих, у яких описано стертий перебіг захворювання, розрізняють певні форми МВ, а саме: легенеvu (15–20% випадків), кишкову (10%) та змішану (до 70%) із одночасним ураженням ШКТ та дихальної системи. Клінічні прояви МВ залежать від віку пацієнта на момент встановлення діагнозу, який зазвичай коливається в широких межах. Середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу МВ дорівнює 6–8 місяцям, але у  $\frac{2}{3}$  хворих захворювання діагностується до 1 року. Слід зазначити, що у 10% випадків клінічні прояви МВ у вигляді меконіального ілеусу, кишкової атрезії, пролапсу прямої кишки можливо визначити під час ультразвукового дослідження (УЗД) протягом II–III триместрів внутрішньоутробного розвитку. Загалом, кишкова форма МВ починає своє формування в ранньому дитячому віці, особливо часто після переходу з природного на штучне вигодовування, через недостатню кількість ферментів підшлункової залози [10–12].

Актуальність та незгасаючий інтерес до такої проблематики полягає у значній поширеності МВ, важкій поліорганній недостатності, яка супроводжує перебіг патології, необхідності постійного нагляду за пацієнтом мультидисциплінарною командою фахівців та значними фінансовими потребами на лікування.

У 20% новонароджених одним із найбільш ранніх проявів муковісцидозу є наявність меконіального ілеусу, який пов'язаний із екзокринною недостатністю підшлункової залози. До основних симптомів меконіального ілеусу належать: здуття живота, блювання з домішками жовчі, неможливість відходження меконію, який є густим, щільним, закупорює просвіт здухвинної кишки і може призвести до ускладнень. Здебільшого меконіальний ілеус є у вигляді простої (неускладненої) форми і не потребує хірургічного лікування. У 40% новонароджених трапляються ускладнення. Найнебезпечнішими проявами є меконіальний перитоніт, заворот, некроз кишки [13; 14].

У патогенезі патоморфологічних змін підшлункової залози при муковісцидозі має значення неспромож-

ність екзопанкреоцитів утворювати панкреатичний сік, який у своєму складі містить гідрокарбонати ( $\text{HCO}_3^-$ ) та ферменти, тому в'язкість соку підвищується, швидкість його виведення по протоках сповільнюється, а білки осідають на стінках дрібних вивідних протоків, викликаючи їх закупорку. В цей час ферменти, що продовжують виділятися екзокриноцитами, викликають аутоліз клітин залози; атрофію залозистої тканини; з подальшим дифузним фіброзом, склерозом (з потовщенням між- та внутрішньочасточкових сполучнотканинних проміжків); кістозними змінами в дрібних і середніх протоках залози та екзокринною дисфункцією. У кишечнику, так само, як і у підшлунковій залозі при МВ, утворюється клейкий, в'язкий слизовий секрет, що сприяє копростазу, котрий може призвести до меконіального ілеусу. У патогенезі меконіального ілеусу вагоме значення має порушення апікальної мембрани холангіоцитів, які також втрачають здатність впливати на секрецію  $\text{Cl}^-$ -каналів та секрецію бікарбонатів, що зумовлює значне підвищення в'язкості жовчі. Як результат, розвивається гепатоцелюлярний і каналцевий холестаз, підвищується продукція медіаторів запалення, відбувається деструкція гепатоцитів і проліферація міждолькових жовчних проток, перипортальний фіброз, надходження жовчі в кров і тканину та зменшення кількості або її відсутність в кишечнику. На тлі цих змін виникає жировий стеатоз, який може завершуватися цирозом печінки [15–17].

Виникнення обтураційної кишкової непрохідності може траплятися і у дітей без муковісцидозу та вроджених вад розвитку ШКТ. Проте наявність муковісцидозу значно підвищує ймовірність обтурації. У зв'язку зі зниженням ферментної функції підшлункової залози, функції печінки та підвищення в'язкості секрету слизових оболонок пацієнти мають певний ризик до утворення безоарів різної природи. Термін «безоар», що походить від арабського «bâzah» або «badzehr», означає камінь, який уперше був описаний у 1779 році Бодамантом у Парижі. Розрізняють такі типи безоарів: фітобезоари, що складаються з рослинної сировини і плодів, переважно хурми (діоспіробезоар); трихобезоари, що складаються з волоссяного покриву; лактобезоари, що утворюються з молочних білків, і фармакобезоари, що складаються з лікарських препаратів. Кишкова непрохідність, викликана безоарами, трапляється рідко і відповідає 0,4–4%. Переважно рівень непрохідності локалізується в шлунку і в тонкому кишечнику [18–20].

Фітобезоари є досить рідкісною причиною кишкової непрохідності (4% випадків). Клінічний прояв може варіюватися залежно від точного місця розташування безоара і його складу, діагноз може бути поставлений за допомогою комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням. Утворення свищів, виразок і спайок є рецидивуючими ускладненнями, важкі випадки трапляються досить рідко [21].

Продукти, багаті клітковиною, таніном і лігніном, такі як плоди хурми, абрикоси, сприяють утворенню фітобезоарів, а також характеризуються порушенням моторики шлунка [22]. Окрім муковісцидозу, ризик безоару значно вищий у пацієнтів, які мають такі супутні захворювання, як гіпотиреоз, цукровий діабет,

стоматологічні проблеми, що пов'язані із недостатнім пережовуванням їжі. Також підвищений ризик утворення каменів у ШКТ є у пацієнтів після перенесеної ваготомії, операцій на шлунку та кишечнику, особливо у випадку пілоропластики, гастроентеростомії, а також у пацієнтів, оперованих з приводу патологій органів середостіння та легень, коли має місце пошкодження блукаючого нерва.

Виникнення безоару на тлі муковісцидозу насамперед пов'язане із недостатністю екзокринної функції підшлункової залози, порушенням реологічних властивостей жовчі та функції слизової оболонки ШКТ. Пацієнтам із муковісцидозом протипоказано вживання продуктів, що мають в'язучі властивості. Насамперед таким продуктом є плід хурма (особливо недозрілий), який може викликати обтураційну непрохідність у вигляді діоспіробезоару навіть у людей без муковісцидозу. Плід хурма в основному вирощується в Азії та Середземномор'ї. Більшість даних літератури свідчить, що виникнення діоспіробезоару спостерігається у зимовий період у зв'язку з тим, що хурма – це «зимовий фрукт», продажі якого збільшуються саме у такий період часу. Крім того, пацієнтам із муковісцидозом заборонено вживати у раціоні занадто багато апельсинів, грейпфрутів, хоч ці продукти мають значно слабші в'язучі властивості порівняно із хурмою [23–27]. Експериментально вченими було показано, що хурма, коли вона не повністю дозріла, утворює безоари в будь-якому розчині дециномальної соляної кислоти, з пепсином або без нього, але не у воді або лужних розчинах. Також було визначено, що хурма містить шibuол, флботанін, що складається з флороглюцину та галлової кислоти, які викликають терпкість у хурмі. Вищеописані речовини у великій кількості присутні в незрілому плоді і меншою мірою під шкіркою і чашечкою в дозрілому плоді, під впливом шлункової кислоти перетворюється на липку коагуляцію, нерозчинний шibuол, який цементує шматочки шкірки і насіння в кульку. Менш поширеними безоарами є ті, що можуть виникнути на тлі муковісцидозу, є фармакобезоари, які виникають у разі прийому в організм деяких лікарських засобів. У літературі можна знайти випадки, коли під час фіброгастроскопії або під час патоморфологічного дослідження було виявлено у шлунку кристалізовані маси гідроксиду алюмінію, що входить до складу деяких сорбентів, суміші гастро-резистентних капсул месалазину, гастроліти з препаратів вісмуту, карбонатів магнію, що використовуються для лікування виразкової хвороби шлунка; також конкременти у ШКТ можуть утворюватися внаслідок прийому кишковорозчинного аспірину, сукральфату, гуарової камеді, холестираміну, сумішей для ентерального годування, препаратів подорожника, ніфедипіну, мезаламіну і мепробамату [28–30]. Здебільшого фармакобезоар виникає у разі вживання кишковорозчинних лікарських засобів для внутрішнього застосування, які затримуються в порожнині шлунка та не можуть розчинитись у соляній кислоті.

Виникнення трихобезоару зазвичай спостерігається у молодому віці у представників жіночої статі і пов'язане із психічним розладом – трихофагією [20; 31].



У випадку формування конкрементів ШКТ у вигляді кишкової непрохідності широко використовуються додаткові методи досліджень. До них належать оглядова рентгенограма органів черевної порожнини, що дає змогу визначити присутність чаш Клойбера. У деяких випадках можна ідентифікувати рентгенконтрастні конкременти у вигляді, до прикладу, карбонатів. Також можливим є використання рентгенконтрастних речовин для визначення локалізації непрохідності. У разі барієвих досліджень безоари виявляються як дефекти інтрапросвіту наповнення різної величини, які не прикріплені до кишкової стінки. Однак важко відрізнити ці дефекти наповнення від внутрішньопросвітних пухлин. Більш чутливим та специфічним методом діагностики є ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія, що дозволяють визначити не тільки локалізацію, а й оцінити форму, розміри, певною мірою склад безоару. Крім того, комп'ютерна томографія може виявити такі ускладнення, як перфорація та перитоніт. Важливим лікувально-діагностичним методом у випадку безоару є фіброгастродуоденоскопія, позаяк конкременти здебільшого локалізуються у сегменті шлунок – дванадцятипала кишка [32; 33].

Щодо методів лікування непрохідності при муковісцидозі варто зауважити, що вони залежать від ступеня непрохідності (повної або часткової), розмірів та складу конкрементів. В літературних даних можна знайти клінічні випадки консервативного лікування фітобезоарів. Основними засобами для лікування таких пацієнтів без повної непрохідності є використання ферментних препаратів, препаратів ацетилцистеїну, що руйнує дисульфідні зв'язки, тим самим покращує реологічні властивості слизу; використання содових напоїв, ананасових соків або «Кока-коли», що за даними фіброгастродуоденоскопії в динаміці мали руйнівний ефект на конкременти із рослинних продуктів. Сама процедура фіброгастродуоденоскопії за наявності необхідного технічного обладнання може виконувати не тільки діагностичну функцію. За наявності інструментів вона може використовуватись для подрібнення (фрагментації) та вилучення безоару поряд із консервативними методами [33].

На базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні неодноразово проводилось оперативне лікування новонароджених дітей, що мали кишкову непрохідність у вигляді меконіального ілеусу, що здебільшого був пов'язаний із наявністю муковісцидозу. Проте в практиці нашої клініки ще ніколи не траплялись випадки обтураційної кишкової непрохідності на тлі муковісцидозу у дітей старшої вікової групи, причиною якої були рослинні продукти.

Для демонстрації важливості вчасної діагностики та лікування обтураційної кишкової непрохідності внаслідок утворення конкременту тонкої кишки на тлі муковісцидозу наводимо клінічний випадок.

Хлопчик Б., 11 років, звернувся у приймальне відділення Вінницької обласної клінічної лікарні зі скаргами на переймоподібні болі в животі, нудоту, блювання, загальну слабкість. Із анамнезу відомо, що у дитини було встановлено діагноз «муковісцидоз».

На момент огляду вищеописані скарги з'явилися близько 12 годин тому після вживання великої кількості

вареного гороху. Дитина приймала спазмолітики та знеболюючі засоби у таблетованих формах, що сприяло покращанню стану. Відходження газів та випорожнень не було протягом 14–15 годин. Під час огляду відзначався асиметрично здутий болючий живіт. При пальпації напруження м'язів передньої черевної стінки не було, симптоми подразнення очеревини були негативними. При ректальному огляді ампула прямої кишки – порожня. Перистальтика вислуховувалась посилена над усіма відділами, патологічної перистальтики не відзначалось. В аналізі крові – лейкоцитоз –  $21 \times 10^9/\text{л}$ . У біохімічному аналізі крові з рівнем електролітів, аналізі сечі патологічних відхилень зареєстровано не було. Дитині було виконано оглядову рентгенографію органів черевної порожнини у вертикальному положенні, на якій відзначались чаші Клойбера (рис. 1).

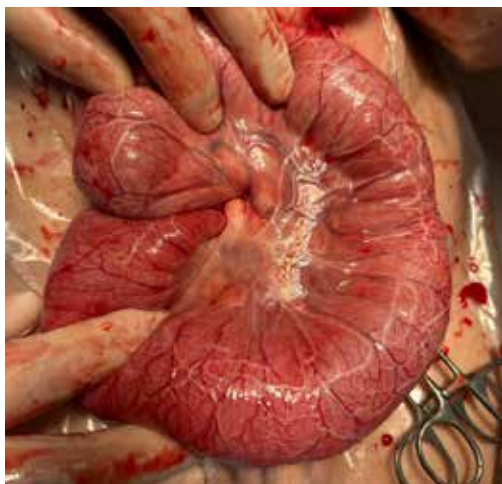
Після проведеної передопераційної підготовки дитину було прооперовано за ургентними показами з приводу клініки кишкової непрохідності. Виконано лапаротомію. Під час ревізії органів черевної порожнини виявлена набрякла, гіперемована петля тонкої кишки довжиною 1,5 м від зв'язки Трейца (рис. 2).

У дистальному відділі привідної кишки виявлено щільний вміст довжиною 20 см, який було неможливо проштовхнути по ходу кишки. Після чого виконано ентеротомію. Вмістом кишки був неперетравлений горох, боби якого склеїлись між собою та утворили фітобезоар, який було видалено (рис. 3).

Ентеротомну рану було зашито дворядним швом. Після блокади кореня брижі 0,25% розчином новокаїну скомпрометована кишка після видалення безоару була життєздатною. Оперативне лікування завершилось санацією черевної порожнини із евакуацією близько 300 мл серозного випоту та дренуванням порожнини гумовим дренажем. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Дитині було призначено знеболюючу,



**Рис. 1. Оглядова рентгенограма органів черевної порожнини у вертикальному положенні, на якій відзначаються рівні рідини у тонкій кишці (чаші Клойбера)**



**Рис. 2. Інтраопераційне фото. Набрякла, гіперемована петля тонкої кишки до місця обтурації**



**Рис. 3 . Видалення фітобезоару після проведення ентеротомії**

спазмолітичну терапію, ферментні препарати. Пацієнт був виписаний на сьому добу стаціонарного лікування.

Вищенаведений клінічний приклад демонструє схильність пацієнтів із муковісцидозом до утворення безоару в просвіті ШКТ.

### Обговорення

Кишкова непрохідність у дітей із муковісцидозом є серйозною проблемою, яка потребує своєчасної діагностики та ефективного лікування. У нашому дослідженні розглянуто особливості патогенезу, клінічні прояви та підходи до терапії.

Отримані результати свідчать про те, що муковісцидоз асоціюється з порушенням секреції та в'язкістю кишкового вмісту, що сприяє розвитку меконієвого ілеусу в новонароджених, а також кишкової непрохідності у старших дітей. Встановлено, що застосування консервативних засобів, таких як ферментна терапія, зниження кислотної реакції шлункового соку, дієтичні обмеження, значно знижують ризик розвитку обструктивних ускладнень, а своєчасне хірургічне втручання в разі повної кишкової непрохідності дозволяє зменшити рівень летальності. Лікувально-діагностична методика, що продемонстрована у клінічному кейсі, перекликається з попередніми науковими роботами, які підтверджують важливість мультидисциплінарного підходу до лікування кишкової непрохідності у дітей із муковісцидозом. Водночас залишаються питання, що потребують подальшого вивчення,

зокрема, оптимізація консервативного лікування та розробка більш ефективних методів запобігання розвитку такого ускладнення. Отже, результати нашої роботи можуть сприяти покращанню підходів до діагностики та лікування кишкової непрохідності у дітей із муковісцидозом, що має велике значення для підвищення якості їхнього життя.

