ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (199)/2026

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (199)

Видавничий дім
«Гельветика»
2026

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

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

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

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

Одеський медичний журнал

№ 2 (199) 2026

Заснований у 1926 році, поновлений у 1997 році

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

Науковий редактор
Професор П. Б. АНТОНЕНКО

Відповідальний секретар
Доцент А. В. ГРЕКОВА

Редакційна колегія
П. Б. Антоненко, М. Л. Аряєв, Фуркан Аяз, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, В. Н. Горохівський, Б. П. Громовик, В. В. Грубнік, О. В. Дєньга, М. М. Лебедюк, В. Г. Марічереда, С. М. Марчишин, В. В. Ніколаєвський, Я. В. Рожковський, Нінель Ревенко, Г. С. Сенаторова, А. С. Сон, Л. М. Унгурян, С. А. Шнайдер

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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,
протокол № 11 від 07.05.2026 р.

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

ISSN 2226-2008
DOI 10.32782/2226-2008-2026-2

© Одеський національний медичний університет, 2026

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIJ MEDICNIJ ZURNAL

№ 2 (199)

Publishing House
"Helvetica"
2026

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

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

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

The founder of "Odesa Medical Journal" is the Odesa National Medical University.

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

Odes'kij medicnij zurnal

№ 2 (199) 2026

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 A. V. GREKOVA

Editorial Board
P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, Furkan Ayaz, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskyi, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskyi, B. P. Hromovyk, V. V. Hrubnik, O. V. Denha, 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
May 07, 2026, protocol № 11

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

ISSN 2226-2008
DOI 10.32782/2226-2008-2026-2

© The Odesa National Medical University, 2026

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

I. R. Gridina, S. S. Chernadchuk, I. L. Ryzhko
METABOLIC AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT TISSUES UNDER THE EFFECT OF ELECTRONIC CIGARETTES.....9

М. О. Чиж, І. В. Бєлочкіна, В. Ю. Глоба, І. В. Слета
ВПЛИВ ВИХІДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСУ НА ВИЖИВАНІСТЬ ЩУРІВ З ЕПІНЕФРИН-ІНДУКОВАНОЮ КАРДІОПАТІЄЮ: АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ.....16

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Ю. В. Барінов, С. А. Риков, Н. В. Коновалова, О. В. Потапчук, О. В. Гузун
КОЕФІЦІЄНТ СТРЕСОВОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ЯК ПРЕДИКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ ГЛАУКОМИ НА ТЛІ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ.....22

Arvina Rajasekar, Hande Uzunçıbuk, Silvia Piccolo, Maria Maddalena Marrapodi, Giuseppe Minervini
CLINICAL OUTCOMES AND MMP-8 LEVELS OF ADJUNCTIVE ER,CR:YSGG LASER THERAPY IN PERI-IMPLANTITIS TREATMENT.....30

V. I. Velychko, Ye. I. Yurchenko, D. H. Havrychenko, S. S. Shcherbakov, I. V. Yurchenko
INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACUTE CORONAVIRUS INFECTION.....36

M. L. Aryayev, D. S. Selimkhanova, L. I. Senkivska
CORRECTION OF INCREASED ANXIETY IN CHILDREN WITH OBESITY USING *PASSIFLORA INCARNATA* EXTRACT.....43

O. E. Abaturov, A. O. Nikulina, D. L. Shulzhenko
ROLE OF THE SINGLE-NUCLEOTIDE VARIANT rs17492553 OF THE UMAMI RECEPTOR GENE *TAS1R1* IN THE DEVELOPMENT OF METABOLICALLY UNHEALTHY OBESITY IN CHILDREN.....49

S. O. Varzar, M. L. Ankin
RADIOGRAPHIC COLLAPSE AS A CRITICAL THRESHOLD IN THE CHOICE BETWEEN TUNNELING AND TOTAL HIP REPLACEMENT: A MULTICENTER ANALYSIS OF TACTICAL DECISIONS.....56

Yu. L. Bandrivsky, Ye. V. Osarchuk
PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF TOOTH ENAMEL IN INTERNALLY DISPLACED CHILDREN UNDER VARIOUS PSYCHOEMOTIONAL CONDITIONS.....62

С. О. Борисов, Ф. І. Костєв, О. В. Борисов, С. Г. Коломійчук, Д. В. Мартинюк
ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ БІОМАРКЕРІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ.....69

D. O. Tymchyshyn, O. O. Budniuk
THE IMPACT OF REGIONAL ANALGESIA ON PAIN INTENSITY AND CORTISOLEMIA LEVELS IN WOUNDED PATIENTS WITH COMBAT TRAUMA OF THE EXTREMITIES.....75

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

A. G. Volianska, H. V. Shytova, G. L. Lavrynenko, O. Yu. Kormilets
IMPACT OF ENDOMETRIOSIS ON OVARIAN RESERVE AND FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION: A REVIEW OF CURRENT EVIDENCE.....81

M. M. Perepeliuk
PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS IN HEPATOLOGY AND VENOUS THROMBOEMBOLISM: REAL-WORLD EVIDENCE ANALYSIS (2016–2025).....92

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

В. О. Заболотнов, С. В. Гордійчук, В. Й. Шатило, О. О. Хватова, А. В. Гайченко
ГОСТРИЙ ЖИВІТ У ВАГІТНИХ У ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ
(З КЛІНІЧНИМИ ВИПАДКАМИ)..... 98

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

O. B. Pankevych, B. P. Hromovyk
PHARMACEUTICAL SAFETY OF THE STATE: RESULTS OF EXPERT ASSESSMENT..... 105

Н. Є. Чемодурова, В. А. Туркіна, А. М. Філіпська, Н. І. Гудзь
ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ЛОСЬЙОНІВ З МІНОКСИДИЛОМ ТА РОЗЧИНІВ
ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ: АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ТЕСТУВАННЯ НА ТОКСИЧНІСТЬ
(МЕТОД HET-CAM)..... 112

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

I. R. Gridina, S. S. Chernadchuk, I. L. Ryzhko
METABOLIC AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT TISSUES UNDER THE EFFECT OF ELECTRONIC CIGARETTES.....9

M. O. Chyzh, I. V. Belochkina, V. Yu. Globa, I. V. Sleta
IMPACT OF BASELINE AUTONOMIC STATUS ON SURVIVAL IN RATS WITH EPINEPHRINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY: ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY.....16

CLINICAL PRACTICE

Yu. V. Barinov, S. A. Rikov, N. V. Konovalova, O. V. Potapchuk, O. V. Guzun
STRESS HYPERGLYCEMIA RATIO AS A PREDICTOR OF THE EFFECTIVENESS OF COMBINED TREATMENT OF NEOVASCULAR GLAUCOMA IN PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY.....22

Arvina Rajasekar, Hande Uzunçıbuk, Silvia Piccolo, Maria Maddalena Marrapodi, Giuseppe Minervini
CLINICAL OUTCOMES AND MMP-8 LEVELS OF ADJUNCTIVE ER,CR:YSGG LASER THERAPY IN PERI-IMPLANTITIS TREATMENT.....30

V. I. Velychko, Ye. I. Yurchenko, D. H. Havrychenko, S. S. Shcherbakov, I. V. Yurchenko
INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACUTE CORONAVIRUS INFECTION.....36

M. L. Aryaiev, D. S. Selimkhanova, L. I. Senkivska
CORRECTION OF INCREASED ANXIETY IN CHILDREN WITH OBESITY USING *PASSIFLORA INCARNATA* EXTRACT.....43

O. E. Abaturov, A. O. Nikulina, D. L. Shulzhenko
ROLE OF THE SINGLE-NUCLEOTIDE VARIANT RS17492553 OF THE UMAMI RECEPTOR GENE *TAS1R1* IN THE DEVELOPMENT OF METABOLICALLY UNHEALTHY OBESITY IN CHILDREN.....49

S. O. Varzar, M. L. Ankin
RADIOGRAPHIC COLLAPSE AS A CRITICAL THRESHOLD IN THE CHOICE BETWEEN TUNNELING AND TOTAL HIP REPLACEMENT: A MULTICENTER ANALYSIS OF TACTICAL DECISIONS.....56

Yu. L. Bandrivsky, Ye. V. Osarchuk
PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF TOOTH ENAMEL IN INTERNALLY DISPLACED CHILDREN UNDER VARIOUS PSYCHOEMOTIONAL CONDITIONS.....62

S. O. Borisov, F. I. Kostyev, O. V. Borisov, S. G. Kolomiychuk, D. V. Martinyuk
EVALUATION OF THE INFORMATIVENESS OF BIOMARKERS FOR PYELONEPHRITIS PROGRESSION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS.....69

D. O. Tymchyshyn, O. O. Budniuk
THE IMPACT OF REGIONAL ANALGESIA ON PAIN INTENSITY AND CORTISOLEMIA LEVELS IN WOUNDED PATIENTS WITH COMBAT TRAUMA OF THE EXTREMITIES.....75

LITERATURE REVIEW

A. G. Volianska, H. V. Shytova, G. L. Lavrynenko, O. Yu. Kormilets
IMPACT OF ENDOMETRIOSIS ON OVARIAN RESERVE AND FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION: A REVIEW OF CURRENT EVIDENCE.....81

M. M. Perepeliuk
PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS IN HEPATOLOGY AND VENOUS THROMBOEMBOLISM: REAL-WORLD EVIDENCE ANALYSIS (2016–2025).....92

A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

V. O. Zabolotnov, S. V. Gordiychuk, V. Y. Shatylo, O. O. Khvatova, A. V. Haichenko
ACUTE ABDOMEN IN PREGNANT WOMEN IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY (WITH CLINICAL CASES) 98

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

O. B. Pankevych, B. P. Hromovyk
PHARMACEUTICAL SAFETY OF THE STATE: RESULTS OF EXPERT ASSESSMENT 105

N. Ye. Chemodurova, V. A. Turkina, A. M. Filipska, N. I. Hudz
SAFETY ASSESSMENT OF MINOXIDIL LOTIONS AND HEMODIALYSIS SOLUTIONS: ALTERNATIVE TOXICITY TESTING METHODS (HET-CAM METHOD) 112

UDC 577.1:615.9:613.84
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-1

I. R. Gridina[1, 2] https://orcid.org/0009-0000-8862-582X
S. S. Chernadchu[2] https://orcid.org/0000-0003-3109-7418
I. L. Ryzhko[2] https://orcid.org/0000-0002-3049-1483

METABOLIC AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT TISSUES UNDER THE EFFECT OF ELECTRONIC CIGARETTES

[1] Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2] Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

UDC 577.1:615.9:613.84

I. R. Gridina[1, 2], S. S. Chernadchuk[2], I. L. Ryzhko[2]

METABOLIC AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT TISSUES UNDER THE EFFECT OF ELECTRONIC CIGARETTES

[1] Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2] Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

Introduction. Electronic cigarettes are widely used as a potentially less harmful alternative to conventional smoking, generating aerosol without exothermic combustion. Exposure to e-cigarette aerosols increases reactive oxygen species and lipid peroxidation products, which modify key metabolic enzymes and disrupt energy and lipid homeostasis. These effects are reflected in elevated lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) activities, altered glucose levels, and morphological tissue changes confirmed by histology.

Aim of the study. To establish organ-specific changes in energy and lipid homeostasis indicators, as well as morphological alterations in rat tissues under conditions of chronic exposure to electronic cigarette aerosols.

Materials and Methods. Twenty adult male Wistar rats were divided into the experimental (n = 10) and the control (n = 10) groups. Experimental animals were exposed to aerosol from an Elf Bar 1500 Ultra e-cigarette for 20 minutes daily over three months; animals in the control group were not exposed. Animals were euthanized one hour after the final session, and tissue samples from the lungs, liver, heart, kidneys, and brain were collected for biochemical assays and histological examination.

Results. Chronic exposure increased LDH and CK in lungs and liver, indicating anaerobic glycolysis activation and cytolytic injury, accompanied by inflammation, edema, and alveolar disruption. Reduced tissue glucose and suppressed enzymatic activity in the heart and kidneys were associated with microcirculatory disturbances. Lipid accumulation correlated with inflammatory and edematous reactions, while brain histology revealed increased vascular permeability.

Conclusions. Chronic e-cigarette aerosol exposure induces organ-specific metabolic and structural alterations, disrupting energy and lipid metabolism and causing histological damage, most pronounced in the lungs.

Keywords: electronic cigarettes, biochemical markers, toxicity, organ-specificity, histology.

УДК 577.1:615.9:613.84

І. Р. Грідіна[1, 2], С. С. Чернадчук[2], І. Л. Рижко[2]

МЕТАБОЛІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ТКАНИНАХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЕЛЕКТРОННИХ СИГАРЕТ

[1] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2] Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

Електронні сигарети широко використовуються як альтернатива традиційному тютюнопалінню, однак їх аерозолі містять низку токсичних компонентів, здатних індукувати метаболічні та запальні порушення. Метою роботи було оцінити органоспецифічні зміни показників енергетичного та ліпідного гомеостазу, а також морфологічні зміни в тканинах щурів за умов хронічної експозиції парами електронних сигарет.

Встановлено, що хронічна експозиція аерозолями електронних сигарет зумовлює виражені метаболічні порушення в окремих органах. Гістологічні дослідження виявили розвиток запальних, судинно-набрякових і структурних змін. Отримані результати свідчать про системний характер токсичної дії аерозолів електронних сигарет та їх здатність викликати поєднані метаболічні й морфологічні порушення.

Ключові слова: електронні сигарети, біохімічні маркери, токсичність, органоспецифічність, гістологічні дослідження.

© I. R. Gridina, S. S. Chernadchuk, I. L. Ryzhko, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction

Electronic cigarettes have become increasingly widespread in recent years as an alternative to conventional tobacco smoking; however, their aerosols contain nicotine, aldehydes, formaldehyde, heavy metals, and other toxic compounds potential to induce metabolic and oxidative disturbances. The investigation of biochemical changes in tissues under exposure to electronic cigarette aerosols is important for understanding the potential risks to human health.

Exposure to electronic cigarette aerosols may induce mitochondrial dysfunction in tissues (for example, in the liver and myocardium), resulting in decreased β-oxidation of fatty acids. This, in turn, leads to triglyceride accumulation in tissues, a simultaneous decrease in adenosine triphosphate (ATP) levels and compensatory activation of glycolysis, as well as increased release of cytosolic enzymes, namely lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK), into the tissue supernatant.

Reactive oxygen species, the levels of which also increase under exposure to electronic cigarette aerosols, as well as lipid peroxidation products, covalently modify key metabolic proteins (for example, mitochondrial enzymes and enzymes involved in β-oxidation), which may cause functional decompensation of energy metabolism and altered lipid homeostasis; this simultaneously contributes to membrane damage, as evidenced by increased activity of LDH and CK [1; 2].

The exact mechanisms by which e-cigarettes vaping induces vascular defects remain unknown, but they are likely multifactorial and predominantly atherogenic. It is believed that the atherogenic effect is mediated by nicotine and carbon monoxide present in cigarette smoke [3; 4]. It has also been hypothesized that these vascular injuries may result from smoking-induced oxidative stress, since cigarette smoke contains a large number of potentially reactive oxygen and nitrogen species [5].

Organ-specific enzymes are used to assess tissue destruction in various diseases, and CK is regarded as a reliable marker for evaluating myocardial, muscular, and cerebral injury. Creatine kinase is a cytosolic enzyme that catalyzes the reversible phosphorylation of creatine using ATP, while the transfer of a high-energy phosphate group represents an important step in various physiological processes. The determination of LDH and CK in tissues makes it possible to assess local cellular damage and the state of energy metabolism. Glucose level is an important indicator of energy balance, and its alterations may be associated with the effects of nicotine and other smoke components on the regulation of carbohydrate metabolism. Measuring LDH, CK, and glucose levels allows for the assessment of the metabolic changes occurring in the body.

Aim of the study. To establish organ-specific changes in energy and lipid homeostasis indicators, as well as morphological alterations in rat tissues under conditions of chronic exposure to electronic cigarette aerosols.

Materials and Methods

In our study, a passive smoking model was implemented. According to this model, the experimental animals receive toxic substances through exposure to e-cigarette aerosol within an inhalation chamber (Fig. 1).

The system consisted of a 5 L inhalation chamber, a 300 mL syringe, an Elf Bar 1500 Ultra electronic cigarette, and a one-way valve allowing the syringe to be filled with aerosol from the electronic cigarette and subsequently delivered into the inhalation chamber for animal exposure [6]. Two animals were simultaneously placed in the chamber.