### Висновки

Отже, муковісцидоз є мультисистемним захворюванням, яке уражає передусім дихальну та травну системи, однак у дитячій хірургічній практиці значну увагу привертають саме хірургічні ускладнення, що можуть виникати внаслідок в'язкого секрету. Саме тому у разі появи таких симптомів, як абдомінальний біль, блювання, першочерговим є огляд дитячого хірурга. У разі появи ознак часткової кишкової непрохідності на тлі МВ початкове лікування може бути у вигляді консервативної терапії із залученням фіброгастроуденоскопії. Основними засобами для лікування таких пацієнтів без повної непрохідності є використання ферментних препаратів, ацетилцистеїну, що руйнує дисульфідні зв'язки, тим самим покращує реологічні властивості слизу. У разі появи ознак повної обтураційної кишкової непрохідності, а також у випадку неефективності консервативних методів, відсутньої технічної можливості видалення причини обструкції за допомогою фіброгастроуденоскопії єдиним методом лікування є оперативний (відкритий або лапароскопічний).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ong T, Ramsey BW. Cystic fibrosis: a review. *Jama*. 2023; 329(21): 1859–1871. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8120>.
2. Taylor-Cousar JL, Robinson PD, Shteinberg M, Downey DG. CFTR modulator therapy: transforming the landscape of clinical care in cystic fibrosis. *The Lancet*. 2023; 402(10408): 1171–1184. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01609-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01609-4).
3. Berezenko VS, Reznikov YuP, Krat VV. Mukovistsydoz u ditei. Svoiechasna diahnozyka yak vazhlyvyi predyktor efektyvnosti likuvannya (klinichnyi vypadok) [Cystic fibrosis in children. Early diagnosis as an important predictor of treatment efficiency (clinical case)] *Perinatolohiia y pediatriia. Ukraina*. 2017; 3(71): 74–80. <https://doi.org/10.15574/pp.2017.71.74> (in Ukrainian).
4. Allen L, Allen L, Carr SB, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nature communications*. 2023; 14(1): 693. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36244-2>.

5. Scotet V, L'hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes*. 2020; 11(6): 589. <https://doi.org/10.3390/genes11060589>.
6. Moliteo E, Sciacca M, Palmeri A, et al. Cystic fibrosis and oxidative stress: the role of CFTR. *Molecules*. 2022; 27(16): 5324. <https://doi.org/10.3390/molecules27165324>.
7. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2021; 78(6): 584–596. <https://doi.org/10.24875/bmhim.20000372>.
8. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics*. 2021; 180(9): 2731–2739. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04168-y>.
9. Berg P, Jeppesen M, Leipziger J. Cystic fibrosis in the kidney: new lessons from impaired renal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> excretion. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2021; 30(4): 437–443. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000725>.
10. Chandler NJ, Ahlfors H, Drury S, et al. Noninvasive prenatal diagnosis for cystic fibrosis: implementation, uptake, outcome, and implications. *Clinical Chemistry*. 2020; 66(1): 207–216. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.305011>.
11. Stanford GE, Dave K, Simmonds NJ. Pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis: a grown-up issue in a changing cystic fibrosis landscape. *Chest*. 2021; 159(1): 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.084>.
12. Kelly J, Al-Rammahi M, Daly K, et al. Alterations of mucosa-attached microbiome and epithelial cell numbers in the cystic fibrosis small intestine with implications for intestinal disease. *Scientific Reports*. 2022; 12(1): 6593. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10328-3>.
13. Tobias J, Tillotson M, Maloney L, Fialkowski E. Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Other Gastrointestinal Pathology in the Cystic Fibrosis Patient. *The Surgical clinics of North America*. 2022; 102(5): 873–882. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.07.016>.
14. Mazur OH, Rubina OS, Bertsun KT, Homon RO, Slipchuk KI. Osoblyvosti mukovistsydozu u novonarodzenykh na prykladi klinichnoho vypadku [Features of cystic fibrosis in newborns on the example of a clinical case]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 2022; 12(3(45)): 89–93. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.14>.
15. Niemkovych VV, Huk OIu, Korolenko HS, Riznyk AV. Literaturnyi ohliad ta morfolohichni osoblyvosti mukovystsydozu na prykladi klinichnoho vypadku [Literature review and morphological features of cystic fibrosis on the example of a clinical case]. *Novyiny i perspektivy medychnoyi nauky: Materialy XXI naukovoï konferentsii studentiv ta molodykh uchenykh – Materials of the XXI scientific conference of students and young scientists*. 2021. Dnipro, Ukraine (in Ukrainian).
16. Kasper VL, Assis DN. Pathophysiology of cystic fibrosis liver disease. *Pediatric Pulmonology*. 2024; 59: 98–106. <https://doi.org/10.1002/ppul.26869>
17. Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2021; 26: 100276. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100276>.
18. Kfoury CFDA, Romania MCFN, Julião RJM, et al. Colonic phytobezoar. *Journal of Coloproctology* (Rio de Janeiro). 2018; 38: 246–249. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.02.002>.
19. Ying CL, Zha J, Liu W. Small Bowel Obstruction by Phytobezoar. *Digestive Diseases and Sciences*. 2024; 70: 1–4. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08763-5>.
20. Kosmidis CS, Mystakidou CM, Varsamis N, Koulouris C, Sevva C, Papadopoulou K, Mantalovas S. Phytobezoar-Induced Mechanical Ileus and Incipient Intussusception: A Case Report. *Medicina*. 2023; 59(7): 1227. <https://doi.org/10.3390/medicina59071227>.
21. Aydin I, Sengul I, Sengul D. Phytobezoar: an unusual condition leading to small bowel obstruction. *Cureus*. 2022; 14(4): e23885 <https://doi.org/10.7759/cureus.23885>.
22. Vilela JC, Leal ACC, Laia MG, et al. Abdome Agudo Obstrutivo: Relato de Fitobezoar Causado por Damasco. *Journal of Coloproctology*. 2021; 41(S 01): A439. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742024>.
23. Padilha de Toledo A, Hurtado Rodrigues F, Rocha Rodrigues M, et al. Diospyrobezoar as a cause of small bowel obstruction. *Case reports in gastroenterology*. 2012; 6(3): 596–603. <https://doi.org/10.1159/000343161>.
24. Dubkovska MV, Khimenko TM, Kochkariov OV, Fedorenko OV. Bezoar in the practice of general practitioner and pediatrician: clinical case – Rapunzel syndrome. *Odesa Medical Journal*. 2021; (5): 65–70. (In Ukrainian). [http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ\\_2021.05/m215\\_65.pdf](http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2021.05/m215_65.pdf).
25. Kravets O, Svistunov O, Moskalenko R. A rare case of Meckel's diverticulum strangulation complicated by small intestine obstruction (clinical case). *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024; 12(2): 457–465. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):457-465](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):457-465).
26. Taha Y, Salman K, Alrayyes F, Alrayyes S. An unusual case of phytobezoar-induced small bowel obstruction. *Journal of Surgical Case Reports*. 2019; (11): 296. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz296>.
27. Mejri A, Trigui E. Phytobezoar: A train can hide another. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021; 81: 105814. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105814>.
28. Jain SA, Agarwal L, Khyalia A, Chandolia P, Kaknale H. Pharmacobezoar – a rare case presented as gastric outlet obstruction. *Journal of Surgical Case Reports*. 2018; (5): 116. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjy116>.
29. Ben-Porat T, Dagan SS, Goldenshluger A, Yuval JB, Elazary R. Gastrointestinal phytobezoar following bariatric surgery: systematic review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016; 12(9): 1747–1754. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.09.003>.
30. Drevin G, Malbranque S, Jousset N, et al. Pharmacobezoar-Related Fatalities: A Case Report and a Review of the Literature. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2022; 46(1): 10–1097. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000001150>.
31. Kumar N, Huda F, Gupta R, Payal YS, Kumar U, Mallik D. Rapunzel syndrome in adult with mysterious presentation: a rare case report with literature review. *Tropical Doctor*. 2019; 49(2): 133–135. <https://doi.org/10.1177/0049475519826477>.

32. Basílio F, Dinis-Oliveira RJ. Clinical and forensic aspects of pharmacobezoars. *Current Drug Research Reviews Formerly: Current Drug Abuse Reviews*. 2020; 12(2): 118–130.
33. Zello A, Kirschner D. Diagnosis of a rare pediatric case of small-bowel obstruction secondary to a phytobezoar in a Meckel's diverticulum aided by point-of-care ultrasound. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2023; 25(3): 244–247. <https://doi.org/10.1007/s43678-023-00463-9>.

*Надійшла до редакції 21.01.2025 р.*

*Прийнята до друку 26.06.2025 р.*

*Електронна адреса для листування [lundqist747@gmail.com](mailto:lundqist747@gmail.com)*

UDC 615.31:[547.233.2'262+547.1'133'461.4-38]:615.4

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-3-14>

*L. I. Kucherenko* <https://orcid.org/0000-0003-2229-0232>

*V. G. Slobodanyk* <https://orcid.org/0009-0001-5614-8800>

*O. V. Khromylova* <https://orcid.org/0000-0002-5274-9676>

*B. S. Burlaka* <https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>

*I. V. Bushueva* <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>

*L. E. Sarzhevska* <https://orcid.org/0000-0001-8705-7998>

## ON THE POSSIBILITY OF COMBINING DIMETHYLAMINOETHANOL WITH SODIUM SUCCINATE IN A SINGLE DOSAGE FORM

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

UDC 615.31:[547.233.2'262+547.1'133'461.4-38]:615.4

**L. I. Kucherenko, V. G. Slobodanyk, O. V. Khromylova, B. S. Burlaka, I. V. Bushueva, L. E. Sarzhevska**

### ON THE POSSIBILITY OF COMBINING DIMETHYLAMINOETHANOL WITH SODIUM SUCCINATE IN A SINGLE DOSAGE FORM

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

**Introduction.** In recent times, cognitive impairments have spread significantly due to many factors, in particular, due to the beginning of full-scale armed aggression by the Russian Federation. The creation of new effective and safe combined medicines with dimethylaminoethanol and sodium succinate is a crucial task of modern medicine and pharmacy. For co-use of dimethylaminoethanol and sodium succinate, it is necessary to study their physicochemical properties.

**Purpose of the work** is to study the possibility of combining dimethylaminoethanol with sodium succinate in one dosage form.

**Materials and methods.** The object of study is dimethylaminoethanol and sodium succinate. The crystallographic properties of the substances were studied according to the SPhU using optical crystallography and photomicrography using a Ulab XY-B2T LED microscope (China). Thermogravimetric analysis was carried out on derivatograph: "ShimadzuDTG-60" derivatograph (Japan) with a platinum-platinum rhodium thermocouple while heating the samples in aluminum crucibles (temperature regime from 17 to 200°C).

**Results.** The study of the crystallographic properties of dimethylaminoethanol and sodium succinate made it possible to predict the possibility of their combination in one dosage form. Thanks to the further study of the physical and chemical properties of dimethylaminoethanol and sodium succinate using thermogravimetric analysis, it was found that they are thermally stable compounds. According to the results of the obtained derivatograph data, production of the dosage form should take place at a temperature not higher than 105°C.

**Conclusions.** According to the crystallography and derivatograph study of dimethylaminoethanol and sodium succinate substance and the mixture of dimethylaminoethanol-sodium succinate, it should be noted that the mixture of dimethylaminoethanol and sodium succinate is a mixture of active substances that do not interact with each other and can be in the same dosage form in the form of tablets obtained by the direct compression, or sachets.

**Keywords:** dimethylaminoethanol, sodium succinate, crystallography, derivatograph, dosage form.

УДК 615.31:[547.233.2'262+547.1'133'461.4-38]:615.4

**Л. І. Кучеренко, В. Г. Слободяник, О. В. Хромільова, Б. С. Бурлака, І. В. Бушуєва, Л. Е. Саржевська**

### ЩОДО МОЖЛИВОСТІ ПОЄДНАННЯ В ОДНІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ ДИМЕТИЛАМІНОЕТАНОЛУ З НАТРІЄМ СУКЦИНАТОМ

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

У сучасних умовах значного поширення порушень когнітивних функцій, зокрема через початок повномасштабної збройної агресії РФ, актуальним є створення ефективного та безпечного комбінованого лікарського засобу. Мета дослідження полягала у визначенні можливості поєднання диметиламіноетанолу та натрію сукцинату в одній лікарській формі. Об'єктами дослідження стали ці дві субстанції, а методами – оптична кристалографія і мікрофотографування та термогравіметричний аналіз. Встановлено, що диметиламіноетанол і натрій сукцинат є термічно стабільними у відповідних температурних діапазонах. Дослідження показали, що ці речовини не утворюють стійкого комплексу та можуть бути сумісними в одній лікарській формі у вигляді таблеток, одержаних методом прямого пресування, або саше.

**Ключові слова:** диметиламіноетанол, натрій сукцинат, кристалографія, дериватографія, лікарська форма.

© L. I. Kucherenko, V. G. Slobodanyk et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





## Introduction

The problems of disorders of cognitive functions have always been given great importance, but interest in the problem of cognitive disorders has recently increased significantly. The relevance of this issue is due to the discovery of pathogenetic mechanisms of impaired cognitive functions and the increase in the percentage of older people among the population [1; 2]. However, in Ukraine, this problem has a more significant impact due to the full-scale armed aggression of the Russian Federation. According to the results of the study, it was found that 63.7% of Ukrainians have medium and high levels of stress, and 65.9% of Ukrainians consider the war to be a traumatic experience that leads to impairment of cognitive abilities [3]. Mobilization of all possible means to ensure high combat capability of servicemen is also an urgent problem today. This requires a high level of provision of the personnel of the Armed Forces of Ukraine with the widest possible range of medical and preventive means [4].

Despite constant efforts to optimize the treatment of cognitive impairments, this problem is urgent, due to the fact that the pharmaceutical market mainly presents stress-protective and anxiolytic drugs, which have a number of side effects and relative toxicity. Therefore, the development of new highly effective and safe medicines is an important issue. It is expedient to create a new combined medicine, which, in addition to the main active substance, contains an antioxidant, which leads to potentiation of the pharmacological effect, dose reduction, and reduction of side effects of the main active substance, and in some cases to their avoidance [5].

The broad-spectrum antioxidant thiotriazoline, which has high activity and practically does not cause side effects, is important in this regard. Thiotriazoline has antioxidant, anti-ischemic, membrane-stabilizing, anti-arrhythmic, anti-inflammatory, antiviral and stimulating cell regeneration activity [6]. However, the antioxidant dimethylaminoethanol in combination with sodium succinate is also interesting for study.

Dimethylaminoethanol is a precursor to choline, which is needed for the synthesis of acetylcholine, a neurotransmitter involved in the transmission of signals from nerve cells [7]. Dimethylaminoethanol is also interesting because it has antioxidant properties, which in turn helps to protect the brain from oxidative stress. The role of sodium succinate in the energy metabolism of cells has been studied, but its effect on cognitive functions is not as widely studied, however, this substance is associated with processes that contribute to increased energy production in cells. This can potentially be beneficial for cognitive abilities [8; 9].

For co-use of dimethylaminoethanol and sodium succinate, it is necessary to study their physicochemical properties, thanks to which it will be possible to solve the question of the conditions under which they do not form a stable complex to create a dosage form. The following study methods were chosen: crystallography to study the properties of powders and thermogravimetric analysis to determine the thermal properties of substances [10–12].

**Purpose of work** – study on the possibility of combining dimethylaminoethanol with sodium succinate in one dosage form.

## Materials and methods

The substances of dimethylaminoethanol (producer – USA), sodium succinate (Anhui Xingzhou Medicine Food Co., Ltd, China), dimethylaminoethanol-sodium succinate mixture prepared at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University were used as objects of the study. The crystallographic properties of the substances were investigated using optical crystallography and photomicrography using a Ulab XY-B2T LED microscope (China). Thermographic analysis was carried out using the Shimadzu DTG-60 (Japan) derivatograph with a platinum-platinum rhodium thermocouple when samples were heated in aluminum crucibles (from 17 °C to 200 °C).  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was used as a reference substance. The heating rate was 10 °C per minute. The weight of the studied samples was from 14.21 mg to 35.72 mg. The derivatograph graphically recorded the received data in the form of T, DTA, TGA curves. The T curve on the derivatogram reflects the change in temperature, and the TGA curve shows the change in the mass of the sample during the study period. The DTA curve demonstrates the differentiation of thermal effects, contains information about endothermic and exothermic maxima, and can be used for qualitative assessment of the derivatogram [13].

## Results

The crystallographic studies of dimethylaminoethanol and sodium succinate substance and a mixture of dimethylaminoethanol-sodium succinate in a 1:1 ratio were carried out to determine the shape and size of powder particles. The study on the shape and size of particles was carried out using the Inter Video WinDVR computer program. The study results are shown in figures 1, 2, 3.

According to crystallographic data, it was established that dimethylaminoethanol is a white polydisperse crystalline powder with an average particle size of 50  $\mu$ m. The shape of the crystals is isodiametric, in the form of lamellar polyhedra and their fragments.

The study of the crystallographic properties of the sodium succinate substance powder showed that it is a white polydisperse crystalline powder. Crystals of anisodiametric form in the form of small and large elongated prisms and their fragments with an average size of 65  $\mu$ m.

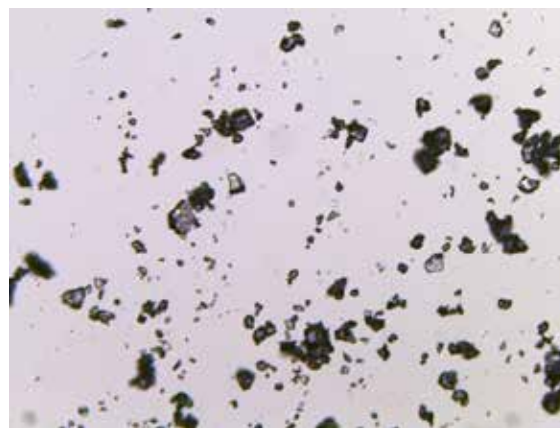


Fig. 1. Photomicrography of dimethylaminoethanol substance powder (magnification  $\times 400$ )



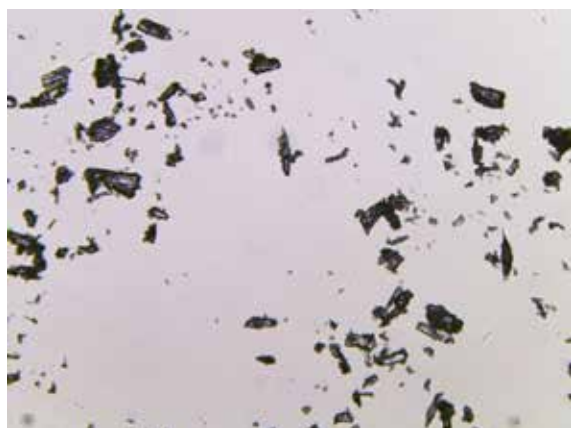


Fig. 2. Photomicrograph of sodium succinate substance powder (magnification ×400)

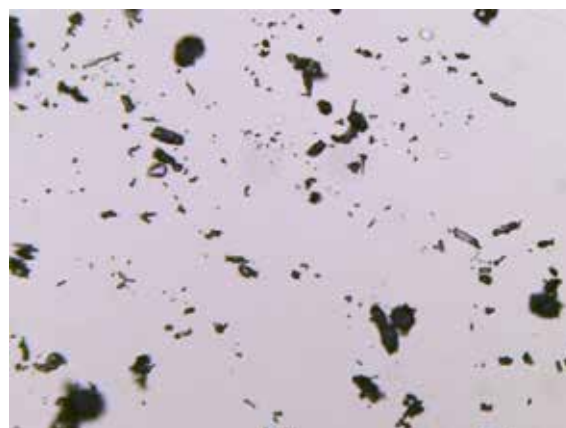


Fig. 3. Photomicrograph of sodium succinate and dimethylaminoethanol mixture substance powder (magnification ×400)

The study of the crystallographic properties of dimethylaminoethanol and sodium succinate substances mixture made it possible to predict the possibility of obtaining tablets by the method of direct compression or sachets.

Thermogravimetric studies of dimethylaminoethanol, sodium succinate and their mixture (1:1) were also carried out. The results are shown in figures 4, 5, 6.

According to the given data (Fig. 4), the active substance dimethylaminoethanol is a thermally stable compound in the temperature range from 17°C to 113 °C. At the 4th minute of the experiment at a temperature of 56.24 °C, the weight of the test sample decreased by 1.62% (2.23 mg), after which an increase in the endothermic effect and a gradual decrease in the weight of the sample were observed. At the 9th minute of the experiment: the mass loss at a temperature of 113.2 °C was 5.98% (0.85 mg). At the 18th

minute of the experiment: at a temperature of 202.16 °C, the mass of the sample decreased by 6.62% (0.94 mg), and at the end of the experiment, at a temperature of 250.25 °C, the mass of the sample changed by 7.6% (1.08 mg).

Thermogravimetric study of sodium succinate (Fig. 5) showed that this sample is a relatively thermally stable compound in the temperature range from 20 °C to 142 °C. The mass of the studied sample was unchanged until the twelfth minute of the experiment at a temperature of 142.18 °C. At 18 minutes, a gradual decrease in mass began and the loss was 8.12% (2.9 mg). Later the dynamics of sample mass reduction increased rapidly and at the 23rd minute of the experiment, the mass loss was 90.76% (32.42 mg).

The derivatogram of the mixture of dimethylaminoethanol and sodium succinate (Fig. 6) demonstrates the similar nature of the thermal effects of individual

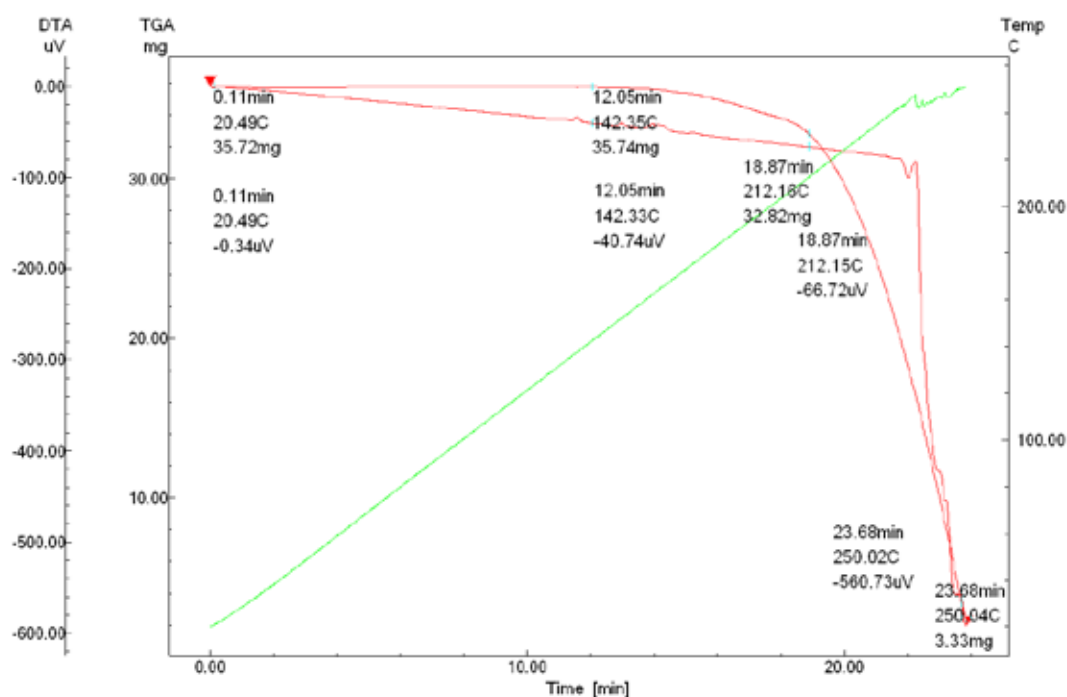


Fig. 4. Derivatogram of dimethylaminoethanol

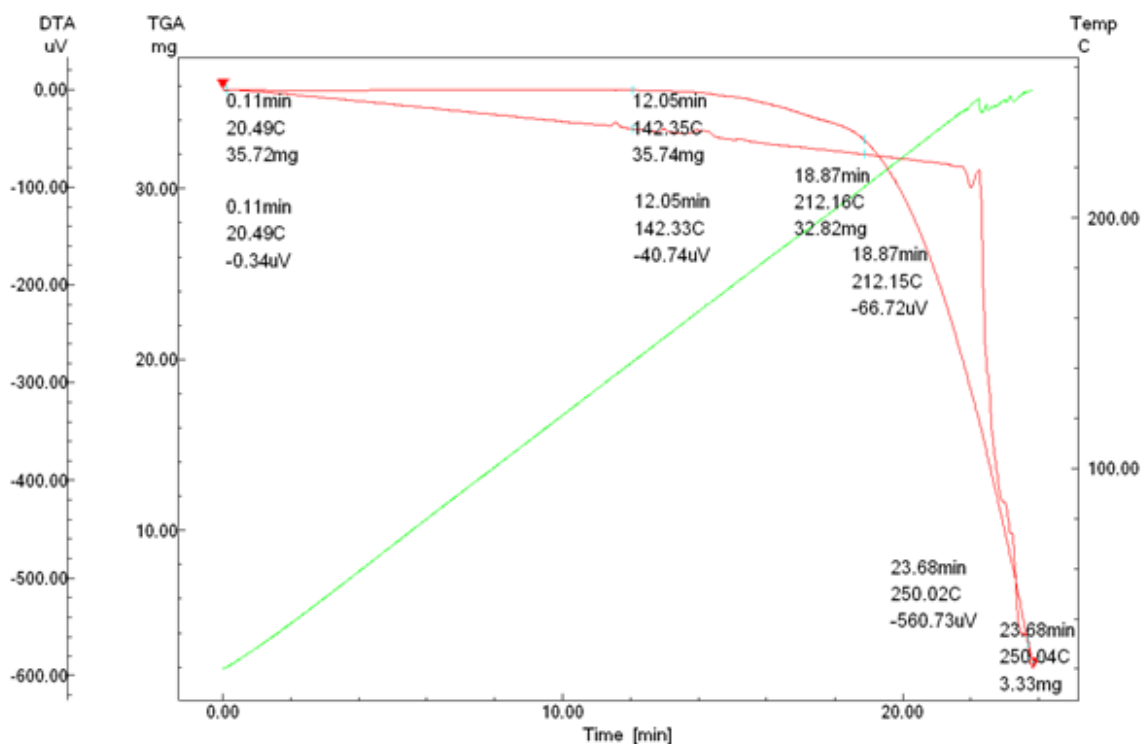


Fig. 5. Derivatogram of sodium succinate

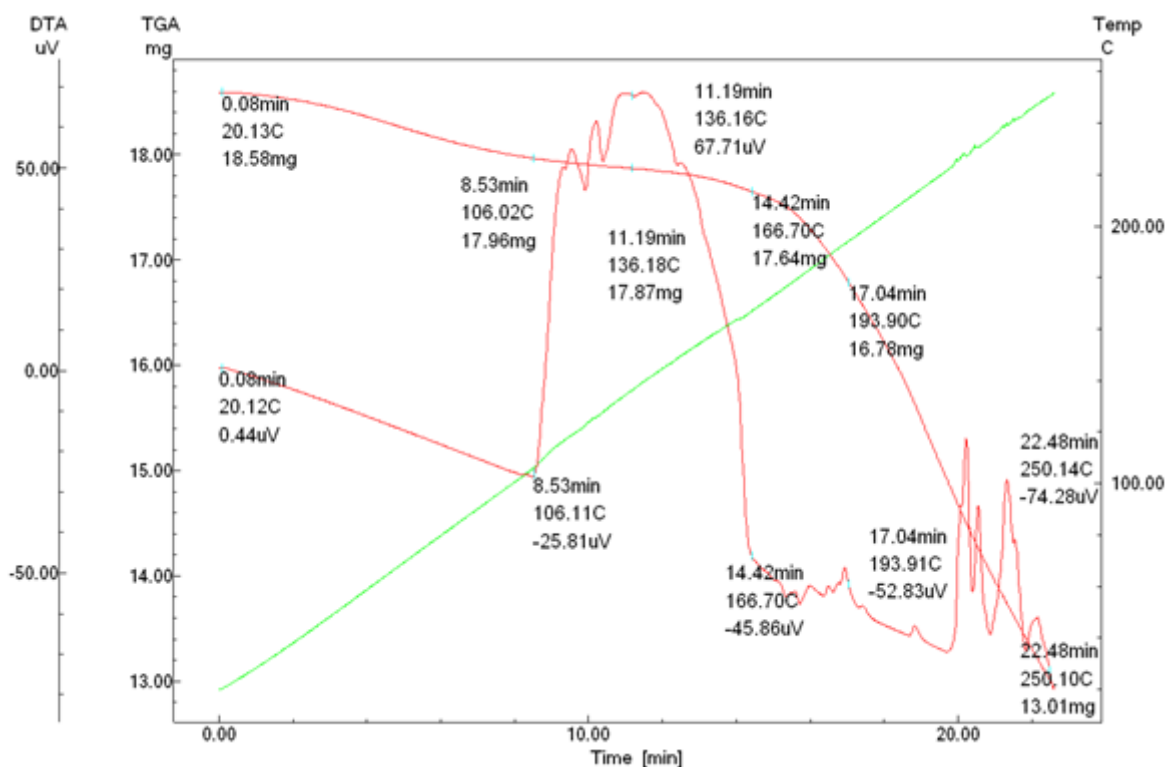


Fig. 6. Derivatogram of sodium succinate and dimethylaminoethanol mixture

ingredients of the mixture, which indicates the absence of interaction between the components. At the 8th minute of the experiment at a temperature of 8.53 °C, the mass change was 3.34% (0.62 mg). At the 11th minute of the experiment at a temperature of 136.18 °C, the mass change was 3.88% (0.72 mg). At the 14th minute of the

experiment at a temperature of 166.7 °C, the mass loss was 4.9% (0.91 mg), and already at the end of the experiment at a temperature of 250.10 °C, the change in the mass of the sample was 29.98% (5.57 mg). Thus, according to the thermogravimetric study results, it was found that when heating a mixture of dimethylaminoethanol with sodium

succinate to 105 °C, the substances remain in the form of powders, and with further heating, the mass of the sample decreases. The obtained data indicate that it is possible to combine dimethylaminoethanol and sodium succinate in one dosage form in the form of sachets or tablets, and in the technological process, operations can be carried out at a temperature of up to 105 °C.

### Discussion

The modern range of stress-protective, anxiolytic and nootropic drugs does not always meet all the requirements of doctors. This is mainly due to a number of side effects and relative toxicity [14; 15]. In modern medical practice, combined medicines are used, which include the main active substance and antioxidants, which leads to potentiation of the pharmacological effect, dose reduction, and reduction of side effects, and in some cases to their prevention. This necessitates the creation of new highly effective and low-toxic combined medicines that contain an active substance and an antioxidant. Succinate is associated with processes that contribute to increased energy production in cells. This property can be useful for cognitive functions [16].

The results of crystallographic studies of substances confirm that a mixture of dimethylaminoethanol and sodium succinate in a ratio of 1:1 can be combined in one solid dosage form.

According to the data of thermogravimetric studies, it was possible to determine the temperature (up to 105°C), up to which it is expedient to perform technological operations related to the manufacture of a dosage form containing a mixture of dimethylaminoethanol-sodium succinate (1:1).

### Conclusions

1. Study of physico-chemical indicators of dimethylaminoethanol and sodium succinate substances by crystallography allowed us to predict the possibility of obtaining tablets by direct compression or sachets.

2. It was found that the mixture of dimethylaminoethanol and sodium succinate (1:1) is a mixture of active substances that do not interact with each other, which makes it possible to combine them in one dosage form.

3. After analyzing the derivatograph data of dimethylaminoethanol and sodium succinate substance, mixture of dimethylaminoethanol-sodium succinate (1:1), it was established that in the technological process of manufacturing dosage forms it is advisable to carry out technological operations at a temperature of up to 105 °C.

**Prospects for further studies** – creation of a new combined dosage form that will exhibit nootropic properties and is planned for use in sleep disorders after stress, treatment of chronic fatigue syndrome, and combined therapy to increase the effectiveness of antidepressants.