The experiment was performed on 20 sexually mature male Wistar rats aged 8–10 weeks and weighing 180–220 g. The animals were divided into two groups: the experimental group (10 rats) and the control group (10 rats). Rats of the experimental group were daily exposed to electronic

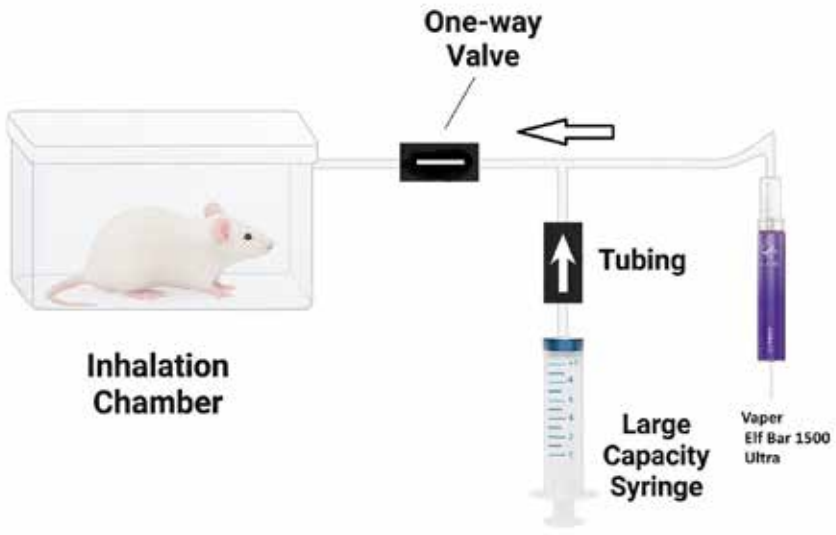


Fig. 1. Passive smoking model

cigarette aerosol inhalation (100 mL/min, 20 min), whereas the control group animals were not subjected to vaping exposure.

The Elf Bar 1500 Ultra electronic cigarette (China) consisted of four main components: propylene glycol, glycerin, nicotine salt (50 mg/mL), and flavoring agents. The liquid volume was 4.8 mL.

Experimental studies were conducted in accordance with generally accepted bioethical standards. The animals were maintained under standard vivarium conditions in compliance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986). The experimental protocol was reviewed and approved by the Department of Molecular Biology, Biochemistry, and Genetics of Odesa I. I. Mechnikov National University (Protocol No. 4, 2025).

After 3 months, the rats were withdrawn from the experiment under thiopental anesthesia (20 mg/kg): 1 hour after completion of the final inhalation session in order to record the most relevant morphological and biochemical changes in tissues. Following euthanasia, animal tissues were isolated, weighed, and homogenized in 0.9% NaCl solution at a ratio of 1:10. The homogenates were centrifuged at 10,000 g for 15 min, after which the supernatant was used for biochemical analyses.

A marker of chronic exposure in the study was the regular and repeated exposure to electronic cigarette aerosol throughout the entire experimental period, corresponding to accepted approaches used in vape inhalation models [7]. The observed metabolic and structural changes confirm the systemic toxicity of chronic e-cigarette exposure.

The catalytic activity of LDH and CK was determined according to International Federation of Clinical Chemistry recommendations using kinetic spectrophotometric methods at a wavelength of 340 nm (37°C), whereas glucose concentration was measured by the hexokinase method. Total cholesterol and triglycerides were determined enzymatically with photometric registration of the results [8].

Statistical processing of the obtained results was performed using Student's t-test with Microsoft Excel software. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$ according to Student's tables [9].

For histological examination of tissue material, samples of the lungs, brain, and liver were isolated and prepared for further analysis using generally accepted methods [10]. The material was stained with hematoxylin and eosin, and subsequent histological examination was performed using a light microscope equipped with an image capture camera.

Research results and their discussion

Chronic inhalation exposure to electronic cigarette aerosols induced pronounced organ-specific changes in energy metabolism parameters in rat tissues. Analysis of LDH and CK activity, as well as glucose levels, indicates remodeling of cellular energy supply and the development of metabolic stress under conditions of prolonged aerosol exposure (Table 1).

In lung tissue, a moderate decrease in glucose concentration (by 10.2%) was observed, accompanied by a significant increase in LDH (+20.8%) and CK (+47.1%) activity. Such a combination of changes may reflect upregulation of glycolysis in response to increased cellular energy demand, as well as damage to cellular membranes with the release of cytosolic enzymes. The obtained data are consistent with the concept of local metabolic and structural stress development in the lungs as the primary organ exposed to inhaled aerosol.

Similar metabolic alterations have been described in experimental models of electronic cigarette aerosol exposure and are associated with cellular stress and impaired energy homeostasis in the pulmonary epithelium. Although direct markers of oxidative stress were not assessed in the present study, the detected changes are consistent with pre-

Table 1

Biochemical parameters of energy metabolism in rat tissues following chronic electronic cigarette aerosol exposure

Tissue	Parameter	Control group	Experimental group	Δ (%)
Lungs	Glucose (mmol/g)	0.00490 ± 0.0005	0.00440 ± 0.0005	−10.2
	Lactate dehydrogenase (mmol/min/g)	0.674 ± 0.05	0.816 ± 0.78*	+20.8
	Creatine kinase, (mmol/min/g)	0.606 ± 0.04	0.891 ± 0.82*	+47.1
Cardiac muscle	Glucose (mmol/g)	0.01040 ± 0.001	0.00530 ± 0.0005*	−49.0
	Lactate dehydrogenase (mmol/min/g)	6.853 ± 0.61	6.066 ± 0.60	−11.4
	Creatine kinase, (mmol/min/g)	16.45 ± 1.54	12.02 ± 1.18*	−27.0
Kidneys	Glucose (mmol/g)	0.00440 ± 0.0005	0.00410 ± 0.0005	−6.9
	Lactate dehydrogenase (mmol/min/g)	0.951 ± 0.08	0.671 ± 0.07*	−29.4
	Creatine kinase, (mmol/min/g)	0.978 ± 0.08	0.858 ± 0.08	−12.2
Liver	Glucose (mmol/g)	0.07190 ± 0.007	0.05710 ± 0.005*	−20.6
	Lactate dehydrogenase (mmol/min/g)	11.910 ± 1.23	16.740 ± 1.68*	+40.4
	Creatine kinase, (mmol/min/g)	0.402 ± 0.03	0.593 ± 0.05*	+47.5

* – $p < 0.05$ compared to the control group.

viously described oxidative stress-mediated effects of electronic cigarettes [11; 12].

In cardiac muscle tissue, a marked decrease in glucose content (49.0%) was detected in combination with suppression of both LDH (−11.4%) and CK (−27.0%) activity. Such a pattern of changes may indicate impaired glucose delivery or utilization, decreased glycolytic activity, and functional exhaustion of enzymatic systems. Reduced CK activity, which plays a key role in rapid ATP resynthesis in cardiomyocytes, indicates potential myocardial energy instability and increased susceptibility of cardiac tissue to functional disturbances.

In the kidneys, the changes were less pronounced; however, they were characterized by a tendency toward decreased tissue glucose levels (−6.9%) and a substantial reduction in LDH activity (−29.4%), which may indicate suppression of glycolytic processes in nephron cells. The detected alterations indicate the sensitivity of renal tissue to the systemic effects of electronic cigarette aerosol components and possible impairment of energy supply to the tubular apparatus.

The liver exhibited a distinct metabolic response pattern: a decrease in glucose levels (−20.6%) was combined with a significant increase in LDH (+40.4%) and CK (+47.5%) activity. Such dynamics may reflect activation of anaerobic glycolysis against the background of impaired mitochondrial oxidation, as well as structural hepatocyte damage accompanied by the release of intracellular enzymes. Considering the central role of the liver in the regulation of energy and lipid metabolism, such alterations may have systemic consequences for the metabolic homeostasis of the organism.

Similar organ-specific disturbances of energy metabolism have been described in experimental models of electronic cigarette aerosol exposure and are associated with the development of cellular stress and mitochondrial dysfunction. Although direct markers of oxidative stress were not determined within the scope of this study, the identified biochemical alterations are consistent with previously described oxidative stress-mediated mechanisms of electronic cigarette toxicity.

The next stage of the study involved the investigation of changes in lipid homeostasis in rat tissues under conditions of chronic e-cigarette aerosol exposure (Table 2). A general tendency toward increased levels of total cholesterol and triglycerides was established in all examined organs compared with the control group.

The most pronounced relative increase in cholesterol concentration was observed in cardiac muscle tissue (+41.2%), which may indicate disruption of intracellular lipid balance and the potential development of lipotoxic effects in cardiomyocytes. Elevated tissue cholesterol levels may adversely affect cellular membrane stability, mitochondrial function, and contribute to the activation of apoptotic processes.

The greatest accumulation of triglycerides was recorded in renal tissue (+32.0%), which may be associated with impaired β-oxidation of fatty acids or increased lipid deposition in tubular epithelial cells. Such alterations potentially create conditions for the development of local inflammation and renal functional disturbances during prolonged exposure.

In the liver and lungs, the increase in cholesterol and triglyceride content was moderate, which may reflect a combination of the local effects of inhaled aerosol and systemic metabolic effects induced by nicotine and inflammatory mediators. Considering the key role of the liver in lipid metabolism, even moderate alterations may be clinically significant under conditions of chronic exposure. The obtained results are consistent with data from other experimental studies demonstrating alterations in tissue lipid composition following exposure to electronic cigarette aerosol or nicotine [13].

Particular attention should be paid to the hypothesis of lipotoxicity in cardiac tissue: elevated intracellular cholesterol levels may impair membrane stability, mitochondrial function, and promote apoptotic processes in cardiomyocytes, potentially increasing the risk of functional disturbances during prolonged exposure. Similar mechanistic concepts regarding the effects of nicotine and associated metabolic disturbances on cardiovascular tissues have been described in both classical and contemporary studies. A significant increase in triglycerides in the kidneys may reflect impaired β-oxidation of fatty acids or enhanced lipid deposition in renal tubules, accompanied by local inflammation and potential impairment of renal function during chronic exposure [14; 15].

Thus, the obtained results indicate the systemic nature of metabolic disturbances induced by electronic cigarette aerosols, accompanied by the development of organ-specific alterations in energy and lipid homeostasis. The identified biochemical changes are in good agreement with the described morphological alterations in tissues and

Table 2

Biochemical parameters of lipid homeostasis in rat tissues following chronic electronic cigarette aerosol exposure

Tissue	Parameter	Control group	Experimental group	Δ (%)
Lungs	Total cholesterol (μmol/g)	33.6 ± 3.41	35.2 ± 3.76	+4.8
	Triglycerides (μmol/g)	47.6 ± 5.01	54.1 ± 5.74	+13.7
Cardiac muscle	Total cholesterol (μmol/g)	27.2 ± 2.98	38.4 ± 4.09*	+41.2
	Triglycerides (μmol/g)	45.4 ± 4.97	54.1 ± 5.74*	+19.2
Kidneys	Total cholesterol (μmol/g)	56.0 ± 5.72	60.8 ± 5.83	+8.6
	Triglycerides (μmol/g)	101.6 ± 9.56	134.1 ± 12.73*	+32.0
Liver	Total cholesterol (μmol/g)	35.2 ± 3.76	40.0 ± 4.02	+13.6
	Triglycerides (μmol/g)	95.2 ± 9.07	103.8 ± 9.85	+9.0

** – $p < 0.05$ compared to the control group.*

complement current understanding of the toxic potential of electronic nicotine delivery systems.

In the lung tissue of rats from the control group (Fig. 2A, I), mildly expressed inflammatory changes were observed. Uneven congestion of the microcirculatory vessels with isolated diapedetic hemorrhages was noted. Moderate peribronchial and perivascular lymphohistiocytic infiltration with predominance of lymphocytes and isolated polymorphonuclear leukocytes was detected. The infiltration was predominantly diffuse in nature without the formation of massive cellular aggregates.

The interalveolar septa were focally moderately thickened due to the cellular component. The architecture of the alveolar space was generally preserved. The detected alterations indicate the presence of a low-grade background inflammatory process, which should be taken into account during the interpretation of experimental results.

In animals of the experimental group (Fig. 2A, II), the morphological pattern was characterized by markedly more pronounced lesions with the formation of a broncho-interstitial pattern. Pronounced vascular congestion with multiple focal hemorrhages of varying size was observed. Peribronchial infiltration was intense, with the formation of dense cellular cuffs around the bronchi; the cellular composition was represented predominantly by lymphocytes with admixture of histiocytes and isolated neutrophils. Perivascular infiltration was moderate or focally pronounced.

The interalveolar septa were unevenly thickened due to pronounced lymphohistiocytic infiltration and edema. Areas of alveolar collapse (atelectasis) alternating with foci

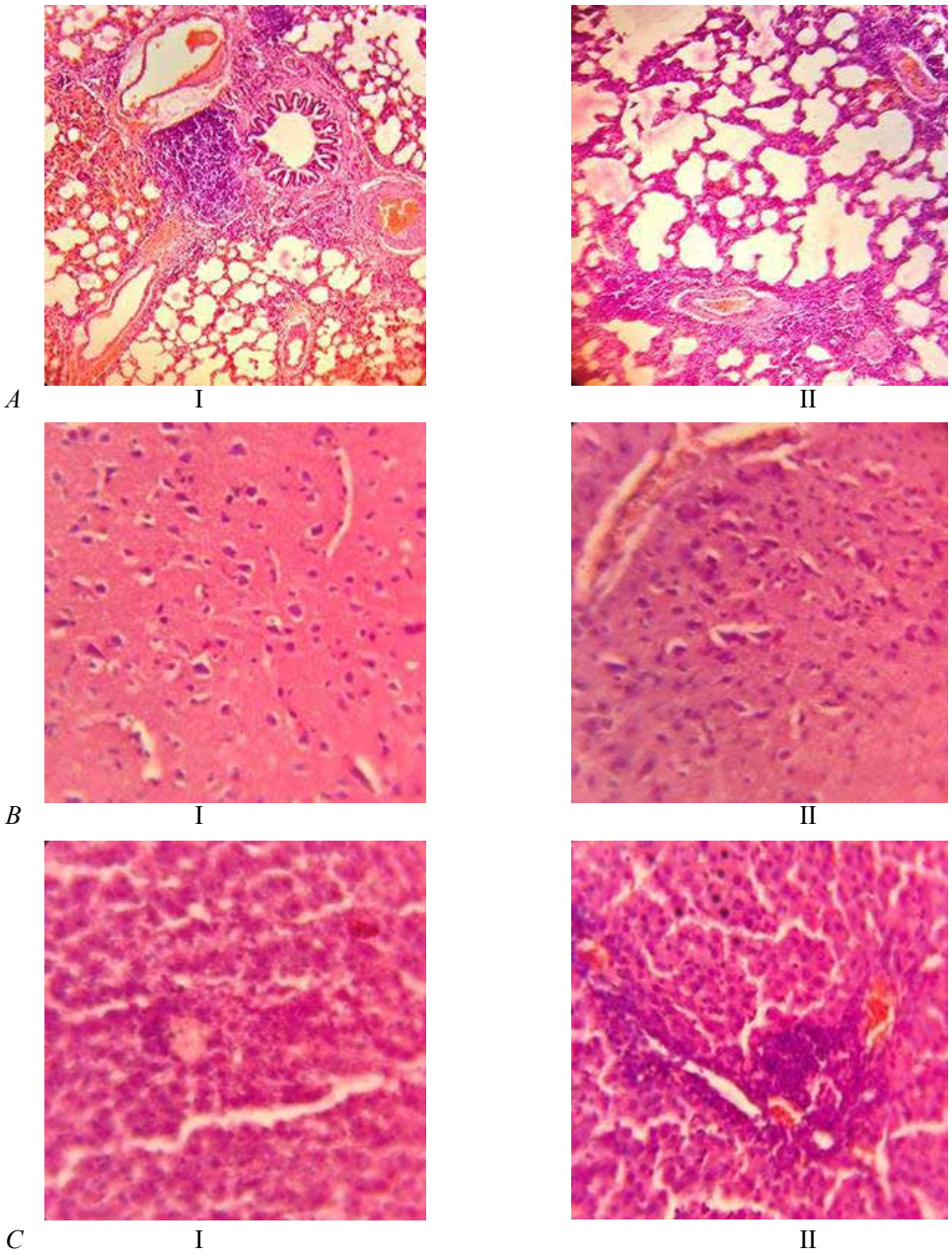


Fig. 2. Transverse sections of rat lungs, brain, and liver (A–C):
I – the control group, II – the experimental group. Hematoxylin and eosin staining, magnification ×40

of acute alveolar emphysema were identified, indicating marked heterogeneity of ventilation processes. In addition, moderate interstitial edema was observed. Collectively, these alterations correspond to severe inflammatory and vascular injury accompanied by disruption of alveolar architecture and remodeling of pulmonary tissue.

It is important to note that mildly expressed inflammatory changes in the control group were likely associated with background housing conditions of the animals. Therefore, the interpretation of the results was based on comparative analysis of the severity of pathological changes, which were substantially more intense in the experimental group.

Histological examination of brain tissues in the control group animals (Fig. 2B) revealed moderate venous congestion of vessels within the pia mater. Moderate perivascular and pericellular edema was observed. No signs of pronounced cellular infiltration or destructive changes in the neuroparenchyma were detected.

In animals of the experimental group (Fig. 2B, II), markedly pronounced venous congestion with dilation of microcirculatory vessels was observed. Perivascular and pericellular edema was diffuse in nature and substantially more intense compared with the control group. Moderate lymphoid infiltration with predominance of lymphocytes, occasionally forming small perivascular aggregates, was detected in the pia mater.

The morphological pattern corresponded to enhancement of vascular-edematous syndrome with signs of a neuroinflammatory response without evident manifestations of massive neuronal injury.

The least pronounced alterations induced by electronic cigarette exposure were identified during the examination of liver specimens (Fig. 2C). In the liver of rats from the control group (Fig. 2C, I), uneven congestion of sinusoids and central veins was observed. Isolated small hemorrhages were detected. Hepatocytes preserved their typical trabecular organization, and no signs of pronounced cellular destruction or inflammatory infiltration were observed.

In animals of the experimental group (Fig. 2C, II), the predominantly vascular nature of alterations persisted, with greater variability in sinusoidal congestion. In certain areas, isolated perivascular and interstitial lymphocytic aggregates were identified, indicating a mildly expressed inflammatory response. No signs of massive hepatocellular necrosis or pronounced dystrophic alterations were detected.

Overall, the morphological pattern corresponded to moderate congestive-vascular alterations with initial manifestations of immune activation.

Damage induced by electronic cigarettes is often less pronounced than that caused by conventional cigarettes; however, it differs in nature and may lead to unique pathological conditions. Electronic cigarettes induce tissue injury through oxidative stress, inflammation, toxic degradation products, and immune dysregulation. Although the risks may be lower, electronic cigarettes are not safe for body tissues, and their long-term consequences remain insufficiently studied.

According to the performed pathohistological investigations, exposure to electronic cigarettes is associated with a significant increase in vascular disturbances and inflammatory changes in the brain and lungs compared with the control group, more pronounced interstitial (perivascular and peribronchial) lymphoid infiltration, edema, and local disturbances of alveolar architecture (atelectasis and acute emphysema). In the liver, the alterations were predominantly vascular and mildly inflammatory, being less pronounced than those observed in the respiratory system. The obtained results are fully consistent with the available literature data [16; 17].

The detected biochemical alterations are closely associated with the identified morphological disturbances in the examined tissues. Increased LDH and CK activity in the lungs and liver reflects activation of anaerobic glycolysis and cytolytic cellular injury, which is consistent with histological signs of inflammation, edema, vascular congestion, and disruption of alveolar architecture. Decreased tissue glucose levels and suppression of enzymatic activity in cardiac muscle and kidneys were accompanied predominantly by vascular and congestive morphological alterations, indicating impaired microcirculation and cellular energy supply. Accumulation of cholesterol and triglycerides in tissues correlated with the development of edematous and inflammatory reactions. The edema and inflammation detected in the brain are consistent with systemic metabolic alterations and indicate increased permeability of vascular barriers under conditions of chronic exposure.

Conclusions

Chronic e-cigarette aerosol exposure causes disturbances of energy metabolism in rat tissues, manifested by alterations in LDH and CK activity, as well as glucose levels.

Increased LDH and CK activity in the lungs and liver against the background of decreased tissue glucose levels indicates activation of glycolysis, mitochondrial dysfunction, and cellular injury.

Alterations in lipid metabolism (accumulation of cholesterol and triglycerides) indicate metabolic remodeling and the systemic nature of aerosol effects on the organism.

Histological investigations revealed enhanced neurovascular and pulmonary inflammation accompanied by edema and vascular disturbances; structural alterations of pulmonary architecture (atelectasis, acute emphysema, and septal thickening) as key markers of adverse effects. The presence of alterations in the brain, lungs, and liver indicates systemic inflammation and congestion, with the greatest severity observed in the lungs.

REFERENCES

1. Pandarathodiyil AK, Ramanathan A, Garg R, et al. Lactate Dehydrogenase Levels in the Saliva of Cigarette and E-Cigarette Smokers (Vapers): A Comparative Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(10):3227–3235. https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.10.3227.
2. De Martin S, Gabbia D, Bogialli S, et al. Refill liquids for electronic cigarettes display peculiar toxicity on human endothelial cells. *Toxicol Rep*. 2021;8:456–462. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.02.021.
3. Damay VA, Setiawan LR, Akbar MR, et al. Electronic cigarette and atherosclerosis: A comprehensive literature review of latest evidence. *Int J Vasc Med*. 2022;2022:4136811. https://doi.org/10.1155/2022/4136811.
4. Okafor CN, Okafor N, Kaliszewski C, Wang L. Association between electronic cigarette and combustible cigarette use with cardiometabolic risk biomarkers among U.S. adults. *Ann Epidemiol*. 2022;71. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2022.02.002.
5. Magna A, Polisena N, Polisena L, et al. The hidden dangers: E-cigarettes, heated tobacco, and their impact on oxidative stress and atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(11):1395. https://doi.org/10.3390/antiox13111395.
6. Liu X, Mustonen A, Zheng W, Sivasankar MP, Durkes AC. Cigarette Smoke Exposure to Pig Larynx in an Inhalation Chamber. *J Voice*. 2019;33(6):846–850. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.05.005.
7. Roxlau ET, Pak O, Hadzic S, et al. Nicotine promotes e-cigarette vapor-induced lung endothelial permeability and inflammation. *Eur Respir J*. 2023;61(6):2201305. https://doi.org/10.1183/13993003.00951-2022.
8. Bondarchuk TI, Kobylynska LI, Nasadiuk KhM, et al. Biokhimichni pokaznyky v normi i pry patolohii [Biochemical parameters in normal conditions and pathology]. 2nd ed. Kyiv: VSV Medytsyna; 2025. 415 p. (In Ukrainian).
9. Prylutskyi YuI, Ilchenko OV, Tsymbaliuk OV, Kosterin SO. Statystychni metody v biolohii: pidruchnyk [Statistical methods in biology: textbook]. Kyiv: Naukova dumka; 2017. 216 p. (In Ukrainian).
10. Vareniuk IM, Dzerzhynskyi ME. Metody tsyto-histolohichnoi diahnostyky. Kyiv: Interservis; 2019. 256 p. (In Ukrainian).
11. Assiri MA, Al Jumayi SR, Alsuhaymi S, et al. Electronic cigarette vapor disrupts key metabolic pathways in human lung epithelial cells. *Saudi Pharm J*. 2024;32(1):101897. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101897.
12. Effah F, Adragna J, Luglio D, Bailey A, Marczylo T, Gordon T. Toxicological assessment of E-cigarette flavored E-liquids aerosols using Calu-3 cells: A 3D lung model approach. *Toxicology*. 2023;500:153683. https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153683.
13. Caruana V, Giles BH, Kukolj N, et al. Chronic exposure to e-cigarette aerosols potentiates atherosclerosis in a sex-dependent manner. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024;492:117095. https://doi.org/10.1016/j.taap.2024.117095.
14. Ashakumary L, Vijayammal PL. Effect of nicotine on lipoprotein metabolism in rats. *Lipids*. 1997;32:311–315. https://doi.org/10.1007/s11745-997-0038-8.
15. Ismail NA, Nabila T, Ramadhani AS, Ahsani DN. Electronic and conventional cigarette exposure aggravate metabolic parameters in high-fat diet-induced rats. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(A):841–847.
16. Keith R, Bhatnagar A. Cardiorespiratory and immunologic effects of electronic cigarettes. *Curr Addict Rep*. 2021;8:336–346. https://doi.org/10.1007/s40429-021-00359-7.
17. Zima K, Bogucka A, Wojtas M, Zabielska-Kaczorowska M. Immunological effects of electronic cigarette use. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025;68(1):9. https://doi.org/10.1007/s12016-025-09026-5.

Дата надходження статті до редакції: 22.12.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування inna_gridina@ukr.net

УДК 612.172.2.084:615.217.22:612.89:616-036.8
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-2

М. О. Чиж https://orcid.org/0000-0003-0085-296X
І. В. Бєлочкіна https://orcid.org/0000-0003-0090-2971
В. Ю. Глоба https://orcid.org/0000-0002-1045-0756
І. В. Слета https://orcid.org/0000-0003-2072-5861

ВПЛИВ ВИХІДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСУ НА ВИЖИВАНІСТЬ ЩУРІВ З ЕПІНЕФРИН-ІНДУКОВАНОЮ КАРДІОПАТІЄЮ: АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

УДК 612.172.2.084:615.217.22:612.89:616-036.8

М. О. Чиж, І. В. Бєлочкіна, В. Ю. Глоба, І. В. Слета

ВПЛИВ ВИХІДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСУ НА ВИЖИВАНІСТЬ ЩУРІВ З ЕПІНЕФРИН-ІНДУКОВАНОЮ КАРДІОПАТІЄЮ: АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

Метою дослідження було оцінити зв'язок між вихідними показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) та виживаністю щурів після введення токсичних доз епінефрину. Аналіз охоплював часові, геометричні та спектральні методи дослідження ВСР. Отримані результати свідчать про потенційний прогностичний потенціал спектральних показників ВСР для оцінки чутливості організму до стресорного впливу катехоламінів.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, епінефрин, щури, летальність.

UDC 612.172.2.084:615.217.22:612.89:616-036.8

M. O. Chyzh, I. V. Belochkina, V. Yu. Globa, I. V. Sleta

IMPACT OF BASELINE AUTONOMIC STATUS ON SURVIVAL IN RATS WITH EPINEPHRINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY: ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Heart rate variability (HRV) reflects autonomic regulation of the cardiovascular system. Reduced HRV is associated with adverse cardiac outcomes. Excessive activation of the sympathoadrenal system by epinephrine leads to acute myocardial injury. Baseline autonomic status may have prognostic significance for survival.

Objective: to evaluate the relationship between baseline HRV parameters and survival of rats after administration of toxic doses of epinephrine.

Methods. The study included 59 white rats (12 months old). ECGs were recorded for 5 min, followed by analysis of time (SDNN, CV), geometric (HRV t.i., Mo, aMo, WAM5), and spectral (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) indices. Epinephrine (0.5 mg/100 g) was administered subcutaneously, and animals were divided into deceased (n = 25) and surviving (n = 34) groups.

Results. Time and geometric HRV parameters showed no differences between groups ($p > 0.05$). In contrast, deceased rats had higher TP (225 vs. 150 ms², $p = 0.02$) and LF/HF (2.3 vs. 1.5; $p < 0.05$), indicating stronger sympathetic predominance. Surviving animals demonstrated relatively greater parasympathetic influence.

Conclusions. Time and geometric HRV indices are not reliable predictors of mortality in the epinephrine-induced cardiomyopathy model. The LF/HF ratio serves as a valuable prognostic indicator of mortality risk in epinephrine-induced cardiopathy.

Keywords: heart rate variability, epinephrine, rats, lethality.

Вступ

Організм ссавців перебуває під постійним нейрогуморальним контролем, що забезпечує його адаптацію до змін навколишнього та внутрішнього середовищ. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) виступає як інтегральний індикатор стану вегетативної регуляції, відображаючи співвідношення впливів симпатичної та парасимпатичної нервової системи [1]. Зниження варіабельності серцевого ритму вважається предиктором поганого прогнозу в разі серцево-судинних захворювань та підвищеного ризику раптової серцевої смерті. У ситуаціях психоемоційного чи фізичного стресу відбуваються активація симпатоадреналової системи та масивний викид адреналіну, що має потужний вплив на серцево-судинну систему, зокрема стимулює β1-адренорецептори. Це може призводити як до адаптивних, так і до патологічних змін, включно з ішемічним ушкодженням міокарда [2; 3] Модель інфаркту міокарда (ІМ), індукованого адреналіном (епінефрином), використовується в експериментальній кардіології досить давно, зокрема для скринінгу кардіопротекторних засобів [4; 5]. Дослідження вихідного вегетативного статусу у вигляді ВСР до моделювання епінефрин-індукованої кардіопатії дає змогу виявити прогностичні маркери виживаності, що особливо актуально в контексті розробки персоналізова-

© М. О. Чиж, І. В. Бєлочкіна, В. Ю. Глоба та ін., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

них підходів у кардіопротекції та доекспериментального скринінгу тварин. Отже, **метою** дослідження було оцінити зв'язок між вихідними показниками ВСР та виживаністю щурів після введення токсичних доз епінефрину.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на 59 безпородних білих щурах масою 250–350 г і віком 12 місяців. Експерименти проведені за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики ІПКіК НАН України (протокол № 2 від 23.02.2021), з дотриманням принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Реєстрацію електрокардіограм (ЕКГ) здійснювали на апаратно-програмному комплексі «Полі-Спектр/8В» («Полі-Спектр», Україна). Комплекс забезпечує визначення кардіоінтервалів із точністю до 1 мс, а програма «Полі-Спектр-Ритм» забезпечує комплексну й об'єктивну оцінку варіабельності серцевого ритму шляхом застосування методів часової області (статистичних і геометричних), аналізу хвильової структури спектра (спектральний аналіз), а також нелінійних методів, зокрема кореляційної ритмограми. У дослідження включалися **часові** (SDNN – стандартне відхилення нормальних RR інтервалів, CV – коефіцієнт варіації, який враховує частоту серцевих скорочень), **геометричні** (HRV – триангулярний індекс, Mo – мода – значення інтервалу R-R у максимальному розряді гістограми, aMo – амплітуда моди – відсотковий вміст кардіоінтервалів у максимальному розряді гістограми щодо всієї вибірки, WAM5 – ширина основного купола гістограми на рівні 5% амплітуди моди) та **спектральні** (TP (total power) – загальна потужність спектра, VLF – потужність спектра в діапазоні дуже низьких частот, LF – у діапазоні низьких частот, HF – у діапазоні високих частот; LF/HF) показники. Межі спектральних діапазонів встановлювали відповідно до літературних даних та результатів власних досліджень: TP – 0,015–3,0 Гц; VLF – 0,015–0,04 Гц; LF – 0,05–0,79 Гц; HF – 0,8–3,0 Гц [6].

Запис ЕКГ виконували протягом 5 хв в умовах, наближених до вільної поведінки тварин [7], із застосуванням спеціально розробленого пристрою.

Кардіопатію індукували одноразовим введенням підшкірно в міжлопаткову ділянку токсичної дози (0,5 мг/100 г тварини) епінефрину гідротартрату.

За результатами ін'єкції тварин розділили на три групи: група 1 (n = 59) – загальна; група 2 (n = 25) – тварини, що загинули протягом 1 години після введення; група 3 (n = 34) – тварини, що вижили.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між групами визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна – Уітні. Кінцеві результати представляли у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз змін тривалості послідовних R-R інтервалів між нормальними синусовими кардіоциклами з обчисленням різних коефіцієнтів показав відсутність достовірних відмінностей у часових характеристиках ВСР між групами (табл. 1). За результатами геометричних методів аналізу ВСР (аналіз гістограм серцевого ритму) в купі з методом варіаційної пульсометрії достовірної різниці між групами тварин, що загинули і вижили після введення токсичної дози адреналіну, не було (рис. 1, табл. 2). Це свідчить про обмежену прогностичну значущість показників часової області щодо летальності для епінефрин-індукованої моделі.