### BIBLIOGRAPHY

1. Skok MV. Kholinerhichni mekhanizmy rozvytku neurozapalennia i neurodegeneratsii: Stenohrama dopovidi na zasiadanni Prezydii NAN Ukrainy 7 veresnia 2022 roku [Cholinergic mechanisms of neuroinflammation and neurodegeneration development: Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine on September 7, 2022.]. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2022; (11): 17–22. <https://doi.org/10.15407/visn2022.11.017> (in Ukrainian).
2. Bohdan T. Osoblyvosti piznavalnykh protsesiv u liudei pokhyloho viku [Features of cognitive processes in the elderly]. *Scientific Bulletin of the Uzhhorod National University. Series: Psychology.* 2021; (4): 33–36. <https://doi.org/10.32782/psy-visnyk/2021.4.6> (in Ukrainian).
3. Predko VV, Somova OO. Vplyv viiny na zminu rivnia stresu ta stratehii zberezhenia zhyttiistiikosti ukrainsiv [The influence of the war on the stress level and the strategies for preserving the hardiness of Ukrainians]. *Scientific notes of Taurida National V.I. Vernadsky University. Series: Psychology.* 2022; 33(4): 89–98. <https://doi.org/10.32782/2709-3093/2022.4/16> (in Ukrainian).
4. Shmatenko AP, Kuchmistova OF, Bushueva IV, Tarasenko VO, Kuchmistov VO, Krychkovska AM. Shliakhy optymizatsii fanhokorektsii stanu zdorovia viiskovosluzhbovtiv: rekomendatsii likariu-reabilitolohu [Approaches for optimisation of pelotherapy of servicemen: recommendations for physiatrists]. *Ukrainian Journal of Military Medicine.* 2020; 1(2): 39–55. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.2\(1\)-039](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.2(1)-039) (in Ukrainian).
5. Franzoni F, Scarfò G, Guidotti S, Fusi J, Asomov M, Pruneti C. Oxidative Stress and Cognitive Decline: The Neuroprotective Role of Natural Antioxidants. *Front Neurosci.* 2021; (15): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.729757>.
6. Khromylova OV. Shchodo poiednannia hlytsynu ta tiotriazolinu v odnii likarskii formi [Combination of glycine and thiotriazolin in a single medicinal form]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2019; (2): 181–185. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171010> (in Ukrainian).
7. Voronina TA. Cognitive Impairment and Nootropic Drugs: Mechanism of Action and Spectrum of Effects. *Neurochem.* 2023; (17): 180–188. <https://doi.org/10.1134/S1819712423020198>.
8. Palchevska T, Lysenko Yu, Gula L, Razyk A. Zastosuvannia burshtynovoi kysloty ta natriiu suksynatu u farmatsii [Use of succinic acid and sodium succinate in pharmacy]. *The 5th International scientific and practical conference “Science, society, education: topical issues and development prospects” (April 12–14, 2020) SPC “Sci-conf.com.ua”*, Kharkiv, Ukraine. 2020; (886): 683–687. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/19673> (in Ukrainian).
9. Chernev O. Vplyv kursovoho pryznachennia suksynatu natriiu na funktsionalnyi stan ta zahalnu fizychnu pratsezdatsnist orhanizmu futbolistiv pid chas navchalno-trenuvalnykh zboriv [Influence of the course prescription of sodium succinate on functional state and general physical working ability of footballers organism during the training sessions]. *ScienceRise*. 2015; 9/3(14): 16–24. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.50256> (in Ukrainian).
10. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj A. Interactions and Incompatibilities of Pharmaceutical Excipients with Active Pharmaceutical Ingredients: A Comprehensive Review. *Journal of Excipients and Food Chemicals.* 2010; (1): 3–26. <https://doaj.org/article/95c7e5168eb040a6b66ae7f96ad5cc1f>.

11. Burlaka BS. Termohravimetrychni doslidzhennia nazalnoho zasobu z antahonistom interleikinu-1 $\beta$  (IL-1Ra) [Thermogravimetric studies of a nasal preparation with an interleukin-1 $\beta$  (IL-1Ra) antagonist]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2021; 14(1): 56–63. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226780> (in Ukrainian).
12. Burlaka BS, Belenichev IF, Gladyshev VV. Termohravimetrychni doslidzhennia novoho intranazalnoho heliu z noopeptom [Thermogravimetric investigation of a new intranasal gel with noopept]. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2021; (6): 54–61. <https://doi.org/10.32352/10.32352/0367-3057.6.19.06> (in Ukrainian).
13. The State Pharmacopeia of Ukraine. State Enterprise “Ukrainian Scientific Expert Pharmacopoeial Center of the Quality of Medicines”. 2015.1126 p.
14. Haydabrus AV, Potapenko MT, Romanenko MS. Nootropni preparaty dlia korektsii kohnityvnykh porushen cherez fokus dokazovoi medytsyny (ohliad literatury) [Nootropic drugs for correction of cognitive fuctions through the focus of evidence-based medicine (literature review)]. *Psychiatry, neurology and medical psychology*. 2021; (16): 14–22. <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2021-16-02> (in Ukrainian).
15. Ogorenko VV, Timofeev RM, Shornikov AV. Optymizatsiia nadannia psykhiatrychnoi dopomohy v suchasnykh umovakh [Psychiatric aid optimization with limited financial resources]. *Herald of Marine Medicine*. 2022; (3): 3–8. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317886> (in Ukrainian).
16. Gunina LM, Voitenko VL, Nosach EV. Pokhidni burshtynovoi kysloty: vplyv na metabolichni faktory rozvytku vtomy i pratsezdattist za umov fizychnykh navantazhen [Succinic acid derivatives: influence on the metabolic factors of the development of fatigue and working capacity under physical loads]. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.* 2021; (1): 93–99. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.01.093> (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 13.02.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування [slobodyanik363@gmail.com](mailto:slobodyanik363@gmail.com)

L. M. Mosula <https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>  
Yu. V. Olishchuk <https://orcid.org/0009-0004-4068-861X>

## SEARCH FOR COMPOUNDS WITH ANTITUMOUR ACTIVITY AMONG 5-ISATINYLIDENE-SUBSTITUTED RHODANINE DERIVATIVES WITH BENZOTHAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES

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

UDC 615.07:615.277.3:547.789

L. M. Mosula, Yu. V. Olishchuk

### SEARCH FOR COMPOUNDS WITH ANTITUMOUR ACTIVITY AMONG 5-ISATINYLIDENE-SUBSTITUTED RHODANINE DERIVATIVES WITH BENZOTHAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES

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

**Introduction.** The rhodanine scaffold is a well-known privileged heterocycle in Drug Development. Its derivatives have shown a broad spectrum of biological activity, including anticancer properties.

**The aim of the work** is assessment of the antitumour potential of 5-isatinylidene derivatives of *N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2*H*)-yl)acetamide according to the prediction criteria via the online service.

**Materials and methods.** The series of compounds contains 17 derivatives. *In silico* predictions of the affinity of molecules to the biotargets and determination of their structural similarity to known drugs with establishment of the ATC code was performed using web tool SuperPred 3.0.

**Results and discussion.** The potential biological activity of derivatives 4–17 was compared with the *in vitro* efficacy of the core heterocycle, previously synthesized compounds 1–3 and the known effect of the drug Sutent (Pfizer Inc., USA). We determined the important role of 5-isatinylidene moiety on the increase of the probable antitumour activity in comparison to the unsubstituted core heterocycle. We established the group structural similarity to antitumour agents. The commonly predicted targets are Cathepsin D, Nuclear factor NF- $\kappa$ B p105 subunit i Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1 with binding probabilities in the range of 85.32–99.76% (Model accuracy >90%).

**Conclusions.** The highest probability of structural similarity to antineoplastic drugs is predicted for the compound 4 (33.43%), and compound 5 is considered a potential multi-hitter. The most prospective for Drug Development are compounds 4, 6, 11 with potential activity 97.04%, 97.87% and 99.76%, respectively to targets CDK5, NF- $\kappa$ B p105, Cath-D (Model accuracy 93.0–98.95%). For hit compounds affinity for common targets is predicted to be higher than for previously studied compounds and Sutent. The prediction results confirmed the viability of further research. The obtained information could be of benefit to the design of new, effective small molecules with anticancer potential.

**Keywords:** rhodanine, benzothiazole, isatin, Drug Development, relationship ‘chemical structure – biological activity’.

УДК 615.07:615.277.3:547.789

Л. М. Мосула, Ю. В. Оліщук

### ПОШУК СПОЛУК З ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ СЕРЕД 5-ІЗАТИНІЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ РОДАНИНУ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ

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

Мета роботи – оцінка протипухлинного потенціалу 5-ізаатиніліденових *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетамідів, згідно з критеріями прогнозування за допомогою онлайн-сервісу SuperPred 3.0. Проведено порівняльний аналіз потенційної біологічної активності сполук 4–17 з *in vitro* встановленою ефективністю базового гетероциклу, раніше синтезованих сполук 1–3 та відомою дією препарату «Сутент» (Pfizer Inc., США). Спільними прогнозованими мішенями є Cathepsin D, Nuclear factor NF- $\kappa$ B p105 subunit i Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1 з високими показниками (ймовірність зв'язування 85,32–99,76% і точність моделей >90%). Сполука 5 є потенційним мультихітером, а похідні 4, 6, 11 можна вважати перспективними «хітами» для подальших досліджень. Для них прогнозується вища, ніж для раніше синтезованих сполук і препарату «Сутент», афінність до спільних мішеней.

**Ключові слова:** роданін, бензотіазол, ізаатин, розробка ліків, взаємозв'язок «хімічна структура – біологічна активність».

#### Introduction

In recent years, there has been a general decrease in the registration of new medications for treating pathologies, notably oncology. There is an urgent need for the development of new effective drugs capable of targeted

destruction of tumour cells, as traditional cancer treatments (chemotherapy or radiotherapy) have a number of significant drawbacks [1]. This contrasts with the development of technology and science that are aimed to improve the quality of human life. These challenging conditions require continuous efforts in the developing new strategies for drug discovery. One of these strategies in the use of a hybrid pharmacophore approach in the design of new drugs. Despite some difficulties caused by hybrid techniques is a practical approach to expanding the chemotherapeutic

© L. M. Mosula, Yu. V. Olishchuk, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





space of drugs [2]. During the recent decades, scientists have been paying special attention to differently substituted derivatives of 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine). The structural diversity of rhodanine derivatives has made them attractive candidates for the development of multitargeted agents [3; 4]. The antiviral [5], anti-inflammatory [6] and antitumour [3; 7] effects of rhodanine derivatives were investigated. New hybrid molecules have been developed thanks to the ability to introduce substituents at positions 3 and 5 of the rhodanine scaffold. In our previous work [8], we have proven the prospects of combining the pharmacophores rhodanine and benzothiazole in one molecule and the viability of introducing an isatinyldene moiety at position 5 of the rhodanine scaffold. In the process of searching for the biologically active compounds and the subsequent drug development on their basis, an urgent need to test the properties of a large number of compounds arises. Experimental assessment of the pharmacological potential of such a sample is extremely resource- and time-consuming, which is why, on the initial stages of drug development, scientists prefer computer methods for the prediction of biological activity of the drug candidates [9]. The use of modern chemoinformatics tools in drug development significantly speeds up this process and cheapens it by screening out non-perspective molecules before the start of their synthesis.

On this basis, we decided to predict the possibility of binding the derivatives of the series to various therapeutic targets on the basis of their structural similarity with known drugs. This allows us to open up new possibilities for already synthesized compounds and to thoroughly study previously unknown derivatives.

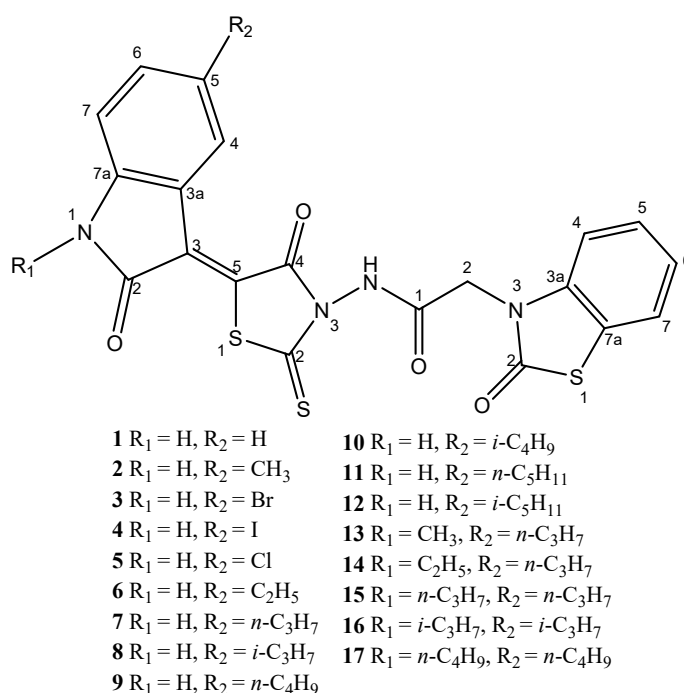
**The aim of the work** is assessment of the antitumour potential of 5-isatinyldene derivatives of *N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl)

acetamide according to the prediction criteria via the online service.

### Materials and methods

The studied series of compounds contains 17 derivatives (Figure 1).

The core heterocycle, according to the SwissADME criteria (<http://www.swissadme.ch/>), is a lead compound suitable for structural optimization, since its molecular weight is less than 350 g/mol, the number rotatable bonds is less than 7, and Log  $P_{ow}$  according to the XLOGP3 method is less than 3.5 [10]. The chemical composition and structure of the core heterocycle and some of its 5-isatinyldene derivatives (compounds 1–3) were determined by means of elemental analysis and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. The synthesized compounds demonstrated *in vitro* moderate antitumour activity. The activity of compounds at a single concentration of  $10^{-5}$  M against 57 cancer cell lines was evaluated. It is noteworthy that there was observed selective influence of compounds on some cancer cell lines. Among them, the most active were the core heterocycle and compound 2. The core heterocycle was highly active on the following cell lines: Renal Cancer RXF 393 (-3.57%), Melanoma SK-MEL-2 (5.64%) and UACC-257 (-0.04%). Compound 2 was active on Renal Cancer cell line ACHN (91.91%) [8]. When selecting compounds for virtual biological activity studies, we were guided by the SwissADME prediction of their ADME properties, as described in our previous work [10]. In the modelling of new derivatives of core heterocycle, by analogy with the previously synthesized active compounds 1–3, we introduced halogens or alkyl substituents into the isatinyldene moiety of the molecules. Position 1 of the isatinyldene moiety was left unsubstituted or linear and branched alkyl radicals were introduced into it ( $R_1$ ), and



**Fig. 1.** 5-Isatinyldene derivatives of *N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl)acetamide

the same radicals were introduced into position 5 or they were replaced with a halogen (Br, I, Cl) ( $R_2$ ).

For a comprehensive assessment of the potential biological activity of compounds, we used the capabilities of the web resource SuperPred 3.0 (<http://www.swissadme.ch/>). This method of prediction has been refined and redesigned compared to SuperPred 1.0 and SuperPred 2.0 and is now based on machine learning models using logistic regressions and 2028 Morgan fingerprints rather than on the overall structural similarity. For the identification of a target the ChEMBL database version 29 is used [11]. The probability of the ligands binding to targets of 'Homo sapiens' is predicted with high reliability [9]. Furthermore, it is possible to predict ATC codes according to the World Health Organization (WHO) classification for the inputted molecules that is based on the structural similarity of some parts of new molecule with the finished medicinal product (FMP) with up to 80.5% accuracy, unlike previous versions [12]. A compound is considered to be a potential multi-hitter if it is predicted to have a high probability of binding to a biotarget (>80%). The web tool calculates with high precision all quantitative indicators. The criteria for predicting biological activity are: Structure similarity (*not general, but the presence of small parts of structure*) of input molecule with a FMP belonging to a certain ATC code, which is determined using a linear logistic regression model, Therapeutic targets (*predicted for compound*), Probability (*percentage of possibility that the input molecule binds with the specific target*) and Model accuracy (*total accuracy of the corresponding model in %, which displays a 10-fold cross-validation score of the respective logistic regression model*) [11]. This help in the selection of the most promising compounds for the further study of their biological activity *in vitro*, *in vivo*.

In this work, we discuss the potential of new hybrid structures (compounds 4–17) and predict the possible biological actions of previously synthesized compounds.