Аналіз хвильової структури серцевого ритму в інтактних щурів віком 1 рік (група 1, загальна) показав переважання в них швидкої (рефлекторної) системи регуляції серцевого ритму (табл. 3, рис. 2). У структурі загальної потужності спектра нейрогуморальної регуляції переважала активність вегетативних центрів (сумарно LF- і HF-компонент), проте внесок і гуморально-метаболічної ланки (VLF-компонент) становив понад 30% TP (рис. 2). За співвідношенням нормованих значень LF- і HF-компонент (LF/HF > 1) можна казати про те, що у 88% тварин (52 з 59) симпатичні впливи на міокард домінували над парасимпатичними (табл. 3).

Виявлено достовірне в 1,5 раза підвищення відношення LF/HF у щурів, що загинули (2,3 [1,7–3,3]),

Таблиця 1

Аналіз часових характеристик ВСР (ритмограма), Me [LQ; UQ]

Група	R-R min, мс	R-R max, мс	SDNN, мс	CV, %
1	120 [113; 128]	168 [156; 186]	7,0 [6; 10]	5,1 [4,2; 6,7]
2	118 [111; 125] p_{1-2} = 0,38	171 [157; 182] p_{1-2} = 0,96	8,0 [7; 10,5] p_{1-2} = 0,16	5,9 [5,2; 7,3] p_{1-2} = 0,51
3	121 [116; 139] p_{1-3} = 0,18 p_{2-3} = 0,95	169 [153; 189] p_{1-3} = 0,95 p_{2-3} = 0,93	7 [5; 9] p_{1-3} = 0,169 p_{2-3} = 0,09	4,6 4,1; 5,3] p_{1-3} = 0,57 p_{2-3} = 0,03

Примітки: 1) індексами $_{1, 2, 3}$ вказано номери груп, між показниками яких проведено порівняння; 2) p_{2-3} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

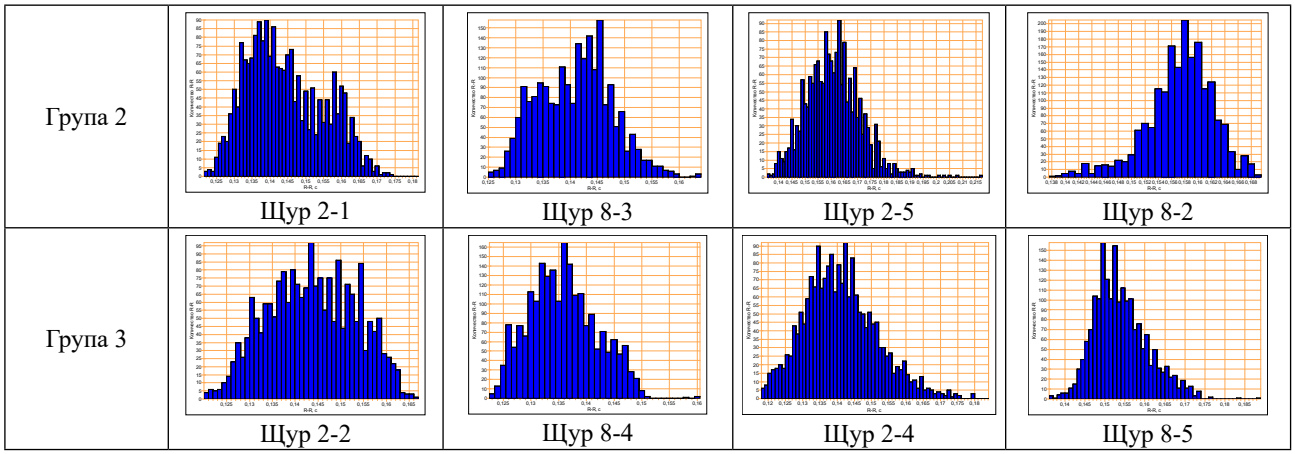


Рис. 1. Зразки гістограм серцевого ритму інтактних щурів з груп 2 і 3 Примітка: на вертикальній осі – кількість інтервалів R-R, на горизонтальній осі – тривалість інтервалів R-R, с

Таблиця 2

Геометричні показники ВСР (гістограма), Me [LQ; UQ]

Група	WAM5, мс	HRV t.i., у.е.	H	Mo	AMo
1	**33** [27; 43]	**2,5** [1,9; 3,2]	**4,7** [4,5; 5,1]	**0,139** [0,127; 0,158]	**7,4** [5,2; 9,9]
2	**34,5** [30; 42,5] p_{1-2} = 0,5017	**2,7** [2,2; 3,3] p_{1-2} = 0,3048	**4,8** [4,7; 5,1] p_{1-2} = 0,3791	**0,137** [0,123; 0,146] p_{1-2} = 0,2639	**6,9** [5,1; 9,5] p_{1-2} = 0,4533
3	**31** [26; 42] p_{1-3} = 0,3066 p_{2-3} = 0,1339	**2,3** [1,9; 2,8] p_{1-3} = 0,3598 p_{2-3} = 0,0839	**4,6** [4,4; 5,0] p_{1-3} = 0,2445 p_{2-3} = 0,0692	**0,140** [0,128; 0,168] p_{1-3} = 0,4507 p_{2-3} = 0,1205	**7,9** [6,1; 10,2] p_{1-3} = 0,4832 p_{2-3} = 0,2271

Примітки: 1) індексами $_{1, 2, 3}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння; 2) p_{2-3} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

порівняно з тими, хто вижив (1,5 [1,0–2,2]; p < 0,05) (табл. 3). Тобто у тварин, що загинули, ступінь переважання симпатичного впливу був достовірно вищим. Це узгоджується із сучасними уявленнями про роль дисбалансу автономної нервової системи в розвитку гострих коронарних синдромів.

Також спостерігалося підвищення загальної потужності спектра (TP) у групі загиблих (225 [155–263] мс²) порівняно з групою, що вижили (150 [116–211] мс²; p = 0,02) (табл. 3).

Вважається, що зниження значень TP свідчить про зменшення адаптаційних можливостей організму [1]. Проте аналіз показників абсолютної потужності складових TP (табл. 3) вказує на те, що зниження TP у групі 3 відбувалося через більш низький тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи і гуморально-метаболічної ланки регуляції (LF- і VLF-компонент). Отже, у групі 3 серед тварин, що вижили, відносний внесок парасимпатичних впливів перевищує такий у групі 2.

Отже, спостережене підвищення TP у загиблих тварин, на перший погляд парадоксальне, ймовірно, відображає гіперактивацію симпатоадреналової системи перед летальним розвитком подій. Зниження TP у щурів, що вижили, супроводжувалося відносним домінуванням парасимпатичних впливів, що може мати захисне значення в контексті адаптаційної резистентності до стресу [8].

Отримані результати свідчать, що вихідний вегетативний баланс організму може істотно впливати на перебіг епінефрин-індукованої кардіопатії. Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей у часових та геометричних показниках варіабельності серцевого ритму між групами, спектральний аналіз дав змогу виявити суттєві особливості автономної регуляції у тварин з різним результатом експерименту.

У нашому дослідженні встановлено достовірно вищі значення співвідношення LF/HF у щурів, що загинули після введення токсичної дози епінефрину. Це свідчить про більш виражене домінування симпатичного відділу вегетативної нервової системи ще до індукції кардіопатії. Подібні зміни розглядаються як прояв дисбалансу автономної регуляції, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень та несприятливого перебігу патологічних процесів [9; 10].

Відомо, що надмірна активація симпатоадреналової системи призводить до підвищення частоти серцевих скорочень, збільшення потреби міокарда в кисні та посилення метаболічного навантаження на кардіоміоцити. За умов високих концентрацій катехоламінів це може спричиняти кальцієве перевантаження клітин, розвиток оксидативного стресу й ушкодження міо-

Таблиця 3

Спектральні характеристики ВСР інтактних щурів перед введенням токсичних доз адреналіну, Me [LQ; UQ]

Група	TP, мс²	VLF, мс²	LF, мс²	HF, мс²	LFnorm., n.u.	HFnorm., n.u.	LF/HF
1	185 [128; 275]	60,7 [37,7; 108]	76 [46,6; 115]	31,7 [23,1; 66,3]	65,8 [58,5; 77,3]	34,2 [22,7; 41,5]	1,9 [1,4; 3,4]
2	225 [155; 263] p_{1-2} = 0,41	88,5 [58,0; 115] p_{1-2} = 0,12	79,5 [46,6; 115] p_{1-2} = 0,3238	35,4 [23,5; 49,6] p_{1-2} = 0,93	70,1 [63,4; 77,1] p_{1-2} = 0,34	29,9 [22,9; 36,5] p_{1-2} = 0,34	2,3 [1,7; 3,3] p_{1-2} = 0,3406
3	150 [116; 211] p_{1-3} = 0,11 p_{2-3} = 0,02	54,1 [31,2; 66,6] p_{1-3} = 0,085 p_{2-3} = 0,003	50,2 [38,8; 77,6] p_{1-3} = 0,058 p_{2-3} = 0,007	29,8 [23,8; 65,6] p_{1-3} = 0,9 p_{2-3} = 0,8	61,0 [51,4; 69] p_{1-3} = 0,08 p_{2-3} = 0,01	39 [31; 48,6] p_{1-3} = 0,08 p_{2-3} = 0,01	1,5 [1,0; 2,2] p_{1-3} = 0,08 p_{2-3} = 0,01

Примітки: 1) індексами $_1$, $_2$, $_3$ вказано номери груп, між показниками яких проведено порівняння; 2) p_{2-3} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

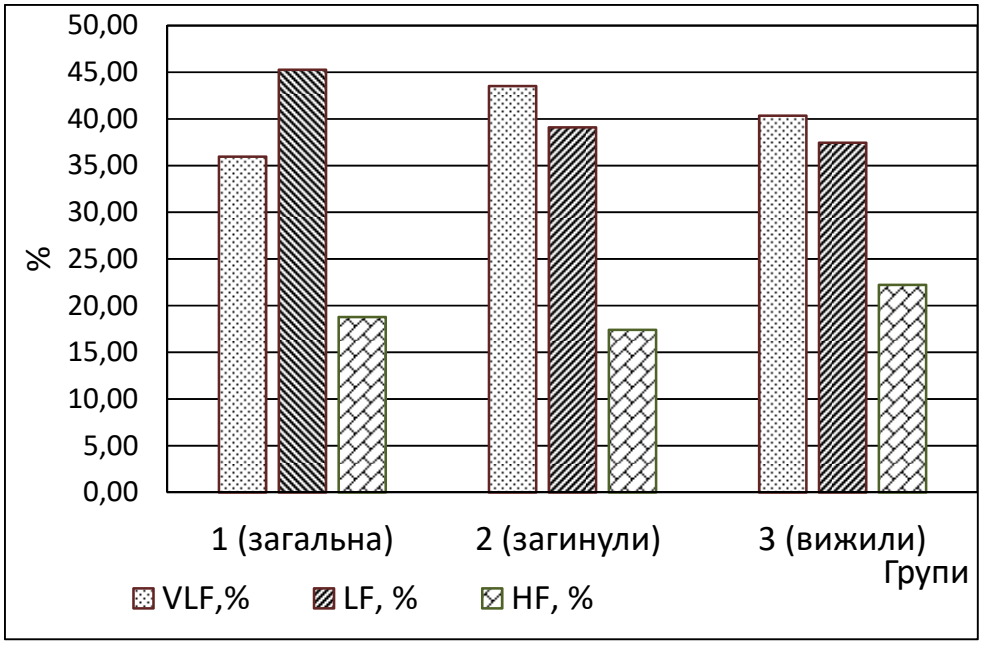


Рис. 2. Відносний внесок (%) частотних областей VLF, LF, HF у загальний спектр ВСР інтактних щурів

карда. Таким чином, початкове переважання симпатичних впливів може знижувати адаптаційні можливості серцево-судинної системи до гострого адренергічного навантаження та підвищувати ризик летального перебігу кардіопатії. Подібні механізми кардіальної дисфункції на тлі порушення автономного балансу описані як у клінічних, так і в експериментальних дослідженнях [10; 11].

Цікавою є також виявлена різниця у значеннях загальної потужності спектра ВСР. Вищі показники ТР у групі загиблих тварин можуть відображати підвищену активність регуляторних систем організму, насамперед симпатичної та гуморально-метаболічної ланок. У контексті стрес-реакції таке підвищення може розглядатися не як ознака кращої адаптації, а як прояв гіперактивації нейрогуморальних механізмів регуляції. Експериментальні дослідження на тваринах показують, що підвищення симпатичного тонусу та зміни спектральних показників ВСР можуть супроводжувати розвиток гемодинамічних і метаболічних порушень у стресових та патологічних станах [11; 12].

Навпаки, у щурів, що вижили, нижчі значення ТР супроводжувалися відносно більшим внеском високочастотного компонента спектра, що відображає підвищену активність парасимпатичного відділу автономної нервової системи. Парасимпатичні впливи, як відомо, мають кардіопротекторні властивості, сприяють зниженню частоти серцевих скорочень, зменшенню метаболічного навантаження на міокард та підвищенню його стійкості до ішемічних ушкоджень. У сучасних дослідженнях показано, що підвищена вагусна активність асоціюється з кращою адаптацією організму до стресових впливів та більш сприятливим прогнозом у разі серцево-судинної патології [13; 14].

Таким чином, результати дослідження підтверджують доцільність використання спектрального аналізу ВСР для попередньої оцінки функціонального стану вегетативної регуляції у лабораторних тварин. Виявлення тварин із переважанням симпатичного тонусу може бути корисним для планування експериментів, пов'язаних із моделюванням кардіальної патології, а також для формування більш однорідних експериментальних груп. Це, зі свого боку, може підвищити відтворюваність експериментальних моделей та сприяти більш точній оцінці ефективності потенційних кардіопротекторних засобів.

Висновки

Узагальнюючи результати порівняння показників ВРС у щурів, які вижили і загинули після введення токсичних доз епінефрину, можна констатувати, що часові та геометричні показники ВСР не є чутливими маркерами для прогнозування летальності. Співвідношення LF/HF виявляється інформативним прогностичним індикатором у разі епінефрин-індукованої кардіопатії: вірогідність летальності етапу моделювання підвищується на тлі збільшення співвідношення низькочастотної і високочастотної складових (LF/HF) спектра коливань кардіоритму.

REFERENCES

1. Kovalenko SO, Kudii LI. Variability of heart rate. Methodical aspects. Cherkasy: Bohdan Khmelnytsky National University of Cherkasy; 2016. 298 p. (In Ukrainian).
2. Wittstein IS. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of takotsubo syndrome. *Heart Fail Clin*. 2016;12(4):485–498. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.06.012.

3. Al Houri HN, Jomaa S, Jabra M, Alhouri AN, Latifeh Y. Pathophysiology of stress cardiomyopathy: A comprehensive literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104671. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104671.
4. Zulfaj E, Nejat A, Espinosa AS, et al. Development of a small animal model replicating core characteristics of takotsubo syndrome in humans. *Eur Heart J Open*. 2024;4(4):oeae048. https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae048.
5. Fu L, Zhang H, Ong'achwa Machuki J, et al. GPER mediates estrogen cardioprotection against epinephrine-induced stress. *J Endocrinol*. 2021;249(3):209–222. https://doi.org/10.1530/JOE-20-0451.
6. Chizh NA. Parameters of spectral analysis of heart rate variability in rats. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2015;25(3):235–245. https://doi.org/10.15407/cryo25.03.235.
7. Chizh NA. Ways of registering electrocardiograms in rats for analyzing heart rate variability. *Exp Clin Med*. 2015;68(3):44–47. Available from: https://ecm.knmu.edu.ua/issue/archive/.
8. Popazova O, Belenichev I, Abramov A, Bukhtiyarova N, Chereshniuk I, Skoryna D. Indicators of Bioelectrical Activity of the Rat Heart After Prenatal Hypoxia and Pharmacological Correction. *Innov Biosyst Bioeng*. 2023;6(3–4):148–160. https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504.
9. Qin M, Lee K, Yoo S. The impact of long COVID on heart rate variability: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2025;25:261. https://doi.org/10.1186/s12879-024-10361-9.
10. Gruionu G, Aktaruzzaman M, Gupta A, et al. Heart rate variability parameters indicate altered autonomic tone in subjects with COVID-19. *Sci Rep*. 2024;14:30774. https://doi.org/10.1038/s41598-024-80918-w.
11. Panzera M, Statelli A. Heart Rate Variability Spectral Analysis for Monitoring Autonomic Activation in a Donkey. *Vet Sci*. 2025;12(12):1131. https://doi.org/10.3390/vetsci12121131.
12. Berg P, Koskela A, Lipponen J. Behavior-related changes in canine heart rate and heart rate variability during short-term measurement. *Appl Anim Behav Sci*. 2025;296:106899. https://doi.org/10.1016/j.applanim.2025.106899.
13. Zhang W, Bi S, Luo L. The impact of long-term exercise intervention on heart rate variability indices: a systematic meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1364905. https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1364905.
14. Čukić M, Savić D, Sidorova J. When heart beats differently in depression: review of nonlinear heart rate variability measures. *JMIR Ment Health*. 2023;10:e40342. https://doi.org/10.2196/40342.