### Results and discussion

We have studied the structural similarity of 5-isatinylidene derivatives of core heterocycle to known FMPs and their ability to bind to biomolecular targets. Based on the similarity of individual functional groups or small fragments of molecule to the structure of the known drug, the compounds were assigned to certain ATC classes. SuperPred 3.0 found structural similarities between the input compounds and various drugs (Stepronin, Erdosteine (R05CB – Mucolytics), Parecoxib (M01AH – Coxibs), Meloxicam (M01AC – Oxicams, antiinflammatory and antirheumatic drugs), Dimazole (D01AE – Antifungals for topical use), Glycobiarsol (P01AR – Arsenic compounds, for amoebiasis and other protozoal diseases), etc.), including antineoplastic FMPs (Sutent, Nintedanib, Afatinib, Dacomitinib, Cediranib, Masitinib (L01XE – Protein kinase inhibitors), Teriflunomide, Gusperimus (L04AA – Selective immunosuppressants), etc). Some derivatives of the series are similar to Anxiolytics (benzodiazepine derivatives N05BA), Anticholinergic (tertiary amines N04AA), Hypnotics and sedatives (benzodiazepine derivatives N05CD, other N05CM), Nervous system drugs (Antiepileptics – succinimide derivatives (N03AD) and

carboxamide derivatives (N03AF), Opioid analgesics – diphenylpropylamine derivatives (N02AC)). The majority of the derivatives, except for compounds 13–15 and 17, are structurally similar to respiratory system drugs: R05CB (Mucolytics), R03DC (Leukotriene receptor antagonists for obstructive airway diseases). Certain derivatives (compounds 9, 13–15, 17) are structurally similar to Cardiovascular system drugs: C09CA (Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain), C09AA (ACE inhibitors, plain). Other compounds have structural similarity to the FMPs that are assigned ATC codes (A06AB, A04AA, A08AA – Alimentary tract and metabolism drugs; B01AF, B01AC – Blood and blood forming organ drugs; D01AE – Dermatologicals, G04BE – Genito urinary system and sex hormones, H03BA – Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins, M01AB, M01AC, M01AE, M01AH, M02AA, M03BA, M04AB – Musculo-skeletal system drugs). With the introduction of the isatinylidene moiety of the isopropyl radical at position 5, a structural similarity to the FMPs assigned to code S01XA (Other ophthalmologicals) appears with a high probability (predicted similarity compound 8 to such FMP is 38.10%). With the increase in the number of Carbons in the branched alkyl radicals, the percentage of similarity gradually decreases (compound 10 with  $R_2=5-i-C_4H_9$  has 1.59%) until its full disappearance (compound 12 with  $R_2=5-i-C_5H_{11}$  has 0,00%). If at position 1 of isatinylidene moiety an isopropyl radical is additionally introduced, the similarity to Ophthalmic preparations will increase even more – compound 16 is predicted to have 42.93% similarity. Overall, the introduction of an isatinylidene moiety at the position 5 of the core heterocycle had a positive effect on increasing the structural similarity of the compounds to known drugs. The structure of the substituents and their position in the isatinylidene moiety play an important role. The derivatives of the series shown a group structural similarity to the Antineoplastic and immunomodulating agents assigned the code L01XE. In addition, for compounds 9, 11 and 17, similarity to the antineoplastic drugs with the code L04AA is predicted. The highest probability of structural similarity to antineoplastic agents is predicted for compound 4 and is estimated at 33.43%, unlike the core heterocycle with 2.64%. The other derivatives in the series are characterized by different values of predicted similarity ranging from 31.85% (compound 6) to 1.98% (compound 17). An increase in the index of similarity to the drug under the code L01XE was influenced by the introduction of substituents at position 5 of the isatinylidene moiety:  $-CH_3$  (compound 2),  $-Br$  (compound 3),  $-I$  (compound 4),  $-C_2H_5$  (compound 6),  $-n-C_3H_7$  (compound 7),  $-i-C_3H_7$  (compound 8),  $-n-C_4H_9$  (compound 9),  $-i-C_4H_9$  (compound 10),  $-n-C_5H_{11}$  (compound 11),  $-i-C_5H_{11}$  (compound 12). In contrast, the replacement of the Iodine atom in position 5 with a Chlorine atom leads to a sharp decrease in the similarity to antineoplastic drugs from 33.43% (compound 4) to 3.75% (compound 5). Negative impact on the structural similarity was caused by an additional introduction of an alkyl radical at position 1 of isatinylidene moiety (compounds 13 ( $R_1=CH_3$ ), 14 ( $R_1=C_2H_5$ ), 15 ( $R_1=n-C_3H_7$ ), 16 ( $R_1=i-C_3H_7$ ), 17 ( $R_1=n-C_4H_9$ ): from gradual decrease (7,1–2,85%) to a total loss.

As seen from the results of the virtual prediction, all the studied compounds likely have a wide range of biological activity, a high probability of their interaction with therapeutic targets is predicted with a significant prediction accuracy (near 100%). As per the list of predicted targets, 5-isatinylidene derivatives are similar to the core heterocycle, and compound 5 ( $R_2=5\text{-Cl}$ ) is a potential multi-hitter with a predominant structural similarity (74.15%) to Anxiolytics (N05BA). The most predominant are targets for cancer therapy. With the highest accuracy of the prediction models (93.03–98.59%), the highest level of binding of the compounds in the series was found for three targets: Cathepsin D (Cath-D), Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit (NF-kB1 p105) and Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1 (CDK5) (Figure 2).

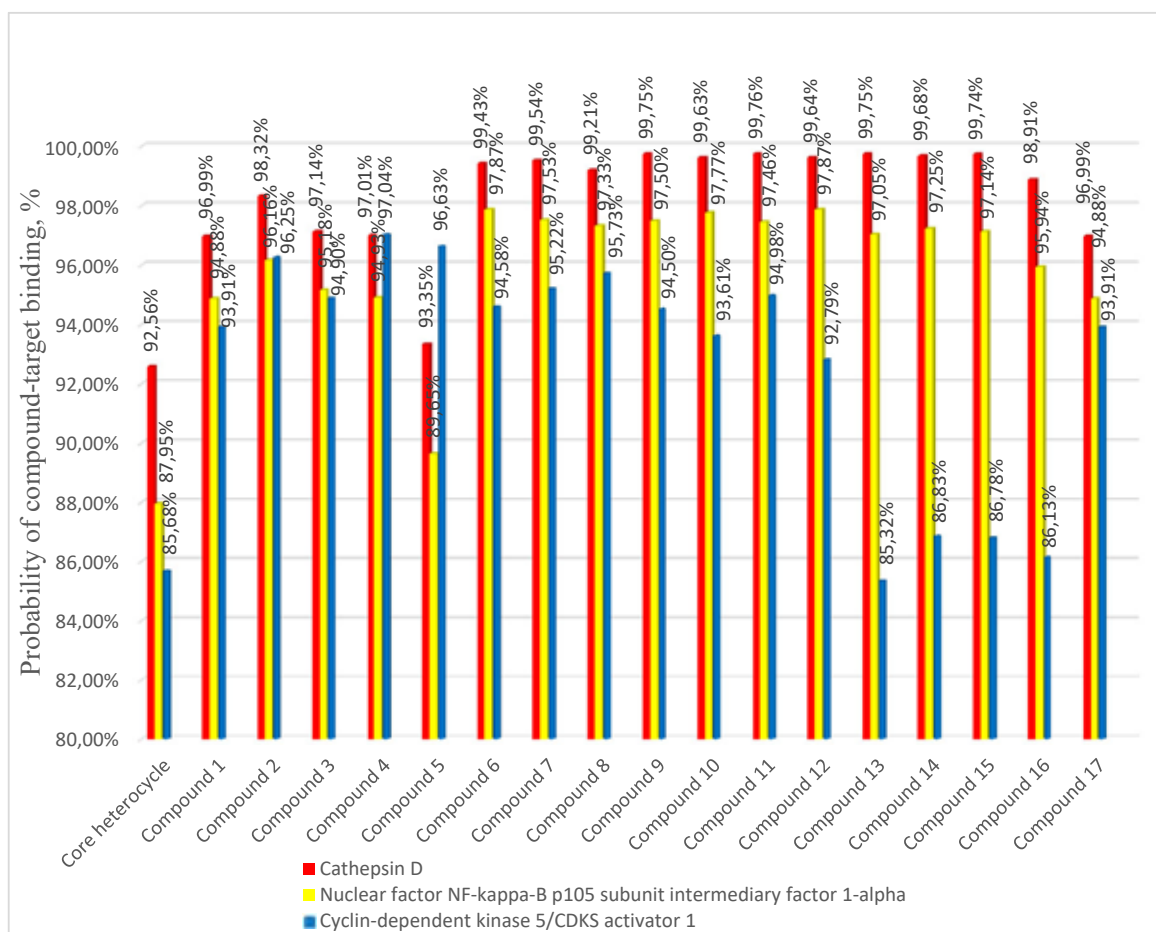
Cath-D is a high-potential target for the development of anticancer medicines. This lysosomal asparagine protease stimulates the growth of cancer cells in an autocrine manner. The development of Cath-D inhibitors capable of controlling its activity may play a key role in the death of cancer cells, breast cancer in particular [13]. For our compounds, a high probability of binding to this target is predicted in the range 93.35–99.76%, which exceeds the corresponding value for the core heterocycle (92.56%), with a prediction model accuracy of 98.95%.

NF-kB1 p105 is one of the five NF-kB subunits that participates in carcinogenesis, in some cases accelerating

the progression of cancer and in others acting as a tumour suppressor [14]. It plays an important role in the development of resistance to cancer therapy. Latest clinical trials prove the effectiveness of using NF-kB inhibitors in the treatment of oncological diseases [15]. Compound 6 is characterized by the highest predicted affinity for this target (97.87%), and compound 5 by the lowest (89.65%), which is still exceeding the value for the base compound (87.95%). Other derivatives of the series also showed a high probability for affinity to this target ( $\geq 94.88\%$ ). The accuracy of the prediction model is high and amounts to 96.09%.

CDK5 is a member of the cyclin-dependent kinase (CDKs) family. This kinase is a serine/threonine kinase found mainly in nerves. Previously, it was studied as a target for neurological disorders, but recently its importance in the treatment of various types of cancer has been established [16]. Experimentally proven that inhibition or knockdown of CDK5 plays an anti-cancer role through various mechanisms, and can synergize the killing effect of chemotherapeutic drugs [17]. The probability of inhibition on this target by the derivatives of the series fluctuates from 85.32% (compound 13) to 97.04% (compound 4) with a sufficiently high accuracy of the prediction model (93.03%).

With the accuracy of the prediction models over 90%, the compounds with the highest affinity for the common



**Fig. 2. The highest probability of binding of the core heterocycle and compounds 1–17 with targets for cancer therapy (in %)**

predicted targets are 11 (99.76% to Cath-D), 6 (97.87% to NF-kB1 p105), 4 (97.04% to CDK5).

In addition, the selective affinity of derivatives for biotargets of targeted therapy is predicted with high probability (over 90.00%) (Table 1).

Sufficient selective efficacy (probability over 80.00%) of the compounds in this series is also predicted for other targeted therapy targets: Adenosine A3 receptor (*Hepatocellular carcinoma, Solid tumour/cancer*), Muscarinic acetylcholine receptor M5 (*Solid tumour/cancer*), Platelet-derived growth factor receptor alpha (*Acute myelogenous leukaemia, Acute myeloid leukaemia, Breast cancer, Colon cancer, Colorectal cancer, Gastric adenocarcinoma, Gastrointestinal cancer, Gastrointestinal stromal tumour, Glioblastoma multiforme, Lung cancer, Mast cell leukaemia, Multiple myeloma, Non-small-cell lung cancer, Pancreatic cancer, Prostate cancer, Recurrent glioblastoma, Soft tissue sarcoma, Solid tumour/cancer*), Sphingosine 1-phosphate receptor Edg-3 (*Brain cancer*), DNA topoisomerase II alpha (*Solid tumour/cancer*), DNA topoisomerase I (*Acute lymphoblastic leukaemia, Bladder cancer, Breast cancer, Colorectal cancer, Esophageal cancer, Gastric adenocarcinoma, Glioblastoma multiforme, Lung cancer, Lymphoma, Metastatic colorectal cancer, Ovarian cancer, Renal cell carcinoma, Small-cell lung cancer, Solid tumour/cancer*), Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1 (*Acute lymphoblastic leukaemia, Breast cancer, Haematological malignancy, Mantle cell lymphoma, Nasopharyngeal carcinoma, Non-small-cell lung cancer, Solid tumour/cancer*), Casein kinase II alpha/beta (*Cholangiocarcinoma, Solid tumour/cancer*), Maternal embryonic leucine zipper kinase (*Acute lymphoblastic leukaemia, Acute myeloid leukaemia, Breast cancer, Chronic lymphocytic leukaemia, Myeloproliferative neoplasm*), Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1 (*Nasopharyngeal carcinoma, Non-small-cell lung cancer*), Glutathione S-transferase Pi (*Solid tumour/cancer*), Cytochrome P450 3A4 (*Solid tumour/cancer*), Histone deacetylase 4 (*Advanced stage follicular lymphoma, Solid tumour/cancer*), Protein Mdm4 (*Acute myeloid leukaemia, Haematological malignancy, Solid tumour/cancer*), P-glycoprotein 1 (*Acute myeloid leukaemia, Non-small-cell lung cancer, Ovarian cancer, Solid tumour/cancer*). Importantly, the *in vitro* data for compounds 1–3 are consistent with their predicted results.

We have carried out a comparative analysis of the potential biological activity of new compounds 4–17 with determined *in vitro* types of activity for core heterocycle, previously synthesized compounds 1–3 and the known action of the FMP Sutent (Pfizer Inc., USA). Sutent (sunitinib malate) is primarily used to treat advanced kidney cancer (Renal cell carcinoma, RCC), gastrointestinal stromal tumors (GIST), and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). It works by inhibiting multiple protein kinases involved in tumor growth and blood vessel formation. Our synthesized compounds also showed *in vitro* moderate effects on kidney cancer cell lines. In addition, due a potential affinity of the compounds in this series to the indicated targets, their effectiveness in the treatment of cancer of the gastrointestinal tract, pancreas is also expected. The common anti-tumour

targets know for Sutent and predicted for our compounds are: Platelet-derived growth factor receptor alpha, Casein kinase II alpha, Maternal embryonic leucine zipper kinase. For derivatives of the series, the probability of binding to specified targets is predicted over 80.00%. Among the predicted common targets of our compounds and Sutent with a high probability are: Cath-D, NF-kB1 p105, CDK5. The hit compounds are predicted to have higher affinity for these targets than Sutent. Potential probability of Sutent binding to such targets is respectively: 98.39%, 96.07%, 90.81%.

The identified targets may play a key role in the treatment of oncological diseases, which in the future may facilitate molecular modelling and biochemical testing of rhodanine derivatives with a benzothiazole and isatinylidene moieties in the molecules.

The analysis of 'chemical structure – biological activity' relationship in a series of the studied derivatives allows us to state a significant influence of the isatinylidene substituent at the position 5 of the rhodanine cycle on the expression of antitumour activity. The increase in the affinity of these compounds for the corresponding targets depends on the introduction of substituents at the isatinylidene moiety and their position in the cycle. It was found that the modification of the N1 and C5 positions of the isatinylidene cycle has a decisive influence on the expression of antitumour effect of 5-isatinylidene rhodanines with a benzothiazole moiety. In particular, the most optimal in this context is the presence of an iodine atom (compound 4) or ethyl (compound 6) or *n*-pentyl (compound 11) radicals at position 5 of the isatinylidene moiety. The positive effect of the introduced isatinylidene moiety on the expression of antitumour activity of the series derivatives is clearly observed when analyzing the obtained values for 5-isatinylidene derivatives and the unsubstituted core heterocycle. This is reflected in the predicted values of structural similarity to antineoplastic drugs and binding to the corresponding targets. Concretization of conclusions regarding these compounds requires more experimental material.

## Conclusions

The obtained results emphasise the broad therapeutic potential of the studied compounds, which goes beyond antitumour activity. Among the 5-isatinylidene derivatives of *N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2*H*)-yl)acetamide, we found a potential multi-hitter, compound 5. The compounds are characterized by group similarity to antineoplastic and immunomodulating agents (L01XE – *protein kinase inhibitors*). In addition, some derivatives (compounds 9, 11 and 17) are similar in structural fragments to some drugs with the code L04AA (*selective immunosuppressants*). The highest probability of the structural similarity to antineoplastic drugs is predicted for compound 4 and it is 33.43% (ATC code L01XE). The highest probabilities of binding of the series derivatives to targeted therapy targets are predicted for the modelled compounds 4, 6, 11. Their potential activity to CDK5 targets, NF-kB1 p105, Cath-D is 97.04%, 97.87% and 99.76% with high model accuracy (93.0–98.95%), respectively. These values are higher than the probable affinity values of previously synthesized compounds (core



heterocycle and derivatives 1–3) and exceed the predicted values for Sutent. Attempting to establish some regularities of ‘chemical structure – biological action’, we determined the important role of the 5-isatinylidene moiety on the increase of the probable antitumour activity, compared

to the unsubstituted core heterocycle. We determined the negative effect of an additional alkyl radical introduced at the 1 position isatinylidene moiety. The obtained results indicate the viability of the targeted synthesis of the most promising compounds for the subsequent *in vitro* and *in vivo* studies.

## BIBLIOGRAPHY

1. Goltsev AM, Bondarovich MO, Gaevska YO, Babenko NM, Dubrava TG, Ostankov MV. The role of reactive oxygen species in the implementation of the anti-tumor effect of nanocomplexes based on gdeuvo4 nanoparticles and cholesterol. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024; 8(2): 28–37. (In Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.2.295581>.
2. Alkhzem AH, Woodman TJ, Blagbrough IS. Design and synthesis of hybrid compounds as novel drugs and medicines. *RSC Adv*. 2022; 12(30): 19470–19484. doi: 10.1039/d2ra03281c.
3. Szczepański J, Tuszewska H, Trotsko N. Anticancer Profile of Rhodanines: Structure-Activity Relationship (SAR) and Molecular Targets – A Review. *Molecules*. 2022; 27(12): 3750. doi: 10.3390/molecules27123750.
4. Szczepanski J, Khylyuk D, Korga-Plewko A, et al. Rhodanine-Piperazine Hybrids as Potential VEGFR, EGFR, and HER2 Targeting Anti-Breast Cancer Agents. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(22): 12401. doi: 10.3390/ijms252212401.
5. Mousavi SM, Zarei M, Hashemi SA, Babapoor A, Amani AM. A conceptual review of rhodanine: Current applications of antiviral drugs, anticancer and antimicrobial activities. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019; 47: 1132–1148. doi: 10.1080/21691401.2019.1573824.
6. Shepeta YL, Lozynskyi AV, Tomkiv ZV, Grellier P, Lesyk RB. Synthesis and evaluation of biological activity of rhodanine-pyrazoline hybrid molecules with 2-(2,6-dichlorophenylamino)-phenylacetamide fragment. *Biopolymers and Cell*. 2020; 36(2): 133–145. Available from: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A27>.
7. Khodair AI, Awad MK, Gesson JP, Elshaier YAMM. New N-ribosides and N-mannosides of rhodanine derivatives with anticancer activity on leukemia cell line: Design, synthesis, DFT and molecular modelling studies. *Carbohydr. Res.* 2020; 487: 107894. doi: 10.1016/j.carres.2019.107894.
8. Mosula L, Zimenkovsky B, Havrylyuk D, Missir A-V, Chirita IC, Lesyk R. Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties. *Farmacia*. 2009; 57(3): 321–330. Available from: <https://farmaciajournal.com/arhiva/20093/issue32009art08.pdf>.
9. Varenichenko SA, Farat OK, Yanova KV, Markov VI. *In silico* prediction of biological activity of bromo derivatives of hydroacridines. *Ukrainian Chemistry Journal*. 2023; 89(6): 97–110. (In Ukrainian). doi: 10.33609/2708-129X.89.06.2023.97-110.
10. Mosula LM, Olishchuk YV, Mosula VS. *In silico* studies of physicochemical and pharmacokinetic parameters of a series of 5-isatinylidene-substituted derivatives of N-(4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzothiazol-3(2H)-yl)acetamide. *Medical science of Ukraine*. 2025; 21(1): 94–101. (In Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.12>.
11. Gallo K, Goede A, Preissner R, Gohlke BO. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(W1): W726–W731. doi: 10.1093/nar/gkac297.
12. Kopak NA. Searching of biological activity of S-esters 4-acetylamino-benzenethiosulfoacid using methods of chemoinformatics. *Chemistry, Technology and Application of Substances*. 2023; 6(2): 76–86. Available from: <https://doi.org/10.23939/ctas2023.02.076>.
13. Seo SU, Woo SM, Im SS, et al. Cathepsin D as a potential therapeutic target to enhance anticancer drug-induced apoptosis via RNF183-mediated destabilization of Bcl-xL in cancer cells. *Cell Death Dis.* 2022; 13(2): 115. doi: 10.1038/s41419-022-04581-7.
14. Li Y, Zhao B, Peng J, et al. Inhibition of NF-κB signaling unveils novel strategies to overcome drug resistance in cancers. *Drug Resist Updat.* 2024; 73: 101042. doi: 10.1016/j.drup.2023.101042.
15. Khan H, Ullah H, Castilho P, et al. Targeting NF-κB signaling pathway in cancer by dietary polyphenols. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020; 60(16): 2790–2800. doi: 10.1080/10408398.2019.1661827.
16. Do PA, Lee CH. The Role of CDK5 in Tumours and Tumour Microenvironments. *Cancers*. 2020; 13(1): 101. doi: 10.3390/cancers13010101.
17. Liu W, Li J, Song Y-S, Li Y, Jia Y-H, Zhao H-D. Cdk5 links with DNA damage response and cancer. *Mol Cancer*. 2017; 16(1): 60. doi: 10.1186/s12943-017-0611-1.

Надійшла до редакції 03.03.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування mosula@tdmu.edu.ua



С. Ю. Штриголь<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

П. О. Чуйкова<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

Т. В. Горбач<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4819-7220>

І. О. Лебединець<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6901-0045>

## ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК, ОБМІН НАТРІЮ ТА КАЛІЮ ТА ОБ'ЄМ ПОЗАКЛІТИННОЇ РІДИНИ В ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 615.276:616.61:616-001.17:599.323.4

С. Ю. Штриголь<sup>1</sup>, П. О. Чуйкова<sup>1</sup>, Т. В. Горбач<sup>2</sup>, І. О. Лебединець<sup>1</sup>

ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК, ОБМІН НАТРІЮ ТА КАЛІЮ ТА ОБ'ЄМ ПОЗАКЛІТИННОЇ РІДИНИ В ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Стаття присвячена дослідженню впливу парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан нирок, обмін натрію та калію, об'єм позаклітинної рідини та гематокрит у щурів за гострої теплової травми. В експерименті на щурах досліджено термопротекторну ефективність обох препаратів та їх ренальні ефекти. У нелікованих тварин 30-хвилинна експозиція за +55°C викликала ушкодження нирок, гіпонатріємію, гіперкаліємію, гемоконцентрацію. Парацетамол (125 мг/кг) ефективно зменшував гіпертермію, але погіршував стан нирок, не усував електролітні порушення. Целекоксиб (8,4 мг/кг) редукував гіпертермію та коригував гіпонатріємію та гіперкаліємію без додаткової нефротоксичності. Результати обґрунтовують доцільність використання целекоксибу як термопротектора за гострих теплових травм.

**Ключові слова:** гостра теплова травма, парацетамол, целекоксиб, нирки, обмін натрію та калію

UDC 615.276:616.61:616-001.17:599.323.4

S. Yu. Shtrygol<sup>1</sup>, P. O. Chuykova<sup>1</sup>, T. V. Horbach<sup>2</sup>, I. O. Lebedynets<sup>1</sup>

EFFECT OF PARACETAMOL AND CELECOXIB ON RENAL FUNCTION, SODIUM AND POTASSIUM METABOLISM, AND EXTRACELLULAR FLUID VOLUME IN RATS UNDER ACUTE HEAT INJURY

<sup>1</sup>National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Introduction.** Acute heat injury is a life-threatening condition caused by excessive environmental heat exposure. It leads to impaired thermoregulation, dehydration, electrolyte imbalance, renal dysfunction, and systemic inflammation. The limited efficacy of existing pharmacological treatments highlights the need to explore new thermoprotective agents. In a rat model, celecoxib and paracetamol have shown thermoprotective properties, outperforming several NSAIDs. However, their impact on renal function and water-electrolyte balance under heat stress remains unclear. Previous studies have shown that celecoxib and paracetamol have prevented hyperthermia, but only celecoxib improves CNS function during the recovery period.

**The aim of the study** is to evaluate the effect of paracetamol and celecoxib on renal function, extracellular fluid volume, and hematocrit under acute heat injury.

**Materials and methods.** The study was conducted on 57 adult white male rats exposed to + 55°C for 30 minutes. Paracetamol (125 mg/kg) and celecoxib (8.4 mg/kg) were administered orally before exposure. Renal function, sodium and potassium metabolism, extracellular fluid volume, and hematocrit were assessed by standard methods.

**Results.** Heat injury led to hyperthermia, oliguria, reduced glomerular filtration rate, hyponatremia, hyperkalemia, and hemoconcentration. Both drugs reduced hyperthermia. However, paracetamol caused acute renal failure, azotemia, and worsened electrolyte imbalance. Celecoxib corrected ion disturbances, normalized the sodium/potassium ratio, showed no nephrotoxicity, and reduced hemoconcentration. The findings justify the use of celecoxib as a potential thermoprotective agent.

**Keywords:** acute heat injury, paracetamol, celecoxib, kidneys, sodium-potassium metabolism.

### Вступ

Гостра теплова травма (ГТТ) – небезпечний патологічний стан, що виникає внаслідок надмірного впливу високих температур довкілля на організм. Останніми роками середня температура на Землі зростає при-

близно на 0,8°C, що негативно впливає на здоров'я. Почастішали випадки екстремальної спеки – теплові хвилі, що є найпоширенішими причинами смертності, пов'язаної з погодними умовами [1]. Особливо небезпечні вони для окремих груп населення. У зоні підвищеного ризику – люди похилого віку зі зниженою ефективністю терморегуляції. До груп ризику належать і пацієнти з хронічними хворобами (такими як серцева недостатність, бронхолегеневі захворювання, цукровий діабет, ниркова недостатність тощо), а також з над-

© С. Ю. Штриголь, П. О. Чуйкова, Т. В. Горбач та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



## Матеріали та методи

мірною масою тіла, у яких порушена тепловіддача. Схильні до ГТТ особи, що працюють або тривалий час перебувають на відкритому повітрі у спекотну погоду, зокрема працівники сільського господарства, будівельники, військові, рятувальники [2].

Важливим механізмом підтримання сталої температури тіла є потовиділення, що допомагає розсіювати тепло за випаровування з поверхні шкіри [3]. Організм може виділяти до 10–12 л поту на день, що викликає значні втрати  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ . Це пов'язано зі зменшенням об'єму плазми та позаклітинної рідини, переміщенням води з клітин до міжклітинного простору. Гіповолемія стимулює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) та активує вивільнення вазопресину, катехоламінів, кортизолу. За ГТТ значно страждають нирки. Знижується їх перфузія та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) через зменшення об'єму циркулюючої крові, що зумовлює ризик гострої ниркової недостатності. Падіння ниркового кровоплину активує механізми вазоконстрикції та додатково зменшує ШКФ. Внаслідок дегідратації і втрати електролітів порушуються функції ниркових каналців, що може спричинити тубулоінтерстиціальне ураження, особливо за гіпоксії тканин [3;4]. За вичерпання механізмів компенсації та подальшого збільшення температури тіла активується пероксидне окиснення ліпідів з ушкодженням клітинних мембран, некрозом тканин, вивільненням запальних медіаторів (цитокінів), системною запальною відповіддю та розвитком поліорганної недостатності [4]. До патологічного процесу залучаються центральна нервова система (енцефалопатія, порушення когнітивних функцій), серцево-судинна система (аритмії, артеріальна гіпотензія, ішемія міокарда) та шлунково-кишковий тракт (ішемічна ентеропатія, підвищена проникність слизової оболонки). Гіпертермія знижує здатність підтримувати водно-електролітний баланс, зневоднення викликає гемоконцентрацію – підвищується гематокрит, збільшується ризик тромбоемболії [4; 5].

Ефективність лікарських засобів за ГТТ не доведена, що зумовлює необхідність пошуку нових термопротекторів [6]. Запальна відповідь пов'язана з каскадом арахідонової кислоти, що відіграє значну роль у патогенезі теплових уражень. Тому привертають увагу інгібітори циклооксигенази (ЦОГ). На моделі ГТТ у щурів високоселективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб та неселективний інгібітор ЦОГ парацетамол мають термопротекторні властивості, перевершуючи низку нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), зокрема неселективних інгібіторів ЦОГ ацетилсаліцилової кислоти та диклофенаку натрію, помірно селективного (німесулід) та високоселективного інгібіторів ЦОГ-2 еторикоксибу [7]. Але інгібітори ЦОГ можуть негативно впливати на нирки [8]. Постає питання щодо впливу целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан нирок та водно-сольового обміну за ГТТ, що потребує експериментального обґрунтування.

**Мета дослідження** – оцінити вплив целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан нирок, об'єм позаклітинної рідини та гематокрит за ГТТ.

Експеримент виконано на 57 білих щурах самця масою 250–300 г. Тварин утримували у стандартних поліпропіленових клітках за температури 21–25 °C та відносної вологості 50% у вентильованих приміщеннях із 12-годинним циклом день/ніч і вільним доступом до їжі та води. Протокол дослідження схвалено комісією з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 12 від 10.01.2024 р.), він відповідає вимогам Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами 1998 р.) відповідно до Закону України № 3446–IV від 21.02.2006 р. зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Директиви Європейського Союзу 2010/63 EU «Про захист тварин, які використовуються для наукових цілей».

У двох серіях дослідів щурів випадковим чином поділили на 4 групи: 1) інтактний контроль (ІК); 2) контрольна патологія (КП); 3) тварини, яким внутрішньошлунково (в/ш) вводили парацетамол; 4) щури, що отримували целекоксиб. Використано парацетамол (капсули, «Здоров'я», Україна) у дозі 125 мг/кг та целекоксиб (капсули, «Pfizer», Німеччина) у дозі 8,4 мг/кг [7]. Препарати подрібнювали, суспендували за допомоги твіну-80 та вводили кризь зонд в/ш в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тіла за 50–60 хв до моделювання теплової травми. Щури груп ІК та КП отримували в/ш воду питну в такому ж об'ємі. ГТТ моделювали за методикою, що викликає виразну гіпертермію без загибелі тварин [7]. Щурів вміщували у термостат за температури +55 °C на 30 хв. Перед початком та наприкінці теплової експозиції вимірювали ректальну температуру електронним термометром Gamma Thermo Base. За добу до ГТТ тварин адаптували до водного навантаження та умов збирання сечі в обмінних клітках.

У першій серії досліджень через 30 хв після теплового впливу визначали стан видільної функції нирок щурів в умовах водного навантаження. Щурам у шлунок вводили питну поду (3% від маси маси тіла) та вміщували їх в обмінні клітки для збирання сечі за 2 год. По завершенні тварин наркотизували тіопенталом натрію (40 мг/кг внутрішньочеревно), через 5–10 хв. декапітували та збирали зразки крові. У плазмі крові та у сечі визначали вміст креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, сечовини – за реакцією з діацетилмонооксимом з використанням фотоелектроколориметра КФК-3. Вміст іонів  $\text{Na}^+$  визначали колориметричним методом (з фосфоназо III) з вимірюванням оптичної густини за довжини хвилі 630–650, іонів  $\text{K}^+$  – турбідиметрично з тетрафенілборатом, вимірюючи каламутність суспензії за довжини хвилі 578 нм. Для зазначених аналізів використовували набори реагентів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) та спектрофотометр Scolari PV-128. Вміст білка у сечі визначали сульфосаліциловим методом. Розраховували ШКФ за ендogenous креатиніном, фільтраційний заряд  $\text{Na}^+$ , каналцеву реабсорбцію води, абсолютну та відносну реабсорбцію іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , їх екскрецію, коефіцієнт  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  сечі, екскрецію креатиніну, сечовини та білка [9; 10].

У другій серії досліджень визначали об'єм позаклітинної рідини та гематокрит, що дозволяло оцінити

наявність зневоднення. Для цього після завершення теплової експозиції та фінальної термометрії тваринам вводили внутрішньочеревно 1 мл 1% розчину калію тіоціанату (KSCN). Через 2 год щурів наркотизували тіопенталом натрію та декапітували. У зразках крові визначали вміст тіоціанату (реактив з  $\text{FeCl}_3$ , фотоелектроколориметрія за довжини хвилі 508 нм) з розрахунком об'єму позаклітинної рідини за калібрувальним графіком [10], а також гематокрит за допомоги гематокритної центрифуги CM-70 ELMI.

Результати обробляли статистично (ліцензійна програма Statistica 10.0 StatSoftInc., серійний номер STA999K347156-W). За критерієм Шапіро-Вілка і значеннями коефіцієнтів асиметрії та ексцесу відхилено гіпотезу нормальності розподілу даних. Статистичну значущість визначали за критерієм Краскела-Волліса з апостеріорними порівняннями за критерієм Манна-Вітні для виявлення, між якими саме групами наявні значущі відмінності. Зміни температури всередині груп оцінювали за парним критерієм Вілкоксона. Відмінності вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ . Результати наведено як середні арифметичні зі стандартними помилками ( $M \pm m$ ) та медіани з 25% і 75% персентілями ( $Me [Q25; Q75]$ ).

#### Результати та їх обговорення

**Зміни температури тіла та загального стану тварин.** Вихідна температура щурів мала близькі значення та коливалась у межах  $36,1\text{--}37,7^\circ\text{C}$ , що відповідає фізіологічній нормі цього виду (таблиця 1). Після теплової експозиції у всіх тварин групи КП спостерігалася виразна гіпертермія (середній приріст температури  $4,39^\circ\text{C}$ ). І целекоксиб, і парацетамол достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшили гіпертермію щодо КП: середнє збільшення температури становило відповідно  $3,21^\circ\text{C}$  та  $3,22^\circ\text{C}$ .

Загальний стан тварин групи КП після теплової експозиції був тяжкий. Окремі щури виявляли руховий неспокій, але переважали млявість, зменшення локомоторної активності. Якщо температура тіла перевищувала  $41^\circ\text{C}$ , щури здебільшого лежали, в них спостерігалися напіввідкрі випорожнення. Стан тварин групи целекоксибу відповідно до меншого ступеня гіпертер-

мії був кращий, вони зберігали рухову активність. На тлі парацетамолу щури були більш пригнічені.