Дата надходження статті до редакції: 14.10.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування n.chizh@ukr.net

УДК 617.7:616.37-008.64
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-3

Ю. В. Барінов[1] https://orcid.org/0000-0001-6562-0428
С. А. Риков[1] https://orcid.org/0000-0002-3495-7471
Н. В. Коновалова[2] https://orcid.org/0009-0001-8164-4654
О. В. Потапчук[2] https://orcid.org/0009-0009-4426-2380
О. В. Гузун[3] https://orcid.org/0009-0003-6873-8503

КОЕФІЦІЄНТ СТРЕСОВОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ЯК ПРЕДИКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ ГЛАУКОМИ НА ТЛІ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

[1] Київська медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна
[2] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[3] ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
імені В. П. Філатова Національної академії медичних наук України» Одеса, Україна

УДК 617.7:616.37-008.64

Ю. В. Барінов[1], С. А. Риков[1], Н. В. Коновалова[2], О. В. Потапчук[2], О. В. Гузун[3]

КОЕФІЦІЄНТ СТРЕСОВОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ЯК ПРЕДИКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ ГЛАУКОМИ НА ТЛІ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

[1] Київська медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна
[2] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[3] ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова Національної академії медичних наук України» Одеса, Україна

Мета. Оцінити прогностичну роль коефіцієнта стресової гіперглікемії (КСГ) та ефективність транссклеральної циклофотокоагуляції (ТСК ЦФК) як першого етапу лікування неоваскулярної глаукоми (НВГ) на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії. Матеріали та методи. Проспективно обстежено 35 очей з НВГ; результати аналізували залежно від КСГ. Предиктори неуспіху визначали за регресією Кокса. **Результати.** Високий КСГ підвищував ризик неуспіху в 4,1 раза (95% ДІ 1,06–16; p = 0,04) та знижував ефективність лікування до 51,8% проти 82,1% (p < 0,01). ТСК ЦФК забезпечила контроль ВОТ у 87,5% випадків, ускладнення становили 12,5%. Комбіноване лікування (ТСК ЦФК + ПРЛК + anti-VEGF) зменшувало ризик неуспіху в 3,7 раза. **Висновки.** КСГ є значущим прогностичним маркером, а ТСК ЦФК як перший етап лікування покращує контроль ВОТ і прогноз НВГ.

Ключові слова: проліферативна діабетична ретинопатія, неоваскулярна глаукома, анти-VEGF терапія, хірургічне лікування, прогноз.

UDC 617.7:616.37-008.64

Yu. V. Barinov[1], S. A. Rikov[1], N. V. Konovalova[2], O. V. Potapchuk[2], O. V. Guzun[3]

STRESS HYPERGLYCEMIA RATIO AS A PREDICTOR OF THE EFFECTIVENESS OF COMBINED TREATMENT OF NEOVASCULAR GLAUCOMA IN PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

[1] Kyiv Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine
[2] Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[3] State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

Objective: To evaluate the prognostic role of the stress hyperglycemia ratio (SHR) and the effectiveness of transscleral laser cyclophotocoagulation (TSCPC) as the first-line treatment of neovascular glaucoma (NVG) in patients with proliferative diabetic retinopathy.
Materials and Methods: A prospective study included 35 eyes with NVG. Clinical and surgical outcomes were assessed according to SHR levels. Cox multivariate regression analysis was used to identify predictors of treatment success.
Results: High SHR was an independent predictor of unfavorable NVG outcomes, increasing the risk of treatment failure 4.1-fold (95% CI: 1.06–16; p = 0.04) and reducing surgical success to 51.8% compared to 82.1% in patients with low SHR (p < 0.01). TSCPC

© Ю. В. Барінов, С. А. Риков, Н. В. Коновалова та ін., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

as a preoperative step achieved intraocular pressure control in 87.5% of cases and decreased complication rates to 12.5%, with minimal procedure-related complications (3–3.5%). The combined approach (TSCPC + panretinal laser photocoagulation + anti-VEGF) reduced treatment failure risk 3.7-fold and improved surgical outcomes in patients with high SHR and angle-closure NVG.

Conclusions: High SHR is a significant prognostic marker of poor NVG outcomes. Implementing TSCPC as the first-line intervention in patients with high SHR improves surgical efficacy, reduces complications, and optimizes prognosis.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, anti-VEGF, surgery, prognosis.

Вступ

Неоваскулярна глаукома (НВГ) залишається одним із найтяжчих ускладнень широкого спектра офтальмологічних та системних захворювань. Вона характеризується прогресуючою неоваскуляризацією райдужної оболонки та ірідокорнеального кута, формуванням фіброваскулярних мембран і стійким підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ). Епідеміологічні дані свідчать про зростання поширеності НВГ паралельно зі збільшенням кількості пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР), ішемічними оклюзіями вен сітківки та іншими ретинальними патологіями.

З іншого боку, в умовах сьогодення на Україні близько третини дорослих мають клінічно значущі проблеми, пов'язані з тривогою, травматичним стресом, втратою, пригніченим настроєм [1]. У цих умовах в Україні дедалі частіше реєструється стрес-індукована гіперглікемія (СІГ) [2] як фізіологічна реакція організму на гострий чи хронічний стрес, що проявляється транзиторним підвищенням рівня глюкози в крові. Вона спостерігається як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і без нього, особливо в осіб із гострими та тяжкими соматичними станами. Патогенез СІГ пов'язаний з активацією симпато-адреналової системи, підвищенням секреції кортизолу та вивільненням прозапальних цитокінів, що призводить до стимуляції глюконеогенезу та інсулінорезистентності [3]. Для оцінки її вираженості використовується коефіцієнт стресової гіперглікемії (КСГ).

Завдяки доступності вимірювання глюкози та HbA1c під час госпіталізації СІГ, з розрахунком КСГ, розглядається як практичний і цінний прогностичний маркер [4]. Згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology, СІГ визначається як рівень глюкози понад 11 ммоль/л незалежно від наявності цукрового діабету [5]. Водночас її клінічне значення є складним, оскільки неконтрольована глікемія на тлі хронічного діабету також впливає на прогноз і виживаність [6]. При цьому розрахунок КСГ є простим, інформативним інструментом для оцінки метаболічної відповіді на стрес у пацієнтів із цукровим діабетом, оскільки високі значення КСГ мають незалежну прогностичну цінність для розвитку ускладнень і смертності. Рутинне визначення КСГ у хворих із цукровим діабетом під час госпіталізації може допомогти індивідуалізувати лікування та покращити контроль глікемії. Надмірна та тривала гіперглікемія посилює запалення, оксидативний стрес і погіршує прогноз перебігу критичних станів. На відміну від абсолютного рівня глюкози, коефіцієнт стресової гіперглікемії (КСГ) враховує базовий рівень глікемії та точніше відображає відносне підвищення, пов'язане зі стресовою реакцією організму. Підвищений КСГ(> 1.14–1.20) асоціюється з вищою летальністю, тяжчими ускладненнями та гіршими післяопераційними результатами у пацієнтів [7]. На сьогодні загальноприйнятої клінічної класифікації ступенів КСГ не існує; у більшості досліджень його оцінюють як безперервний показник із використанням популяційно-специфічних порогових значень або розподілу за квартилями чи медіаною.

Тактика комбінованого підходу (anti-VEGF + ППРЛК + ТСК лазерна ЦФК + клапанна / фільтраційна хірургія) є обґрунтованим «золотим стандартом» у разі тяжкого неоваскулярного процесу, закритокутової форми НВГ, а також у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, у яких стрес-індукована гіперглікемія додатково підвищує ризик ускладнень. У таких клінічних випадках монотерапія або стандартна фільтраційна хірургія продемонстрували нижчу ефективність і вищий ризик несприятливого перебігу, тоді як етапне комбіноване лікування дає змогу досягти більш стабільного контролю ВОТ, знизити частоту ускладнень і покращити довгостроковий прогноз [8–10].

Отже, виявлення гіперглікемічних станів у госпіталізованих пацієнтів із НВГ має ключове значення для стратифікації ризику та індивідуалізації лікувальної тактики, що узгоджується із сучасними хірургічними алгоритмами.

Мета. Оцінити вплив коефіцієнта стресової гіперглікемії (КСГ) на перебіг і результати лікування НВГ на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії та обґрунтувати ефективність ТСК лазерної ЦФК у пацієнтів із високим КСГ як першого етапу комбінованої терапії для підвищення ефективності хірургічного лікування та зниження ризику ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн дослідження та контингент пацієнтів

Проведено проспективне клінічне дослідження, у яке було включено 35 пацієнтів (35 очей) з ПДР та НВГ, з них 15 чоловіки (43%). Розподіл на групи здійснювали відповідно до рівня КСГ: група 1 – низький рівень КСГ (n = 13); група 2 – високий рівень КСГ (n = 22).

Стандарти безпеки та етичні аспекти

Дослідження відповідало принципам Гельсінської декларації (2013) та національним етичним вимогам. Протокол № 23 від 01.05.2024 схвалено локальним комітетом з біоетики. Пацієнти надали інформовану згоду. Конфіденційність забезпечувалася відповідно до медичної етики та законодавства. Хірургічне або лазерне втручання виконувалося досвідченими хірургами з дотриманням правил асептики та антисептики.

Критерії включення: 1) вік від 40 до 75 років; 2) підтверджена проліферативна діабетична ретинопатія за результатами офтальмоскопії та флюоресцентної ангіографії; 3) клінічні ознаки НВГ (рубеоз райдужки, підвищений ВОТ).

Критерії виключення: 1) первинна відкритокутова або закритокутова глаукома іншої етіології; 2) тяжкі супутні ендокринні, онкологічні або інші системні захворювання, що можуть впливати на глікемічний профіль; 3) відсутність повних лабораторних та інструментальних даних.

Офтальмологічне обстеження: внутрішньоочний тиск вимірювали методом апланаційної тонометрії за Гольдманом; біомікроскопія переднього відрізка; гоніоскопія для визначення стадії НВГ; офтальмоскопія.

Лабораторне обстеження: рівень глюкози натще; HbA1c.

Коефіцієнт стресової гіперглікемії (КСГ) обчислювали за формулою[11]:

КСГ = рівень глюкози в крові при госпіталізації / (1.59×HbA1c − 2.59)

Стратифікація проводилася за медіаною КСГ.

Хірургічне та медикаментозне лікування

Трабекулектомія виконувалася за стандартною методикою [12].

ТСК-ЦФК – діодним лазером Iridex Cyclo G6 [13].

Панретинальна лазерна коагуляція (ПРЛК) – аргоновим лазером Nidek MC-500.

Anti-VEGF-терапія – інтравітреальне введення ранібізумабу або афліберцепту згідно з клінічними рекомендаціями.

Післяопераційне ведення передбачало гіпотензивну терапію, стероїди та НПЗЗ.

Оцінка ефективності лікування через 6 місяців лікування

Критеріями успішності лікування були: 1) зниження ВОТ < 21 мм рт. ст. без додаткових втручань; 2) регрес неоваскуляризації райдужки та ірідокорнеального кута; 3) збереження функціонального зору та відсутність тяжких ускладнень.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз зібраних даних було проведено за допомогою програмного забезпечення з відкритим кодом для Windows [JASP Team (2024). JASP (Version 0.19.2) Computer software, https://www.jamovi.org/]. Дані вимірювань, що відповідають нормальному розподілу, були виражені як середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD), а порівняння між групами проводилося за допомогою t-критерію Ст'юдента для двох незалежних вибірок. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз та регресія Кокса застосовувалися для оцінки предикторів ефективності лікування. Статистично значущими вважалися результати за $p < 0,05$. Прогностичну точність оцінювали за R^2 Nagelkerke та HR з 95% ДІ.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідження було включено 35 пацієнтів (35 очей) із ПДР та НВГ, яких стратифіковано на дві групи залежно від КСГ: низький рівень КСГ (n = 13) та високий рівень КСГ (n = 22). Клінічні характеристики пацієнтів із ПДР та НВГ залежно від рівня КСГ представлені в таблиці 1.

Результати, наведені в таблиці 1, демонструють чіткі відмінності між пацієнтами з низьким і високим коефіцієнтом стресової гіперглікемії, що підтверджує його прогностичне значення в разі розвитку НВГ у хворих із ПДР.

Пацієнти з високим КСГ мали достовірно більший вік (65,4 ± 3,89 року проти 60,3 ± 6,74 року; p = 0,008) та триваліший анамнез цукрового діабету (10,8 ± 2,86 року проти 8,5 ± 1,61 року; p = 0,013). Це узгоджується з тим, що триваліший перебіг захворювання асоціюється з більш вираженими метаболічними розладами, ендотеліальною дисфункцією та підвищеним ризиком офтальмологічних ускладнень.

Хоча різниця в рівнях HbA1c між групами не була статистично значущою (p = 0,48), показник КСГ був суттєво вищим у групі з тяжчим перебігом НВГ (2,3 ± 0,42 проти 1,48 ± 0,18; p < 0,001). Це вказує на те, що саме гостра метаболічна декомпенсація, а не лише хронічний глікемічний контроль, може відігравати провідну роль у патогенезі судинних ускладнень ока.

Клінічно значущими є також показники офтальмотонусу: середній ВОТ у групі з високим КСГ був значно вищим (38,27 ± 8,48 мм рт. ст.) порівняно з групою з низьким КСГ (25,46 ± 1,27 мм рт. ст.; p < 0,001). Це відо-

Таблиця 1

Клінічні характеристики пацієнтів із ПДР та НВГ залежно від рівня КСГ

Показник	1 група – низький рівень КСГ (n = 13)	2 група – високий рівень КСГ (n = 22)	p
Вік, років (M ± SD)	60,3 ± 6,74	65,4 ± 3,89	0,008[a]
Чоловіки / жінки	6 (46%) / 7 (54%)	8 (36%) / 14 (64%)	0,724[c]
Тривалість діабету, років (M ± SD)	8,5 ± 1,61	10,8 ± 2,86	0,013[a]
HbA1c, %	7,89 ± 0,53	8,02 ± 0,53	0,48[a]
Коефіцієнт стресової гіперглікемії (КСГ)	1,48 ± 0,18	2,3 ± 0,42	< 0,001[a]
Внутрішньоочний тиск (мм рт. ст.)	25,46 ± 1,27	38,27 ± 8,48	< 0,001[a]
Частота НВГ закритокутової стадії (%)	29,6%	100%	0,001[b]
ПРЛК до операції (%)	58%	31%	0,001[b]

Примітки: дані представлені у вигляді середнього (M) та стандартного відхилення (SD) або абсолютної кількості (n) та частки у %. p – рівень значущості різниці між показниками 1 та 2 групами: a – за t-критерієм Ст'юдента, b – за χ^2 із n (%), c – точний критерій Фішера.

Скорочення: КСГ – коефіцієнт стресової гіперглікемії; HbA1c – глікозульований гемоглобін; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ПРЛК – панретинальна лазерна коагуляція сітківки.

бражає більш агресивний перебіг неоваскулярного процесу та нижчу ймовірність ефективного контролю ВОТ.

Крім того, у групі з високим КСГ частота НВГ із закритокутовою стадією становила 100%, тоді як у групі з низьким КСГ – лише 29,6% (p < 0,001). Це вказує на тісний зв'язок між метаболічною нестабільністю та пізнім виявленням і тяжчим перебігом глаукоми. Також частота проведення ПРЛК була нижчою у пацієнтів із високим КСГ (31% проти 58%; p = 0,03), що може свідчити про пізнішу діагностику.

Пацієнти з високим КСГ мали гірші результати хірургічного лікування, вищу частоту ускладнень і потребу в додаткових втручаннях. Хірургічне втручання (трабекулектомія) переважно ефективне з низьким КСГ у разі відкритокутової форми НВГ (31%), тоді як трансскліральна лазерна циклофотокоагуляція – у разі закритокутової стадії з високим КСГ (табл. 2).