**Видільна функція нирок** за ГТТ зазнавала суттєвих порушень (таблиця 2).

У **тварин групи КП** двогодинний діурез знизився у середньому на 41% щодо ІК ( $p < 0,001$ ), а виведення водного навантаження зменшилося в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). Олігурія в щурів групи КП зумовлена зменшенням ШКФ на 57% щодо ІК ( $p < 0,01$ ), позаяк реабсорбція води не змінювалася. Зниження ШКФ відповідає падінню ниркової екскреції креатиніну на 46,7% ( $p < 0,01$  щодо ІК). Фільтраційний заряд  $\text{Na}^+$  зменшився на 63,5% ( $p < 0,01$ ) насамперед через зниження ШКФ та певною мірою через гіпонатріємію, притаманну цим тваринам. Абсолютна реабсорбція  $\text{Na}^+$  зменшилася на 63,6% ( $p < 0,01$ ), проте відносна зберігалася на досить високому рівні з тенденційним зниженням на 0,4% щодо ІК. У результаті екскреція  $\text{Na}^+$  зменшилася на 28% ( $p < 0,05$ ). Екскреція  $\text{K}^+$  тенденційно знизилася на 10%. Коефіцієнт  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  сечі зменшився з  $4,01 \pm 0,23$  до  $3,10 \pm 0,09$  ( $p < 0,01$ ) у групі ІК. У щурів групи КП зазначені зміни салурезу відбувалися на тлі значних порушень електролітного складу крові. Як уже зазначено, спостерігалася гіпонатріємія (коливання від 115 до 125 ммоль/л, у середньому  $121,9 \pm 1,0$ , що на 13,7% нижче ніж в ІК,  $p < 0,001$ ). Водночас концентрація іонів  $\text{K}^+$  у плазмі збільшилася на 51,5% ( $p < 0,001$  щодо ІК), сягнувши у середньому  $6,21 \pm 0,11$  ммоль/л (коливання від 5,8 до 6,6 ммоль/л). Спостережувана гіпонатріємія не відповідає типовій для ГТТ людини гіпернатріємії [11] або нормонатріємії у мавп із моделлю ГТТ [12], що може бути пов'язано зі значними втратами  $\text{Na}^+$  за ГТТ, зокрема з потом та з випорожненнями. Гіперкаліємія, навпаки, є типовою ознакою [11; 12]. Гіперкаліємія та гіпонатріємія пояснюють причину зменшення співвідношення  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  сечі, що свідчить про посилення мінералокортикоїдного контролю видільної функції нирок.

На тлі **парацетамолу** в одного щура мала місце анурія, що вказує на розвиток гострої ниркової недостатності. У решти тварин спостерігали слабку тенденцію до збільшення діурезу та виведення водного навантаження щодо показників КП на 11,2% та 17,7% відповідно (таблиця 2), проте щодо ІК вони залиша-

Таблиця 1

#### Вплив парацетамолу та целекоксибу на ректальну температуру щурів на моделі гострої теплової травми ( $M \pm m$ , $Me [Q25; Q75]$ )

Група, кількість тварин	Ректальна температура, °C		
	вихідна	кінцева	Зміни
Інтактний контроль, n=8	36,33±0,19 36,4 [36,1; 36,7]		
Гостра теплова травма			
Контрольна патологія, n=8	36,69±0,14 36,7 [36,6; 36,9]	41,08±0,21* 41,1 [40,9; 41,2]	4,39±0,24 4,4 [4,1; 4,6]
Парацетамол, n=9	36,71±0,19 36,6 [36,4; 37,1]	39,93±0,33* 39,6 [39,2; 40,7]	3,22±0,32## 3,2 [3,0; 4,1]
Целекоксиб, n=8	36,46±0,09 36,5 [36,4; 36,6]	39,68±0,13* 39,7 [39,4; 39,9]	3,21±0,15## 3,2 [3,0; 3,4]

Статистично значущі відмінності щодо вихідного стану тієї ж групи: \* –  $p < 0,01$ ; щодо групи КП: # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ ; n – кількість тварин

Таблиця 2

Вплив парацетамолу та целекоксибу на видільну функцію нирок та обмін натрію та калію в щурів із гострою тепловою травмою,  $M \pm m$ ,  $Me$  [Q25; Q75],  $n=6-8$

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол, 125 мг/кг	Целекоксиб, 8,4 мг/кг
Діурез, мл/100 г за 2 год	3,04±0,26 3,31 [2,79; 3,44]	1,79±0,18*** 1,65 [1,54; 2,04]	1,99±0,40* 2,55 [1,05; 2,91]	1,89±0,26** 1,81 [1,50; 2,42]
Виведення водного навантаження, %	101,4 ±8,6 110,32 [92,9; 114,63]	59,4 ±6,2*** 55,0 [51,2; 67,9]	66,4±13,2* 84,9 [34,9; 96,9]	63,0±8,8** 60,2 [49,9; 80,8]
ШКФ, мл/хв на 100 г	1,82±0,31 1,96 [1,62; 2,32]	0,78±0,11** 0,73 [0,63; 0,92]	0,78±0,35* 0,49 [0,19; 1,17]	0,79±0,10** 0,76 [0,64; 0,91]
Реабсорбція води, %	98,2±0,45 98,5 [98,4; 98,8]	98,1±0,17 98,1 [97,7; 98,4]	95,6±1,80 97,3 [88,9; 98,8]	98,2±0,20 98,4 [98,0; 98,4]
Фільтраційний заряд $Na^+$ , мкмоль/хв на 100 г	256,8±45,3 267,1 [228,3; 335,7]	93,8±13,7** 86,9 [74,2; 112,7]	111,4±16,6* 108,5 [85,3; 131, 6]	114,7±49,3 71,0 [47,9; 181,2]
Абсолютна реабсорбція $Na^+$ , мкмоль/хв	255,4±45,1 265,4 [227,0; 334,2]	92,9±13,7** 85,8 [73,2; 111,9]	110,7±16,5* 107,8 [84,7; 130,1]	113,5±49,1 70,0 [46,5; 179,8]
Відносна реабсорбція $Na^+$ , %	99,3±0,2 99,4 [99,4; 99,]	98,9±0,1 98,9 [98,7; 99,2]	99,4±0,1 99,4 [99,4; 99,4]	97,7±0,9 98,6 [96,7; 99,2]
Екскреція $Na^+$ , мкмоль/100 г за 2 год	162,6±14,3 178,8 [150,3; 182,8]	117,2±12,3* 110,1 [97,5; 138,1]	89,2±13,1** 90,9 [70,6; 104,1]	143,9±27,4 167,7 [119,8; 184,6]
Екскреція $K^+$ , мкмоль/100 г за 2 год	42,4±5,4 44,1 [36,3; 48,1]	38,1±4,4 35,3 [30,4; 44,8]	26,5±4,9* 24,2 [19,5; 30,5]	39,6±7,7 48,2 [30,4; 50,3]
Коефіцієнт $Na^+ / K^+$ сечі	4,01±0,23 3,98 [3,68; 4,31]	3,10±0,09** 3,17 [2,96; 3,25]	3,54±0,14## 3,41 [3,33; 3,70]	3,65±0,20# 3,48 [3,34; 3,88]
$Na^+$ плазми крові, ммоль/л	141,3±2,7 140,1 [135,5; 148,9]	121,9±1,0*** 122,3 [119,9; 123,8]	124,4±1,6*** 125,3 [121,2; 126,6]	140,3±1,8### 141,0 [139,1; 142,0]
$K^+$ плазми крові, ммоль/л	4,10±0,11 4,10 [3,88; 4,33]	6,21±0,11*** 6,25 [5,98; 6,43]	5,27±0,27***### 5,40 [4,95; 5,55]	4,71±0,20***### 4,70 [4,45; 5,10]
Креатинін плазми крові, мкм/л	75,0±5,6 66,7 [65,1; 83,4]	86,3±7,9 76,8 [73,3; 99,3]	129,5±41,3 95,1 [75,5; 131,0]	89,3±9,2 80,1 [74,7; 104,3]
Екскреція креатиніну, мкм/100 г за 2 год	0,015±0,002 0,017 [0,014; 0,019]	0,008±0,001** 0,008 [0,007; 0,011]	0,010±0,003 0,012 [0,004; 0,015]	0,010±0,002 0,009 [0,008; 0,011]
Сечовини плазми крові, мкм/л	4,57±0,25 4,39 [4,25; 4,64]	6,10±0,70 5,84 [4,86; 7,16]	6,36±0,37** 6,56 [5,88; 7,02]	6,53±0,86* 6,12 [5,69; 6,30]
Екскреція сечовини, мкм /100 г за 2 год	0,35±0,07 0,38 [0,19; 0,41]	0,32±0,06 0,28 [0,24; 0,33]	0,22±0,06 0,22 [0,13; 0,32]	0,25±0,04 0,24 [0,18; 0,29]
Білок сечі, г/л	0,10±0,02 0,10 [0,09; 0,12]	0,27±0,08 0,25 [0,11; 0,31]	0,66±0,35 0,21 [0,13; 1,28]	0,16±0,08 0,17 [0,07; 0,24]
Екскреція білк, мг/100 за 2 го	0,29±0,05 0,31 [0,26; 0,38]	0,45±0,12 0,32 [0,25; 0,49]	1,34±0,66 0,66 [0,37; 1,80]	0,27±0,04 0,25 [0,16; 0,35]

Статистично значущі відмінності щодо ІК: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$ , \*\*\* –  $p<0,001$ ; щодо групи КП: # –  $p<0,05$ ; ## –  $p<0,01$ ; ### –  $p<0,001$ ; n – кількість тварин.

лися достовірно зменшеними ( $p<0,05$ ). ШКФ у щурів групи парацетамолу була знижена до рівня КП, і приріст діурезу пояснюється зменшенням реабсорбції води до 95,6±1,80%. Фільтраційний заряд  $Na^+$  незначно збільшувався щодо КП за рахунок незначного (2,1%) підвищення вмісту  $Na^+$  в крові, яке втім не виходило за межі гіпонатріємії – від 119 до 130 ммоль/л (124,4±1,6 ммоль/л проти 141,3±2,7 ммоль/л в ІК,  $p<0,001$ ). Абсолютна та відносна реабсорбція  $Na^+$  на тлі парацетамолу мало відрізнялася від показників КП. Парацетамол та НПЗП можуть викликати гіпонатріємію та синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (АДГ) [13]. Гіпонатріємія на тлі парацетамолу може пояснити спостережуване ізолюване зменшення реабсорбції води: простагландини стимулюють секрецію АДГ, тому потенціювання його ефекту нівелюється за інгібування ЦОГ, а падіння кон-

центрації  $Na^+$  в плазмі крові також служить негативним зворотним зв'язком, що зменшує секрецію АДГ [13]. Екскреція  $Na^+$  на тлі парацетамолу значно знижувалася (на 45,1% щодо ІК,  $p<0,01$ , та на 30,4% щодо КП). Ниркова екскреція  $K^+$  була на 37,5% менше ніж в ІК ( $p<0,05$ ), хоча вміст  $K^+$  у плазмі крові залишався підвищеним до 5,27±0,27 ммоль/л – на 28,5% щодо ІК ( $p<0,001$ ), сягаючи 5,8 ммоль/л, але зменшувався щодо показника КП на 15,1% ( $p<0,001$ ). Коефіцієнт  $Na^+/K^+$  сечі не мав достовірних відмінностей щодо ІК і зростав щодо показника КП ( $p<0,01$ ), що вказує на зменшення ступеня мінералокортикоїдного контролю електроліто-видільної функції нирок.

У групі *целекоксибу* зберігалася олігурія та зменшена здатність до виведення водного навантаження, зниження ШКФ та реабсорбції води до рівня КП (таблиця 2). Як і парацетамол, целекоксиб незначно

збільшував фільтраційний заряд  $\text{Na}^+$  на 22,3%. Водночас відносна реабсорбція  $\text{Na}^+$  недостовірно зменшувалася на 1,6%. Екскреція  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , коефіцієнт  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  сечі збільшувалися майже до рівня ІК. Целекоксиб відрізнявся від парацетамолу за впливом на електролітний склад крові: попри збільшення натрійурезу, селективний інгібітор ЦОГ-2 повністю усував гіпонатріємію ( $140,3 \pm 1,8$  ммоль/л, коливання від 134 до 145 ммоль/л) та майже повністю – гіперкаліємію ( $4,71 \pm 0,20$  ммоль/л,  $p < 0,05$  щодо ІК, коливання від 3,9 до 5,3 ммоль/л – у межах фізіологічної норми).

Заслуговує на увагу протеїнурія. У *групі КП* спостерігалася тенденція до підвищення концентрації білка у сечі в 2,7 раза та його ниркової екскреції в 1,6 раза щодо показників ІК (таблиця 2). Помірна протеїнурія притаманна й людині за теплового шоку [14]. На тлі *парацетамолу* протеїнурія була виразнішою: вміст білка у сечі зріс у 6,6 раза, екскреція білка – в 4,6 раза, що вказує на нефротоксичність. Ці відмінності не були значущими у зв'язку зі значною дисперсією (в окремих щурів екскреція білка сягала 3 мг/100 г за 2 год). У групі *целекоксибу* протеїнурія була на рівні ІК.

**Біохімічні маркери ураження нирок.** У *щурів групи КП* спостерігали тенденцію до гіперазотемії: рівень креатиніну плазми крові збільшився на 15,1% щодо ІК, сечовини – на 33,5%. Але ниркова екскреція креатиніну в групі КП зменшувалася вдвічі ( $p < 0,01$ ), що пояснюється зменшенням ШКФ. У групі *парацетамолу* середня концентрація креатиніну в плазмі становила  $129,5 \pm 41,3$  мкмоль/л. Підвищення показника зі значною дисперсією пояснюється гіперкреатиніємією у двох щурів ( $143$  мкмоль/л та  $310$  мкмоль/л), що є маркером розвитку гострої ниркової недостатності та вказує на нефротоксичність парацетамолу за ГТТ. Це підтверджує наведені вище результати про анурію в однієї тварини, що отримала парацетамол за ГТТ. Здатність цього засобу викликати гостре пошкодження нирок відома [15]. У решті тварин цієї групи креатинін крові не виходив за межі фізіологічної норми. Екскреція креатиніну тенденційно (в 1,5 раза) зменшувалася щодо ІК. На тлі *целекоксибу* середнє значення креатинінемії майже не відрізнялося від такої в ІК та КП (максимальне значення  $122$  ммоль/л), а ниркова екскреція креатиніну тенденційно в 1,5 раза поступалася показникові ІК. Концентрація сечовини в плазмі крові

щурів групи КП сягала  $9,18$  ммоль/л та у середньому тенденційно збільшувалася на 33,5% щодо ІК, де зазначений показник не перевищував  $6,12$  ммоль/л. Під впливом парацетамолу рівень сечовини плазми достовірно збільшувався на 39,2% щодо ІК ( $p < 0,01$ ), сягаючи  $11,33$  ммоль/л. У групі *целекоксибу* середнє збільшення становило 42,9% щодо показника ІК ( $p < 0,01$ ) з максимальним значенням  $7,62$  ммоль/л. Ниркова екскреція сечовини на тлі обох засобів тенденційно зменшувалася на 28–37% проти ІК.

**Гематокрит та об'єм позаклітинної рідини.** В *інтактних щурів* гематокрит становив  $38,7 \pm 1,6\%$  (таблиця 3). Проте після ГТТ у *групі КП* він значно підвищувався ( $49,5 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) що вказує на дегідратацію та гіповолемію, притаманну цьому патологічному стану [11]. *Парацетамол* сприяв зниженню гематокриту до  $42,7 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,001$  щодо КП), що свідчить про зменшення гіповолемії, однак цей показник залишався вищим, ніж у ІК ( $p < 0,05$ ). Подібний результат ( $42,8 \pm 0,8\%$ ) спостерігався в групі *целекоксибу*.

Об'єм розподілу тіюціанату калію є маркером кількості позаклітинної рідини [10]. У *групі ІК* він відповідає фізіологічній нормі щурів. У *групі КП* середній показник тенденційно зменшився на 4,4% (хоча в одного щура становив лише  $19,5$  мл/100 г, що вказує на позаклітинну дегідратацію), отже, з огляду на гематокрит вміст води переважно знизився у внутрішньосудинному секторі. На тлі *парацетамолу* об'єм розподілу тіюціанату калію був тенденційно на 1,1%, а на тлі *целекоксибу* – на 8,4% вище, ніж в ІК, що відповідає меншому ступеню гіпертермії та свідчить про відсутність зменшення вмісту води в міжклітинному просторі.

У підсумку слід відзначити, що за ГТТ у щурів виникає виразна гіпертермія з порушенням функціонування нирок та водно-сольового обміну. Це ішемічне ураження нирок із понад дворазовим зменшенням ШКФ, олігурією та порушенням здатності виводити водне навантаження. За високих температур довкілля виникає дегідратація та гіповолемія (у нашому дослідженні зменшувався насамперед об'єм внутрішньосудинної рідини, на що вказує збільшення гематокриту), а також вторинне зниження ниркової перфузії у зв'язку з відтоком крові від внутрішніх органів до шкіри [16]. Це активує нейрогуморальні механізми, зокрема РААС

Таблиця 3

Вплив *целекоксибу* та *парацетамолу* на гематокрит та об'єм позаклітинної рідини в щурів із гострою тепловою травмою,  $M \pm m$ ;  $M_e$  [Q25; Q75];  $n=6$

Група тварин	Гематокрит, %	Об'єм позаклітинної рідини (за тіюціанатом калію), мл/100 г
Інтактний контроль	$38,7 \pm 1,6$ $38,5$ [36,3; 41,5]	$29,6 \pm 3,0$ $28,0$ [25,0; 34,9]
Контрольна патологія	$49,5 \pm 1,5^{***}$ $48,0$ [47,3; 51,0]	$28,3 \pm 3,8$ $29,0$ [21,7; 34,9]
Парацетамол, 125 мг/кг	$42,7 \pm 0,7^{*##}$ $42,5$ [41,3; 43,8]	$29,9 \pm 3,3$ $30,8$ [29,3; 33,4]
Целекоксиб, 8,4 мг/кг	$42,8 \pm 0,8^{*##}$ $42,8$ [42,1; 43,8]	$32,1 \pm 1,8$ $32,1$ [29,8; 35,1]

Статистично значущі відмінності щодо групи ІК: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; щодо групи КП: ## –  $p < 0,01$ ; n – кількість тварин.



та секрецію АДГ, що тимчасово підтримують водно-електролітний баланс, але водночас посилюють вазоконстрикцію, ішемію та ушкодження ниркових структур. Підвищується продукція прозапальних цитокінів, що ушкоджують ендотелій клубочків та каналцевий епітелій, ініціюють апоптоз і некроз клітин проксимальних каналців, знижуючи ШКФ та реабсорбційну здатність [17]. Спостережуване зменшення екскреції креатиніну веде до його затримки – ретенційної азотемії. Як уже зазначено, особливість моделі ГТТ у щурів – гіпонатріємія, нетипова для ГТТ людини [11]. Можна припустити, що вона зумовлена значною екстрауренальною втратою  $\text{Na}^+$ . Не виключена й трансмінералізація із затримкою іонів  $\text{Na}^+$  всередині клітин, що потребує окремого дослідження. Гіпонатріємія викликає неврологічні порушення з пригніченням рухової активності. Поєднання гіпонатріємії з гіперкаліємією зумовлює ризик тяжких аритмій та зупинки серця [18].

Два інгібітори ЦОГ різної селективності – парацетамол та цефекоксид – ефективно зменшують гіпертермію на моделі ГТТ. Вони не усувають зменшення ШКФ, але неоднаково впливають на функцію нирок та водно-сольовий обмін. Парацетамол, хоча має мембраностабілізуючі та антиоксидантні властивості [19], за ГТТ викликає в окремих щурів гостру ниркову недостатність з олігурією та значною азотемією, не усуває гіпонатріємію та гіперкаліємію, посилює протеїнурію. Цефекоксид коригує небезпечні електролітні порушення – гіпонатріємію та гіперкаліємію, нормалізує  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  коефіцієнт сечі, послаблюючи мінералокортикоїдний контроль видільної функції нирок. Його захисний вплив може ґрунтуватися на зменшенні запалення – важливого механізму ушкодження нирок за ГТТ. Як парацетамол, так і цефекоксид за ГТТ зменшують ступінь гемоконцентрації. Проте вони не лише не усувають, а й дещо збільшують підвищення вмісту сечовини в крові, причина чого потребує з'ясування.

Окрім здатності до ефективної термопротекції за ГТТ, останнім часом виявляються інші нові грані фармакологічних властивостей цефекоксибу. Зокрема, за неoad'ювантної поліхіміотерапії вторинно-набрякового раку грудної залози цей інгібітор ЦОГ-2 статистично значуще поліпшує регресію первинної пухлини та зони набряку, підвищує загальну та безрецидивну вижива-

ність пацієнток, що корелює з протизапальними властивостями [20]. Отже, відомі ще далеко не всі фармакотерапевтичні можливості цього, здавалося б, добре вивченого НПЗП.

Результати цього дослідження експериментально обґрунтовують доцільність застосування цефекоксибу (але не парацетамолу) як термопротектора за ГТТ за критеріями ефективності та безпеки з позиції ренальних функцій та водно-сольового обміну. Хоча практично всі НПЗП можуть бути нефротоксичними [8], негативного впливу цефекоксибу на функціональний стан нирок за модельної ГТТ не виявлено. Парацетамол за ГТТ не усуває електролітні порушення та може посилювати пошкодження нирок, викликаючи анурію та високу азотемію, тому його застосування не можна вважати доцільним.

### Висновки

1. Гостра теплова травма в щурів веде до виразної гіпертермії та супроводжується тяжким порушенням функціонального стану нирок та водно-електролітного балансу. Виникає олігурія, значне зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гемоконцентрація без значного зменшення кількості позаклітинної рідини.
2. Парацетамол (125 мг/кг) та цефекоксид (8,4 мг/кг) за гострої теплової травми ефективно протидіють гіпертермії, зменшують гемоконцентрацію, проте по-різному впливають на функціональний стан нирок та водно-сольового обміну.
3. Парацетамол викликає в окремих щурів гостру ниркову недостатність з олігурією та значною азотемією, не усуває гіпонатріємію та гіперкаліємію, сприяє посиленню протеїнурії.
4. Цефекоксид за гострої теплової травми усуває гіпонатріємію та гіперкаліємію, зменшує мінералокортикоїдний контроль видільної функції нирок, не виявляє додаткових нефротоксичних властивостей.
5. Результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування цефекоксибу, але не парацетамолу як термопротектора за гострої теплової травми за критеріями ефективного зменшення гіпертермії та нормалізації порушень електролітного складу крові без додаткового порушення функціонального стану нирок.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Zandalinas SI, Fritschi FB, Mittler R. Global warming, climate change, and environmental pollution: recipe for a multifactorial stress combination disaster. *Trends Plant Sci.* 2021; 26(6): 588–599. doi: 10.1016/j.tplants.2021.02.011.
2. Cramer MN, Gagnon D, Laitano O, Crandall CG. Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury. *Physiol Rev.* 2022; 102(4): 1907–1989. doi: 10.1152/physrev.00047.2021.
3. Hansson E, Glaser J, Jakobsson K, et al. Pathophysiological mechanisms by which heat stress potentially induces kidney inflammation and chronic kidney disease in sugarcane workers. *Nutrients.* 2020; 12(6): 1639. doi: 10.3390/nu12061639.
4. Garcia CK, Renteria LI, Leite-Santos G, Leon LR, Laitano O. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ Med.* 2022; 1(1): e000239. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000239.
5. Desai Y, Khraishah H, Alahmad B. Heat and the heart. *Yale J Biol Med.* 2023; 96(2): 197–203. doi: 10.59249/HGAL4894.
6. Knapik JJ, Epstein Y. Exertional heat stroke: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *J Spec Oper Med.* 2019; 19(2): 108–116. doi: 10.55460/5P2Q-1MBQ.
7. Chuykova P, Shtrygol' S, Taran A, Yudkevych T, Lebedinets I, Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024; 2(48): 4–11. doi: 10.15587/2519-4852.2024.301620.
8. Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs – myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect.* 2021; 9(4): e00817. doi: 10.1002/prp2.817.

9. Krishtal MV, Hozhenko AI, Sirmann VM. Patofiziologhiia nyrok: navchalnyi posibnyk [*Patophysiology of kidneys: textbook*]. Odesa: Feniks; 2020. 144 p. (in Ukrainian).
10. Shtrygol' SYu. Subdiaphragmal caval stenosis in rats in dynamics as a model of the edema syndrome and its sensitivity to a high-sodium diet. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*. 2023; 1–2(71–72). (In Ukrainian). doi: 10.5281/zenodo.7617488.
11. People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine. Expert consensus on standardized diagnosis and treatment for heat stroke. *Mil Med Res*. 2016; 3:1. doi: 10.1186/s40779-015-0056-z.
12. Bouchama A, Roberts G, Al Mohanna F, et al. Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke. *J Appl Physiol (1985)*. 2005; 98(2): 697–705. doi: 10.1152/japplphysiol.00461.2004.
13. Lim SY, Panikkath R, Prabhakar S. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with prolonged ketorolac use. *Clin Nephrol Case Stud*. 2014; 2(1): 5–8. doi: 10.5414/CNCS108083.
14. Oliveira RA, Rennó Sierra AP, et al. Impact of hot environment on fluid and electrolyte imbalance, renal damage, hemolysis, and immune activation postmarathon. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 9824192. doi: 10.1155/2017/9824192.
15. Daoud A, Dalhoff KP, Petersen TS. Paracetamol-induced acute kidney injury in the absence of acute liver injury: a retrospective cohort study. *Toxicol Commun*. 2022; 6(1): 97–100. doi: 10.1080/24734306.2022.2117941.
16. Santra G. Heat stress nephropathy: an emerging epidemic of global warming. *J Assoc Physicians India*. 2024; 72(10): 110. doi: 10.59556/japi.72.0686.
17. Amorim F, Schlader Z. The kidney under heat stress: a vulnerable state. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2025; 34(2): 170–176. doi: 10.1097/MNH.0000000000001050.
18. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(11): 3155–3165. doi: 10.1681/ASN.2016121344.
19. Alchin J, Dhar A, Siddiqui K, Christo PJ. Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older. *Curr Med Res Opin*. 2022; 38(5): 811–825. doi: 10.1080/03007995.2022.2049551.
20. Bilyi OM. The effectiveness of the combined action of celecoxib and neoadjuvant polychemotherapy in the comprehensive treatment of patients with secondary edematous breast cancer. *Ukrainian Radiological and Oncological Journal*. 2025 Mar; 33(1): 72–81. doi: 10.46879/ukroj.1.2025.72-81.

Надійшла до редакції 08.04.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування shtrygol@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 «А» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія» (Наказ Міністерства освіти і науки України № 1721 від 10.12.2024, додаток 6; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/c490fe/675c490fea3a6035511617.pdf>)

Щороку в журналі друкується близько дев'яноста статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни – він занесений до Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України», Scopus Content Selection and Advisory Board (CSAB) розглянула заявку журналу «Одеського медичного журналу» та схвалила її для реферування в наукометричній базі Scopus 25.10.2023 р.

У серпні 2022 року наукове видання «Одеський медичний журнал» отримало тримісячну стипендію від проєкту «Підтримка українським редколегіям» (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff). SUES є ініціативою європейських установ та організацій, мета яких полягає в підтримці наукової спільноти України.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна в будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс – 48717.

Журнал виходить шість разів на рік.

ISSN 2226-2008

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (починаючи з № 3 (181) 2022 р.)

### ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних та експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт із медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 7–15 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем із таких спеціальностей: 221 – стоматологія, 222 – медицина, 226 – фармація, промислова фармація, 228 – педіатрія:

– генетика та прикладні аспекти медичної генетики;  
– біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;  
– роботи з новітніх клітинних технологій;

– новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

– досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

– профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) експериментальні дослідження, огляди, клінічні випадки, нові методи та технології з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини, педіатрії та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в електронному варіанті зі сканом першої сторінки з підписами всіх авторів. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті в журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується сканом (1) направлення до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, (2) відомостями про авторів (з декларуванням участі кожного автора з деталізацією вкладу у підготовці статті), (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для

вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію від кожної із цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього – по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – англійська та українська (перевага віддається англійським роботам).

10. Матеріал статті має бути викладений за такою схемою:

- а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), ORCID ID кожного автора;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;
- д) два резюме: українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) та англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);
- е) постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- ж) формулювання мети статті (постановка завдання);
- з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 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 загальновживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери

(великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 20 джерел, в оглядах – до 60. На кожену роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

#### Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensing C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. У бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно

приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на сайті ISSN або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номери DOI («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання у форматі активного гіперпосилання. Форма для пошуку DOI: Crossref system.

#### **Для матеріалів конференцій:**

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі англійською. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви англійською. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

#### **Для монографій та інших книжок:**

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii* [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом англійською мовою у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

**Зауважуємо:** у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Також не слід у ньому застосовувати знаки розділення: // та –. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади

оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням [http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page\\_8912.html](http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html).

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх зміст, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 2000 гривень (за 12 сторінок). За кожну додаткову сторінку необхідно додати до публікаційного внеску 40 гривень. Публікаційний внесок покриває витрати, пов'язані з коректурою і 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](mailto:omj@onmedu.od.ua).

24. Редакція «Одеського медичного журналу»: Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: [redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua](mailto:redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua)

Відповідальні секретарі журналу – доцент Грекова Алла, тел.: +38 (097) 938 30 52, доцент Юрченко Ірина, тел.: +38 (050) 815 53 05

Контактна особа (Видавничий дім «Гельветика») – Демченко Христина, тел.: +380 (93) 035 42 60; e-mail: [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 587 56 36

Сторінки журналу: [journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua), [journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home](http://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home)

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

*Середній час очікування публікації* (від дня подачі до дня публікації) – 2–8 місяців (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).



### ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), **(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті)**, декларує(мо), що у статті **(назва наукової статті)** наявний оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не містяться елементи плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

**Примітки:** 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної установи.

### ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ рукописів наукових статей, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її вдосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. одне одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням із редакційною колегією журналу взаємодія рецензента та автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише в тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладу матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання прейниту, у якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден із думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

# INFORMATION ABOUT EDITION

## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“Odesa Medical Journal”)

### Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

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

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “A” (branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 «Pharmacy, industrial pharmacy», 228 “Pediatrics” (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1721 dated 10.12.2024, appendix 6; available at <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/c49/0fe/675c490fea3a6035511617.pdf>).

About 90 articles are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”, “Scientific Periodics of Ukraine”. The Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB) has reviewed application of the Odesa Medical Journal and approved it for coverage in Scopus database 25.10.2023. In August 2022, the scientific publication “Odesa Medical Journal” received a three-month scholarship from the “Support to Ukrainian Editorial Staff” (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff) project. SUES is an initiative of European institutions and organizations, the purpose of which is to support the scientific community of Ukraine.

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point. Subscription index – 48717.

ISSN 2226-2008

Frequency of the Journal: The Journal appears bimonthly.

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (since N 3 (181) 2022)

### THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 7–15 pages, reviews – up to 12–20 pages.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics;

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) experimental manuscripts, reviews, clinical cases, novel methods and technologies on current issues of dentistry, medicine, pediatrics, and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Odesa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of

the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. An article is accompanied with a scan of (1) letter to the editorial staff, a vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, (2) information about the authors (with each author's contribution statement detailing his/her participation in the work), (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors), authors' ORCID ID;

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration,

the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 20 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

#### **For articles:**

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a

point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link as hyperlink. Search form for DOI: Crossrefsystem.

#### **For materials of conferences:**

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. 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, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektiny v gistokhimii* [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582-97 and National State Standard 7.12-93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from [http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page\\_8912.html](http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html).

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Rich Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 2,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua).

24. "Odesa Medical Journal" contacts:

Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine;

e-mail: [redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua](mailto:redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua)

Executive Secretaries — Associate Professor Alla Grekova, phone +38 (097) 938 30 52, Associate Professor Iryna Yurchenko, phone +38 (050) 815 53 05

Person of contact (Publishing House "Helvetica") – Khrystyna Demchenko,

phone: +380 (93) 035 42 60;

e-mail: [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 587 56 36

Journal sites: [journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua),

[journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home](http://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home)

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

*The average waiting time of publication* (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

## DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education” **absent**.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

**Date**

**Signature(s)**

**Notes:** 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

## MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to “Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editor-in-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists – doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary – to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism.com. The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double “blind” reviewing (neither the author nor the reviewer know each other’s names). The review is provided to the author of the article at his request without a signa-

ture, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer’s point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief’s or vice-editor-in-chief’s decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



## НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (194) 2025

Коректура • *Ірина Чудеснова*

Комп'ютерна верстка • *Вікторія Гайдабрус*

E-mail: [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 27.06.2025.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 10,98. Ум. друк. арк. 13,25.

Замов. № 0825/648. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»

65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1

Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08

E-mail: [mailbox@helvetica.ua](mailto:mailbox@helvetica.ua)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 7623 від 22.06.2022 р.