У пацієнтів із НВГ на тлі ДРП та різним рівнем КСГ спостерігали суттєві відмінності показників ВОТ. Початковий рівень ВОТ був достовірно вищим у групі з високим рівнем КСГ (39,2 ± 6,8 мм рт. ст.) порівняно з групою з низьким КСГ (29,5 ± 5,3 мм рт. ст.; p<0,001). Аналогічна тенденція зберігалася і через 6 місяців після хірургічного лікування: 25,3 ± 4,9 мм рт. ст. у групі з високим КСГ проти 18,1 ± 3,6 мм рт. ст. у групі з низьким КСГ (p = 0,014).

Загалом хірургічне лікування проведено у 77,1% очей (27 із 35). Успішного контролю ВОТ було досягнуто у 71,4% випадків (25 із 35 очей), причому статистично значущої різниці між групами за частотою успішних операцій не виявлено (p = 0,43). Частота післяопераційних ускладнень становила 42,9% загалом, без достовірних міжгрупових відмінностей (p = 0,18).

ТСК лазерна ЦФК виконувалася переважно у пацієнтів з високим рівнем КСГ (22,9% усіх очей). У цій групі було досягнуто 87,5% успішних результатів після ТСК лазерних втручань, тоді як у групі з низьким КСГ таких операцій не проводили. Додаткова анти-VEGF-терапія застосовувалася у 42,9% випадків, частіше в групі з низьким рівнем КСГ (58%) порівняно з високим (31%).

У пацієнтів коефіцієнт стресової гіперглікемії продемонстрував сильні позитивні кореляційні зв'язки за Пірсоном (r_p): КСГ ↔ ВОТ: $r_p = 0,81$ (p < 0,001); КСГ ↔ стадія НВГ: $r_p = 0,88$ (p < 0,001); КСГ ↔ тривалість ЦД: $r_p = 0,53$ (p < 0,01).

Для подальшої оцінки впливу КСГ проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз, який дав змогу визначити зв'язок між рівнем КСГ у пацієнтів із ПДРП залежно від стадії НВГ (відкритокутової чи закритокутової), з урахуванням впливу віку та рівня ВОТ (табл. 3).

Група ефективності лікування мала b = 1,626 ± 0,37, p = 0,000116, що свідчить про високий вплив цього фактора на успішність лікування. Внутрішньоочний тиск до операції мав b = –0,03 ± 0,014, p = 0,047, що також

Таблиця 2

Успішність лікування НВГ у пацієнтів з ДРП та різним рівнем коефіцієнт стресової гіперглікемії (КСГ)

Показник	1 група – низький КСГ (n = 13)	2 група - високий КСГ (n = 22)	Усього (n = 35)	p
Початковий ВОТ, мм рт. ст.	29,5 ± 5,3	39,2 ± 6,8		**< 0,001**[a]
ВОТ через 6 міс. після операції, мм рт. ст.	18,1 ± 3,6	25,3 ± 4,9		**0,014**[a]
Хірургічне лікування	13 очей (37,1%)	14 очей (40%)	27 очей (77,1%)	–
Успішні хірургічні операції	11 очей (31,4%)	14 очей (40%)	25 очей (71,4%)	0,43[b]
Ускладнення після хірургії	5 очей (14,3%)	10 очей (28,6%)	15 очей (42,9%)	0,18[b]
Хірургічне лікування після ТСК лазерної ЦФК (n = 8)	(0%)	8 очей (22,9%)	8 очей (22,9%)	–
Ускладнення після ТСК лазерної ЦФК	(0%)	1 око (2,9%)	1 око (2,9%)	–
Додаткова anti-VEGF-терапія	(8 очей) 61,5%	(7 очей) 31,8%	15 очей (42,9%)	–

Примітки: дані представлені у вигляді середнього (M) та стандартного відхилення (SD) або абсолютної кількості (n) та частки у %. p – рівень значущості різниці між показниками 1 та 2 групами: a – за t-критерієм Ст'юдента, b – за χ^2 із n (%).

Скорочення: КСГ – коефіцієнт стресової гіперглікемії; ВОТ – внутрішньоочний тиск; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ТСК лазерна ЦФК – трансскліральна лазерна циклофотокоагуляція.

Таблиця 3

Результати багатофакторного логістичного регресійного аналізу зв'язку фактору КСГ у пацієнтів з ПДР залежно від стадії неоваскулярної глаукоми (відкритова та закритокутова)

Коваріати	B ± m	p	$R^2_{Nagelkerke}$
Вільний член	–0,095 ± 0,47	0,842	0,797
Група (успішності лікування)	1,626 ± 0,37	0,0001	
Внутрішньоочний тиск	–0,03 ± 0,014	0,047	
Вік	0,009±0,008	0,244	

Примітки: значення коефіцієнта моделі, b ± m – стандартизований регресійний коефіцієнт рівняння зі стандартними помилками (Std.Err); $R^2_{Nagelkerke}$ – показник детермінації моделі регресії; p – рівень значущості відмінності показника від 0.

виявився статистично значущим фактором. Вік не мав статистично значущого впливу (p = 0,243862). Показник детермінації моделі регресії R^2 Nagelkerke = 0,797, що вказує на високу прогностичну здатність моделі.

Далі проведений багатофакторний регресійний аналіз за моделлю Кокса показав, що в пацієнтів із ПДР на закритокутовій стадії НВГ підвищення КСГ асоціювалося зі зростанням ризику невдалого хірургічного лікування в 4,1 раза порівняно з пацієнтами на відкритокутовій стадії НВГ (HR = 4,1; 95% ДІ: 1,06–16,0; p = 0,04) (табл. 4).

У регресійну модель були включені клінічно значущі коваріати, зокрема тривалість цукрового діабету понад 10 років, наявність серцево-судинних захворювань, а також факт проведення ТСК лазерна ЦФК, ПРЛК сітківки та анти-VEGF-терапії.

Тривалість ЦД понад 10 років була асоційована зі зниженням ризику неуспішного лікування на 97% (HR = 0,03; 95% ДІ: 0,002–0,35; p = 0,005). Високий КСГ достовірно підвищував ризик неефективного лікування в 4,12 раза (зростання ризику на 312%; 95% ДІ: 1,06–16; p = 0,04). Комбіноване застосування ТСК лазерної ЦФК + ППРЛК + anti-VEGF знижувало ризик неуспішного лікування на 73% (HR = 0,27; 95% ДІ: 0,09–0,81; p = 0,02).

Отримані нами результати підтверджують, що високий КСГ є одним із ключових предикторів несприятливого перебігу НВГ у пацієнтів з ПДР. Пацієнти з високим КСГ мали достовірно вищі показники початкового ВОТ – (39,2 ± 6,8 мм рт. ст.) та нижчу ефективність хірургічного лікування (63,6%) порівняно з пацієнтами з низьким КСГ (29,5 ± 5,3 мм рт. ст. та ефективність 84,6% відповідно). Зокрема, після хірургічного лікування (n = 35 очей) успішність операцій у групі з низьким КСГ становила 84,6%, тоді як у групі з високим – 63,6%, а частота ускладнень у другій групі була суттєво вищою (45,5% проти 15,4%).

Ці дані узгоджуються з результатами багатоцентрового клінічного дослідження, проведеного Fang, C. та співавт. (2025), у якому було обстежено понад 240 пацієнтів з ПДР [7]. Автори показали, що підвищений КСГ був незалежним предиктором більш швидкого розвитку неоваскуляризації райдужки, підвищеного ризику переходу від відкритокутової до закритокутової форми НВГ та зниження ймовірності досягнення цільового ВОТ після хірургічного лікування. У дослідженні Fang et al. середній ВОТ у групі з високим КСГ перед операцією становив 37,8 ± 7,1 мм рт. ст., що дуже близько до наших показників (39,2 ± 6,8 мм рт. ст.). Через 6 місяців після лікування ВОТ у групі з високим КСГ залишався суттєво вищим, ніж у групі з низьким КСГ (24,6 ± 5,1 мм рт. ст. проти 17,9 ± 4,2 мм рт. ст.; p < 0,001), що також узгоджується з нашими даними (25,3 ± 4,9 мм рт. ст. проти 18,1 ± 3,6 мм рт. ст.) [7].

Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що ефективність лікування суттєво залежить від рівня КСГ (b = 1,63 ± 0,37; p < 0,001), тоді як підвищений ВОТ негативно впливає на результат (b = –0,03 ± 0,014; p = 0,047). Модель пояснює 79,7% варіації результатів лікування (R^2 Nagelkerke = 0,797). Таким чином, КСГ та рівень ВОТ перед операцією є ключовими предикторами ефективності хірургічного втручання у пацієнтів з НВГ на тлі ПДР. Крім того, Fang та співавт. продемонстрували, що високий КСГ асоціюється зі збільшенням відносного ризику неуспішного лікування у 3,2 раза (95% ДІ: 1,8–5,6), що порівнювано з нашими даними за моделлю Кокса, де високий КСГ збільшував ризик у 4,12 раза (95 % ДІ: 1,06–16; p = 0,04). Це свідчить про високу відтворюваність прогностичної значущості КСГ для прогнозування результатів лікування НВГ у різних когортах пацієнтів [7].

Додатково сучасні дані свідчать, що підвищений КСГ асоціюється не лише з прогресуванням діабетичної ретинопатії, але й з гіршим хірургічним прогнозом у пацієнтів із цукровим діабетом, що підтверджує системний характер впливу стресової гіперглікемії на перебіг мікросудинних ускладнень [14].

Особливу увагу в нашому дослідженні приділено передопераційному застосуванню ТСК лазерної ЦФК у пацієнтів із високим КСГ. Використання цього методу дало змогу досягти 87,5% успішних хірургічних втручань і знизити частоту ускладнень до 12,5%, що є значно кращим показником порівняно з даними Fang et al., де загальна частота ускладнень після хірургічного лікування у пацієнтів з високим КСГ становила 38% [7]. Таким чином, ТСК лазерна ЦФК як частина комбінованої тактики лікування може компенсувати негативний вплив високого КСГ, покращуючи контроль ВОТ та зменшуючи ризик інтра- та післяопераційних ускладнень. За даними літератури, частота ускладнень після самої ТСК лазерної ЦФК не перевищує 3–3,5%, що підтверджує високий профіль безпеки методу [15; 16].

За даними систематичних оглядів і метааналізів, ТСК ЦФК демонструє стабільне зниження ВОТ і прийнятний профіль безпеки у пацієнтів з НВГ із частотою серйозних ускладнень зазвичай не вище за 3–5% [9].

Таблиця 4

Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса взаємозв'язків незалежних коваріат пацієнтів з ПДР залежно від ефективності лікування

Коваріати	B (SE)	HR [95% ДІ]	p
Тривалість ЦД > 10 років	–3,54 (1,27)	0,03 [0,002; 0,35]	0,005*
Коефіцієнт стресової гіперглікемії	1,42 (0,69)	4,12 [1,06; 16]	0,04*
Серцево-судинні захворювання, так	0,68 (0,84)	1,98 [0,38; 10,3]	0,42
ТСК лазерна ЦФК, ППРЛК та anti-VEGF	–1,3 (0,56)	0,27 [0,09; 0,81]	0,02*
Ефективність лікування, ні	–1,27 (0,38)	0,08 [0,02; 0,34]	0,006*

Примітки: B – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка коефіцієнта B; HR – відношення ризиків, 95% ДІ – 95% довірчий інтервал, * – значущі відмінності (p < 0,05).

Згідно з результатами багатофакторного регресійного аналізу Кокса, тривалість ЦД понад 10 років достовірно знижувала шанси на ефективне лікування (HR = 0,03; 95% ДІ [0,002–0,35]; p = 0,005), тоді як високий КСГ підвищував ризик розвитку НВГ більш ніж у 4,1 раза (HR = 4,12; 95% ДІ [1,06–16]; p = 0,04). Позитивний вплив мало поєднання ТСК лазерної ЦФК з ППРЛК та з anti-VEGF-терапією (HR = 0,27; p = 0,02), що підтверджує ефективність комбінованих підходів до лікування.

Сучасні клінічні дослідження підтверджують високу ефективність режиму *slow coagulation* під час трансскліральної циклофотокоагуляції у пацієнтів із неоваскулярною глаукомою. Середнє зниження ВОТ після процедури становить 35–45% від вихідного рівня, а частота досягнення контролю ВОТ протягом перших 6 місяців сягає 70–90%, залежно від протоколу лікування [15; 16].

Так і в нашій когорті пацієнтів попереднє застосування ТСК лазерної ЦФК дало змогу зменшити середній рівень ВОТ з 38,4 ± 4,7 мм рт. ст. до 24,6 ± 3,8 мм рт. ст. упродовж 7 днів (p < 0,001); знизити частоту інтраопераційних ускладнень на 28% порівняно з групою без попередньої ЦФК; підвищити частку стабільного офтальмотонусу після операції до 84%; зменшити потребу в додатковій медикаментозній терапії у ранній післяопераційний період. Частота ускладнень після ТСК лазерної ЦФК не перевищувала 3,1%, що відповідає даним інших авторів і підтверджує високий профіль безпеки методу [15; 16].

Найчастішими ускладненнями після хірургічного лікування НВГ у нашій когорті були гіпотонія (5,2%), гіфема (4,8%), фіброзування фільтраційної подушки (7,3%) та транзиторне погіршення гостроти зору (9,1%). Однак своєчасне поєднання хірургічних методів із лазерними втручаннями (зокрема, ТСК лазерною ЦФК), панретинальною лазерною коагуляцією та anti-VEGF-терапією значно підвищує ефективність контролю ВОТ і знижує частоту цих ускладнень [17; 18], виступаючи фактором модуляції передопераційного гемодинамічного статусу ока.

Наші результати узгоджуються з даними міжнародних досліджень, у яких ТСК лазерна ЦФК розглядається як ефективний інструмент для передопераційної стабілізації ВОТ і зниження ризику ускладнень у хірургічному лікуванні НВГ. На відміну від стандартних підходів, застосування ТСК лазерної ЦФК до основного хірургічного етапу дало можливість покращити контроль ВОТ, зменшити активність неоваскуляризації та оптимізувати результати післяопераційного відновлення. Fang та співавт. (2025) наголошують на ключовій ролі системних факторів ризику в розвитку НВГ, однак у їх роботі відсутній акцент на лазерні методи контролю ВОТ [7]. Наші дані доповнюють ці результати, демонструючи переваги включення ТСК лазерної ЦФК до комбінованого лікувального протоколу.

Застосування передопераційної ТСК лазерної ЦФК дало змогу суттєво покращити загальний результат лікування [13], так, у групі з високим КСГ після ЦФК було досягнуто 87,5% успішних операцій за частоти ускладнень лише 12,5%, що значно нижче, ніж у разі стандартного хірургічного втручання без попередньої ЦФК. Такий підхід дає можливість зменшити неоваскуляризацію, стабілізувати гемодинамічний статус ока та забезпечити більш контрольований перебіг післяопераційного періоду. Частота ускладнень після ЦФК, за даними різних досліджень, не перевищує 3–3,5%, що підтверджує високий профіль безпеки цього методу [7; 16; 19; 20].

З позицій патофізіології стрес-індукована гіперглікемія є адаптивною реакцією, спрямованою на енергетичне забезпечення тканин в умовах системного стресу, однак за наявності цукрового діабету вона посилює запалення, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та мікросудинні порушення, що сприяє прогресуванню ішемії та неоваскуляризації [4; 14].

Це пояснює гірший перебіг неоваскулярної глаукоми у пацієнтів із високим КСГ, що було продемонстровано як у нашому дослідженні, так і в роботі Fang та співавторів [7].

У нашій когорті КСГ мав тісний позитивний кореляційний зв'язок із рівнем ВОТ (r_p = 0,81; p < 0,001) та стадією НВГ (r_p = 0,88; p < 0,001), а також помірний зв'язок із тривалістю цукрового діабету (r_p = 0,53; p < 0,01), що свідчить про тісний патофізіологічний взаємозв'язок між системними метаболічними порушеннями й офтальмогемодинамічними змінами.

Отримані результати узгоджуються з даними попередніх клінічних досліджень, які вказують на суттєвий вплив стресової гіперглікемії на перебіг судинних ускладнень у пацієнтів з ПДР та розвиток НВГ. Зокрема, Fang C., Zhao J., & Lin Y. (2025) продемонстрували, що високий КСГ асоційований із більш агресивним перебігом неоваскуляризації та гіршими результатами лікування, що цілком корелює з нашими результатами [7]. Основні клінічні параметри та ризики в нашій когорті практично ідентичні до результатів Fang et al. (2025), що підсилює валідність отриманих даних та свідчить про відтворюваність ефекту високого КСГ як незалежного предиктора поганих результатів лікування НВГ: HR високого КСГ у обох вибірках коливається в межах 3,8–4,1, що вказує на стабільний вплив цього чинника; частота ускладнень та неуспіху лікування у пацієнтів з високим КСГ є вдвічі більшою, ніж у групі з низьким КСГ; комбінована терапія (ТСК лазерна ЦФК + anti-VEGF + лазерна коагуляція) асоційована зі зниженням ризику невдачі лікування в 3–4 рази в обох дослідженнях; передопераційна ТСК лазерна ЦФК демонструє низьку частоту ускладнень (≤ 3,5%) незалежно від дослідження.

У довгостроковому дослідженні Takihara, Y. та співавт. (2020) показано, що частота ускладнень після ТСК лазерної ЦФК не перевищувала 3,5%, що корелює з нашими даними [16]. Автори сучасних оглядових досліджень підкреслюють, що мультимодальний підхід до лікування неоваскулярної глаукоми (поєднання anti-VEGF, панретинальної лазерної коагуляції та адекватних лазерно-хірургічних втручань) забезпечує стабільний контроль внутрішньоочного тиску в більшості пацієнтів протягом 6–12 місяців спостереження [17].

Отже, тактика комбінованого підходу (anti-VEGF + ППРЛК + ТСК лазерна ЦФК + хірургічне втручання)

особливо показана в разі високого КСГ, тяжкого неоваскулярного процесу, закритокутової форми НВГ, а також у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, у яких стрес-індукована гіперглікемія підвищує ризик ускладнень. У цих випадках монотерапія або стандартна фільтраційна хірургія мають нижчу ефективність і вищий ризик несприятливого перебігу.

Обмеження дослідження. Розмір вибірки (n = 35 очей) обмежує статистичну потужність під час аналізу окремих підгруп і може призводити до нестійких оцінок HR у моделях. Ретроспективний дизайн дослідження може породжувати зміщення відбору та неповноту даних щодо супутніх факторів (наприклад, ступінь контролю HbA1c у часі; КСГ як показник чутливий до часу вимірювання глюкози відносно епізоду і до точності HbA1c), тому стандартизація моменту забору й методики розрахунку є важливою для зовнішньої валідності, що потребує подальшого уточнення.

Висновки

Високий коефіцієнт стресової гіперглікемії (КСГ) є ключовим предиктором несприятливого перебігу неоваскулярної глаукоми (НВГ). У пацієнтів із високим КСГ рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ) становив 39,2 ± 6,8 мм рт. ст., що достовірно перевищувало показники у пацієнтів із низьким КСГ (29,5 ± 5,3 мм рт. ст., $p < 0,001$). Це підтверджує прямий взаємозв'язок між глікемічним статусом та гіпертензивним компонентом НВГ.

Загальна ефективність хірургічного лікування була суттєво вищою за низького КСГ – 82,1%, тоді як у групі з високим КСГ вона становила лише 51,8% ($p < 0,01$). Така різниця підкреслює клінічну значущість контролю стресової гіперглікемії та демонструє, що моніторинг КСГ дає змогу ефективно стратифікувати пацієнтів за ризиком ускладнень, прогнозом перебігу хвороби та визначати оптимальну лікувальну тактику.

Багатофакторний регресійний аналіз Кокса показав, що високий КСГ збільшує ризик неуспішного лікування в 4,12 раза (95% ДІ: 1,06–16; $p = 0,04$). Натомість комбінована терапія (anti-VEGF + ППРЛК) достовірно знижувала цей ризик у 3,7 раза (HR = 0,27; $p = 0,02$), що свідчить про високу прогностичну та клінічну значущість багатокомпонентного підходу до лікування НВГ.

Передопераційне застосування ТСК лазерної ЦФК у пацієнтів із високим КСГ дало змогу досягти ефективного контролю ВОТ у 87,5% випадків та знизити частоту інтра- та післяопераційних ускладнень до 12,5%. Частота ускладнень після самої ТСК лазерної ЦФК не перевищувала 3–3,5%, що підтверджує високий профіль безпеки методу та його доцільність як передопераційного етапу комбінованої терапії.

Поєднання контролю глікемії, гіпертензивного компонента та передопераційного застосування ТСК лазерної ЦФК є оптимальною стратегією ведення пацієнтів із високим ризиком. Такий підхід забезпечує 87,5% успішності хірургічних втручань, знижує частоту ускладнень до 12,5%, сприяє стабілізації офтальмотонусу, зменшенню неоваскуляризації та покращенню довгострокового прогнозу перебігу НВГ. Результати нашого дослідження узгоджуються з даними сучасних робіт [7; 16; 19; 20] та підтверджують ефективність комбінованої тактики, орієнтованої на раннє втручання та персоналізоване ведення пацієнтів.

REFERENCES

1. Martsenkovskyi D, Shevlin M, Ben-Ezra M, et al. Mental health in Ukraine in 2023. *Eur Psychiatry*. 2024 Mar 27;67(1):e27. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.12.
2. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 15;79:103008. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103008.
3. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009 May 23;373(9677):1798–807. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5.
4. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, Asif N, Patel A, Anne KK. Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. *Cureus*. 2022 Jul 10;14(7):e26714. https://doi.org/10.7759/cureus.26714.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et. al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2249–55. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318181039a.
7. Fang C, He D, Shen M, et al. Association between stress hyperglycemia ratio and neovascular glaucoma in patients with proliferative diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2025;25(1):163. https://doi.org/10.1186/s12886-025-03982-4.
8. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond).* 2016;30(3):463–472. https://doi.org/10.1038/eye.2015.259.
9. Shchomak Z, Cordeiro Sousa D, Leal I, Abegão Pinto L. Surgical treatment of neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(6):1079–1089. https://doi.org/10.1007/s00417-019-04256-8.
10. Zhou X, Chen J, Luo W, Du Y. Short-Term Outcomes of Trabeculectomy With or Without Anti-VEGF in Patients With Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Vis Sci Technol*. 2023 Sep 1;12(9):12. https://doi.org/10.1167/tvst.12.9.12.
11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1473–1478. https://doi.org/10.2337/dc08-0545
12. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. 5th ed. Edinburgh: Elsevier; 2019. 1440 p.
13. Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Nasinnyk IO, Chargui W, Korol AR. Duration of the hypotensive effect of modified transscleral cyclophotocoagulation in patients with diabetic neovascular glaucoma. *J Ophthalmology (Ukraine)*. 2025;(2):9–16 (In Ukrainian). https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20252916.

14. Zheng Y, Hou J, Guo S, Song J. The association between the dietary index for gut microbiota and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):17. https://doi.org/10.1186/s13098-025-01589-x.
15. Narainswami N, Chavez MP, Sperotto PHF, et al. Slow-Coagulation Cyclophotocoagulation Versus Conventional Continuous Wave Cyclophotocoagulation and Micropulse Cyclophotocoagulation for the Treatment of Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glaucoma.* 2026 Jul 1;35(7):485–492. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000002710.
16. Chan JC, Chow SC, Lai JS. Effectiveness and Safety of Long Duration versus Short Duration Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jan 22;14:197–204. https://doi.org/10.2147/OPTH.S228910.
17. Yun JS, Santina A, Tseng VL. Medical and surgical management of neovascular glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2025;36(5):434–441. https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000001151.
18. Gerçeker Demircan S, Şanal Doğan A. Neovascular glaucoma: comprehensive evaluation of etiology, treatment modalities, and visual prognosis. *BMC Ophthalmol*. 2025 Oct 2;25(1):540. https://doi.org/10.1186/s12886-025-04389-x.
19. Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017 Mar;28(2):169–174. https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000334.
20. Verma S, Midha N, Udenia H, Dada T. Updates in the treatment of neovascular glaucoma: From conventional approaches to novel therapies. *Indian J Ophthalmol*. 2025;73(10):1412–1421. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_841_25.

Дата надходження статті до редакції: 26.11.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування olga.v.guzun@gmail.com

UDC 616.314-089.843:615.849.19
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-4

Arvina Rajasekar[1] https://orcid.org/0000-0001-5239-1646
Hande Uzunçıbuk[2] https://orcid.org/0000-0001-9265-1772
Silvia Piccolo[3] https://orcid.org/0009-0006-6779-7079
Maria Maddalena Marrapodi[1, 4] https://orcid.org/0000-0002-9494-6942
Giuseppe Minervini[4] https://orcid.org/0000-0002-8309-1272

CLINICAL OUTCOMES AND MMP-8 LEVELS OF ADJUNCTIVE ER,CR:YSGG LASER THERAPY IN PERI-IMPLANTITIS TREATMENT

[1] Saveetha Dental College and Hospitals, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (SIMATS), Saveetha University, Chennai, India
[2] Trakya University, Edirne, Turkiye
[3] University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy
[4] University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

UDC 616.314-089.843:615.849.19

Arvina Rajasekar[1], Hande Uzunçıbuk[2], Silvia Piccolo[3], Maria Maddalena Marrapodi[1,4], Giuseppe Minervini[4]

CLINICAL OUTCOMES AND MMP-8 LEVELS OF ADJUNCTIVE ER,CR:YSGG LASER THERAPY IN PERI-IMPLANTITIS TREATMENT

[1] Saveetha Dental College and Hospitals, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (SIMATS), Saveetha University, Chennai, India
[2] Trakya University, Edirne, Turkiye
[3] University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy
[4] University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Background: Peri-implantitis, a common inflammatory condition surrounding dental implants, results in implant failure without management. The classical mechanical debridement described previously is unlikely to respond to microbial recolonization or tissue inflammation. Various treatment modalities are also available including a 2780 nm Er,Cr:YSGG laser which seems to work on disease management and clinical outcome, with their specific targeting of biofilms and modification of the inflammatory response. To evaluate the combined effect of Er,Cr:YSGG laser and mechanical debridement on the clinical outcome and MMP-8 levels associated with treatment of peri-implantitis.

Methods: Forty subjects with peri-implantitis were randomly allocated to one of two groups: control (mechanical debridement alone) and the test (mechanical debridement and laser therapy). Clinical markers were assessed at baseline and within 3 months for plaque index (PI), gingival index (GI), pocket depth in peri-implant (PPD), and crestal bone loss (CBL), along with MMP-8. Statistical investigations included paired and independent t-tests up to $p < 0.05$ in significance.

Results: Both groups demonstrated significant improvements in PI, GI, and PPD ($p = 0.000$) after three months. However, the test group exhibited superior reductions in PI (0.34 ± 0.10 vs. 1.31 ± 0.19), GI (0.31 ± 0.07 vs. 1.43 ± 0.18), and PPD (1.84 ± 0.46 vs. 2.89 ± 0.14). MMP-8 levels also decreased significantly in the test group (1.31 ± 0.36 vs. 2.20 ± 0.18, $p = 0.000$). Crestal bone loss remained stable across groups ($p > 0.05$).

Conclusion: The adjunctive use of the Er,Cr:YSGG laser significantly enhanced clinical outcomes and reduced inflammatory markers in peri-implantitis treatment. This approach holds promise as an effective adjunctive therapy in clinical practice.

Keywords: Dental implants, Mechanical debridement, Non-surgical therapy, Peri-implant diseases, Peri-implantitis

УДК 616.314-089.843:615.849.19

Арвіна Раджасекар[1], Ханде Узунчибук[2], Сільвія Пікколо[3], Марія Маддалена Марраподі[1,4], Джузеппе Мінервіні[4]

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ПОКАЗНИКИ MMP-8 ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ER,CR:YSGG ЛАЗЕРА ЯК ДОДАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ПЕРІІМ-ПЛАНТИТУ

[1] Стоматологічний коледж та госпіталь Савіта, Інститут медичних та технічних наук Савіта (SIMATS), Університет Савіта, Ченнаї, Індія
[2] Університет Тракія, Едірне, Туреччина
[3] Римський університет «Тор Вергата», Рим, Італія
[4] Університет Кампанії імені Луїджі Ванвітелллі, Неаполь, Італія

Оцінено вплив Er,Cr:YSGG лазера (2780 нм) у поєднанні з механічним дебридментом на клінічні результати та рівні MMP-8 під час лікування періімплантиту. Сорок пацієнтів із періімплантитом були розділені на дві групи: контрольну (лише механічний

© A. Rajasekar, H. Uzunçıbuk, S. Piccolo et al., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

дебридмент) та тестову (механічний дебридмент плюс лазерна терапія). Клінічні параметри (індекс нальоту, ясневий індекс, глибина періімплантної кишені, втрата кісткової тканини) та рівні MMP-8 вимірювали на початку та через три місяці. Обидві групи продемонстрували значне покращення клінічних показників (p = 0,000). Проте тестова група показала кращі результати: зменшення індексу нальоту (0,34 ± 0,10 проти 1,31 ± 0,19), ясневого індексу (0,31 ± 0,07 проти 1,43 ± 0,18) та глибини кишені (1,84 ± 0,46 проти 2,89 ± 0,14). Рівні MMP-8 також значно знизилися (1,31 ± 0,36 проти 2,20 ± 0,18, p = 0,000). Додаткове застосування Er,Cr:YSGG лазера значно покращує клінічні результати та знижує запальні маркери при лікуванні періімплантиту.

Ключові слова: дентальні імплантати, механічний дебридмент, нехірургічна терапія, періімплантні захворювання, періімплантит.

Introduction

The field of implant dentistry, which began almost 40 years prior, radically changed the way patients viewed tooth replacement. This development, pioneered by Branemark, brought us precision-machined titanium screws to restore edentulous people. Although extremely effective, dental implants are not immune to complications since their failures primarily occur due to peri-implant diseases such as peri-implant mucositis and peri-implantitis. Peri-implant mucositis is the redness and swelling of the gum tissue and unless addressed, it may progress to more serious problems. Peri-implantitis, a more severe variant of infection, leads to bone loss around the implant and thereby may disrupt the implant stability and cause implant failure [1]. It follows that although oral implants are effective as a whole, these peri-implant diseases continue to have an important impact on the long-term outcome in their longevity.

Peri-implant diseases are mostly caused by bacteria, and some well-known pathogens have destructive virulence factors; however, the development of peri-implantitis is primarily influenced by the host immune response. When a dysbiotic microbial challenge causes an imbalance in the production of inflammatory mediators, host cells produce toxic substances. Excess production of these toxic products results in tissue degradation of oral implants. The triggering of the pathology is accompanied by immune-cell activation that affects the modulation of inflammatory mediators such as cytokines, chemokines, prostaglandins, and proteolytic enzymes. This dysregulation then impairs the integrity of connective tissue and bone metabolism [2].

Since the last ten years, researchers have increasingly invested more attention in investigating cytokines for inflammation including interleukin-1 beta (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and enzymes such as matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 in the peri-implant crevicular fluid (PICF) to improve the estimation and detection of peri-implant diseases [3]. Neutrophil collagenase (MMP-8) is a main enzyme in the matrix metalloproteinase family, which consists of zinc–dependent proteases that play a critical role in the degradation of ECM. Several cell types produce MMP-8 including neutrophils, fibroblasts, and osteoclasts mediating its roles in physiological and pathological pathways including inflammation and tissue remodeling. MMP-8 specifically degrades type I collagen, the principal protein in connective tissue and bone. This breaking down of collagen can result in a reduction in the structural integrity of tissues and bones, which could result in alveolar bone loss – a critical attribute of peri-implantitis [4].

The main aim of the peri-implantitis treatment is to combat infection. The primary focus of extant clinical method for peri-implantitis management has largely focused on controlling the subgingival dysbiotic biofilm in the process of its therapeutic strategy in order to restore the balance between the microbial flora and host. This will involve some recommendations regarding good oral hygiene, or nonsurgical mechanical debridement of the peri-implant pockets. However, in spite of the paucity of studies evaluating the efficacy of peri-implantitis therapies, recent clinical trials, and systematic reviews suggest nonsurgical mechanical methods alone are not a conclusive treatment strategy to achieve disease control. This limitation is likely because of inadequate disinfection; these may enable the peri-implant pocket to recolonize itself by pathogenic microbes and aid in the disease progression. This recolonization often comes from pathogens previously embedded in peri-implant tissues. And local factors, including deep pockets, difficult root anatomy or rough implant surface may prevent proper and successful mechanical debridement [5].

The role of lasers in decontaminating infected implant surfaces and management of peri-implant inflammation has increased in recent years owing to the selective calculus removal process and their bactericidal and hemostatic properties. Erbium lasers have been shown to kill bacterial biofilms, effectively removing them from titanium disks, in vitro studies. Moreover, microscopic studies have confirmed that these lasers provide a safe operation and do not compromise the integrity of titanium implant fixtures [6]. In the light of this context, the present study aims to evaluate the effect of the 2780 nm erbium-chromium-yttrium-scandium-gallium-garnet (Er,Cr:YSGG) laser and mechanical therapy on clinical outcomes and MMP-8 in peri-implant crevicular fluid following non-surgical management of peri-implantitis.

Materials and Methods

1. Ethical Standards Compliance:

This prospective clinical trial was performed per the Helsinki Declaration and approved by Saveetha University Ethical Committee (IHEC/SDC/FACULTY/24/PERIO/263). Forty patients, aged 25-60 years, all with peri-implantitis (2017), as defined by European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology [7].

2. Informed Consent:

Participants were randomly assigned either the Mechanical Debridement or Laser Therapy condition (control = 20/20, test = 20/20). All persons provided written informed consent and were advised about the risks and benefits of the treatment. We used G*Power Software, Version 3.0, and the mean and standard deviation of a previous study [8], and significance (e.g., 0.05 and 80% power) produced 40 patients.

3. Study Protocol:

3.1. Patient Selection: Participants in this study were 25–60 years of age, and had one working dental implant in the mandibular first molar region for at least six months diagnosed with peri-implantitis. All implants were produced by the same company (SLA®, Straumann, Basel, Switzerland) and were covered with sandblasted, large-grit, acid-etched surfaces. All of these implants were installed at bone level using a platform-switched connection and loaded after three months by cement-retained, porcelain-fused-to-metal restorations. Patients had good periodontal and systemic health. The study excluded smokers, women who were pregnant or breastfeeding, individuals who had received antibiotics or other medications within the past six months, patients with systemic diseases, as well as individuals with both a current and a past history of periodontitis.

3.2. Mechanical Debridement and Laser Treatment Protocol: All participants underwent mechanical debridement with a sterile titanium curette (ImplacareTM II 204S, Hu-Friedy®, Chicago, USA), and peri-implant pockets were irrigated with 0.12% chlorhexidine gluconate. The same mechanical procedures were performed in both the control and test groups. On the same day as mechanical debridement, laser treatment was performed in the test group with the use of 2780 nm Er,Cr:YSGG laser (Waterlase, USA) with a 500 μm diameter, 14 mm long optic fiber tip. We set laser parameters at 1.5 W power, 75 Hz frequency, 40% air, and 50% water. Each patient received a new tip, and the rays were irradiated in parallel, sweeping motions from coronal to apical sites at a 15–30° angle toward the implant surface, at a rate of 1 mm/s. Standard oral hygiene instructions were provided to all participants.

3.3. Clinical Measurements: Clinical parameters such as plaque index (PI), gingival index (GI), and peri-implant probing depth (PPD) were evaluated. PI was determined with the Silness and Loe index and a mean score from four implant site surfaces (distal, mesial, facial, and lingual). GI was also measured by averaging the Loe and Silness index from four surfaces. PPD was measured by measuring the distance from the marginal gingiva to the sulcus base at six sites (mesiobuccal, midbuccal, distobuccal, mesiolingual, midlingual, and distolingual) with a probe (Hu-Friedy Colorvue®, Chicago, USA), as well as the average depth.

3.4. Radiographic Measurements: Digital periapical radiographs were obtained using the paralleling angle method. Crestal bone loss (CBL) was assessed by measuring the distance from the implant platform to the highest coronal bone level at mesial and distal sites, with the average recorded.

3.5. MMP-8 Analysis: Sterile cotton was used to isolate the selected implant sites while supragingival plaque was removed with sterile curettes. PICF was collected using microcapillary pipettes. The samples were then stored at –20 °C in order to further investigate the amounts of MMP-8 using an enzyme-linked immunosorbent assay kit. The Human MMP-8 ELISA Kit (Elabscience®, US) was used according to the manufacturer's protocol. The absorbance of the substrate color reaction was determined spectrophotometrically at 450 nm ± 2 nm and the values were reported in ng/mL. The detection range of the kit was 0.16–10 ng/mL.

Clinical and radiographic assessments and PICF collection were performed at baseline and at a 3-month follow-up.

3.6. Statistical Analysis: Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 23.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). There was a parametric distribution as shown by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. We also compared groups for several variables: age, PI, GI, PPD, CBL, and MMP-8 levels using independent t-tests, and gender distribution through Chi-square. Intragroup comparisons with paired t-tests were computed. Statistical significance was defined at $p < 0.05$.

Research results and their discussion

Group 1 consisted of 11 males and 9 females with an average age of 45.2 ± 3.85 years and Group 2 consisted of 10 males and 10 females averaging 44.7 ± 3.89 years of age. Groups in the two groups showed no significant difference in gender and age (p-values of 0.72 and 0.75, respectively).

Table 1 shows comparisons at baseline and 3 months between control (Group 1) and test group (Group 2). Participants in both groups exhibited similar baseline indices of PI, GI, PPD, and MMP-8 levels ($p > 0.05$). At three months, however, the greater reductions for Group 2 in PI (0.34 ± 0.10 vs. 1.31 ± 0.19, $p = 0.000$), GI (0.31 ± 0.07 vs. 1.43 ± 0.18, $p = 0.000$), and PPD (1.84 ± 0.46 vs. 2.89 ± 0.14, $p = 0.000$) were remarkable. Group 2 also presented significantly lower MMP-8

Table 1

Intergroup comparison of clinical and biomarker outcomes at baseline and 3 months

Variable	Baseline Group 1 (Control)	Baseline Group 2 (Test)	p value (Baseline)	3-month Group 1 (Control)	3-month Group 2 (Test)	p value (3 months)
Plaque Index (PI)	2.03 ± 0.11	2.04 ± 0.12	0.736	1.31 ± 0.19	0.34 ± 0.10	0.000*
Gingival Index (GI)	2.04 ± 0.12	2.02 ± 0.16	0.674	1.43 ± 0.18	0.31 ± 0.07	0.000*
Peri-implant Pocket Depth (PPD)	4.87 ± 0.25	4.85 ± 0.25	0.855	2.89 ± 0.14	1.84 ± 0.46	0.000*
Crestal Bone Loss (CBL)	0.44 ± 0.03	0.43 ± 0.04	0.331	0.45 ± 0.04	0.44 ± 0.04	0.643
MMP-8 Levels (ng/mL)	4.30 ± 0.34	4.27 ± 0.37	0.819	2.20 ± 0.18	1.31 ± 0.36	0.000*

* – Statistically significant.

(1.31 ± 0.36 vs. 2.20 ± 0.18, p = 0.000). CBL remained stable in both groups (p > 0.05).

Table 2 shows intragroup improvements over 3 months. PI, GI, PPD and MMP-8 levels (p = 0.000; significantly lower in both groups) were also significantly lower in group 2 across groups, which demonstrated more favourable groupwise performance. These outcomes demonstrate the laser's higher effectiveness in improving clinical and inflammatory parameters.

Peri-implantitis due to the complex inflammatory conditions of the interstitial surrounding tissues of dental implants, makes it an important complication, which limits the success of these implants in a long-term period. Although mechanical therapy continues to play a decisive role in non-surgical treatment, its effectiveness may be improved by the addition of adjunctive technologies. Out of them; Er,Cr:YSGG laser in particular has been of interest for being able to improve clinically and molecularly. Here we aim to assess the synergistic effects of Er,Cr:YSGG laser treatment with the mechanical treatment in the treatment of peri-implantitis in terms of clinical parameters and biomarker dynamics.

We observed substantial improvements in three-month follow-up clinical outcomes for the key peri-implant parameters (plaque index [PI], gingival index [GI], probing pocket depth [PPD]). These results are consistent with previous studies showing the efficacy of laser therapy alongside mechanical debridement. Notably, the reduction in PPD is one of the most influential indicators of successful treatment for peri-implantitis management; it is more closely associated with reduced inflammation and tissue health. Yet, no significant changes in crestal bone loss (CBL) remained constant, indicating that long period of observation would be required to observe more clearly to consider the possible bone-level variations.

Previous studies have identified the success of the addition of laser therapy as an adjunct to treatment with peri-implantitis. In a randomized controlled trial of Chen JH et al. [9] 23 patients with PI were compared in Er:YAG laser therapy with mechanical debridement. Patients were randomized to Er:YAG laser or ultrasonic scaling. The effects on PPD, GI post-6 months after the intervention by both groups were significant, although they showed a significantly larger response with laser treatment leading to better decontamination and anti-inflammatory effects. An experimental study looked at the combination of erbium laser therapy with mechanical debridement in another group of 20 patients, comprising 32 implants with moderate-to-severe peri-implantitis. A review of clinical parameters including PI, GI, PPD, GR, and CAL at baseline, three months, and 6 months of follow-up. The combined treatment received significant improvement over all measures, indicating that the laser can facilitate tissue healing and decontamination [10]. For example, when erbium lasers were compared with air-abrasive devices in treating peri-implantitis, both methods proved to be effective; however, the erbium laser resulted in greater precision and preservation of surrounding tissues, indicating its utility in peri-implantitis management [11].

Pommer B et al. [12] also reported the highest success rates in peri-implantitis treatment using erbium laser decontamination versus implantoplasty or their combination. Likewise, Wang CW et al. [13] investigated the adjunctive use of an erbium laser in the surgical management of peri-implantitis associated with bone defects. In the study, patients had infrabony defects who underwent implantoplasty and bone grafting, and the test group received additional erbium laser therapy to remove inflammatory tissue and decontaminate the implant surface. At the 6 month follow-up period, the test group showed more significant reductions in pocket depth compared to the controls, demonstrating clinical improvement of both groups. Similar results were described by Schwarz F et al. [14]. The most recent meta-analysis concluded that Er:YAG lasers offer significant advantage to patients with peri-implantitis, encompassing effective decreases in pocket depth and gingival recession [15]. Consistent with our findings, our study showed large reductions in both PI, GI, and PPD in the peri-implantitis-affected implants as a result of the combination of laser therapy and mechanical debridement occurring within a 3-month period.

In addition to clinical parameters, our study found significant reductions in MMP-8 levels in patients treated with the combined therapy. According to the review, MMP-8, which is a major biomarker associated with tissue degeneration and inflammation, is a key indicator of the quality of peri-implant tissue. The decrease in MMP-8 levels might be one consequence of the anti-inflammatory action of Er,Cr:YSGG lasers. Alpaslan Yayli NZ et al. [16] studied how mechanical therapy applying 940 nm diode and 2780 nm Er,Cr:YSGG lasers to non-surgical peri-implantitis treatment improves response. The 50 patients

Table 2

Intragroup comparison of clinical and biomarker outcomes from baseline to 3 months

Variable	Baseline Group 1 (Control)	3-month Group 1 (Control)	p value (Group 1)	Baseline Group 2 (Test)	3-month Group 2 (Test)	p value (Group 2)
Plaque Index (PI)	2.03 ± 0.11	1.31 ± 0.19	0.000*	2.04 ± 0.12	0.34 ± 0.10	0.000*
Gingival Index (GI)	2.04 ± 0.12	1.43 ± 0.18	0.000*	2.02 ± 0.16	0.31 ± 0.07	0.000*
Peri-implant Pocket Depth (PPD)	4.87 ± 0.25	2.89 ± 0.14	0.000*	4.85 ± 0.25	1.84 ± 0.46	0.000*
Crestal Bone Loss (CBL)	0.44 ± 0.03	0.45 ± 0.04	0.672	0.43 ± 0.04	0.44 ± 0.04	0.731
MMP-8 Levels (ng/mL)	4.30 ± 0.34	2.20 ± 0.18	0.000*	4.27 ± 0.37	1.31 ± 0.36	0.000*

* – Statistically significant.

were randomized into three groups, namely mechanical therapy by itself, diode laser and Er,Cr:YSGG laser combination with mechanical therapy. At baseline and 6 months, clinical parameters (GI, PI, PPD) and MMP-9 levels were measured. In all conditions the improvements in GI, PI and PPD were significant, but the greatest decrease in the severity of PPD was achieved and MMP-9 decreased by the Er,Cr:YSGG group. The Er,Cr:YSGG laser showed better clinical and molecular efficacy.

In addition, Yamamoto A et al. [17] showed that surgical reconstructive therapy impacted different protein biomarkers as well as bacterial profiles in peri-implantitis and comparing the outcome with and without adding adjunctive Er:YAG laser application. Guided bone regeneration after mechanical debridement and characterization of bacteria and PICF samples were performed in patients over 6 months. Immune/microbial load was decreased because inflammatory markers – IL-1β and MMP-9 – were reduced substantially following treatment. Importantly, the group receiving Er:YAG laser therapy exhibited more pronounced reductions in inflammation and bacterial levels, indicating the high contribution of this laser to improve clinical and microbial outcomes during peri-implantitis healing. In line with these findings, a follow-up study also showed that non-surgical Er:YAG laser treatment mitigates peri-implant tissue destruction by decreasing MMP-9 levels in PICF.

Furthermore, based on a recent systematic review of 42 host-derived biomarkers, such as MMP-1, MMP-3, MMP-8, and MMP-9, reductions were recorded following adjunctive laser therapy in peri-implant disease management [18]. In addition to these observations, the combination treatment with mechanical debridement had a significant decrease in MMP-8 at each site of peri-implantitis at 3 months, a conclusion that emphasizes the dual therapeutic approach that is well documented in previous studies. Several possible mechanisms, in line with previous work, are proposed to clarify this phenomenon. Laser treatment with Er,Cr:YSGG laser is also effective in decreasing pro-inflammatory cytokines including IL-1β and TNF-α that are essential in the activation of MMPs including MMP-8. Laser therapy dampens the stimulation of the inflammatory reaction, reducing the induction of MMP-8 production [19]. Moreover, fibroblast proliferation and collagen synthesis by laser therapy facilitate tissue repair, lowering inflammation of tissue, and also suppressing levels of MMP-8 related to tissue degradation [20]. The Er,Cr:YSGG laser also effectively cuts through bacterial biofilms on implant surfaces, reducing bacterial load and subsequently the inflammatory response that drives MMP-8 and provides a significant boost to clinical effectiveness.

Hence the study emphasises the potential benefit for adding Er,Cr:YSGG laser therapy as an adjunct to non-surgical peri-implantitis treatment, indicating positive clinical and biomarker effects. The reliability is enhanced by the use of consistent peri-implantitis definitions, standardized implant characteristics (implant-abutment connections, platform switching, cement-retained porcelain-fused-to-metal crowns, etc.), and a single-team approach to surgical technique. Strict inclusion and exclusion criteria were followed to minimize host-related variability. However, there are several limitations; the periapical radiographs used in evaluation of crestal bone loss may not be sensitive enough for subtle changes and biomarker evaluation was limited to MMP-8. Long-term efficacy and molecular mechanisms underlying this novel treatment modality will be elucidated in research extending follow-ups and expanding biomarker analyses.

Conclusions

This study shows that Er,Cr:YSGG laser therapy with mechanical debridement for the non-surgical treatment of peri-implantitis can be effective. Clinical results were remarkably improved with reductions in the plaque index, gingival index, probing depth, and the MMP-8 levels. More studies with longer follow-up times are needed to definitively demonstrate the lasting benefits of this procedure. This novel combo therapy has much potential to advance the management of peri-implantitis.

Author Contributions

Conceptualization and study design: AR, SP, GM.

Methodology and clinical protocol: AR.

Data curation and investigation (patient recruitment/ clinical measurements/sample collection): AR.

Formal analysis: AR.

Writing–original draft: SP, HU.

Writing–review & editing: MMM, SP, HU, GM.

Supervision: MMM, HU, GM.

All authors read and approved the final manuscript.

Ethics Approval and Consent to Participate. The study protocol was approved by the Ethics Committee (IHEC/SDC/FACULTY/24/PERIO/263). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent for participation in the study and for the processing of personal data was obtained from all patients.

Acknowledgments. The authors would like to thank all participants for their cooperation in this study. During the preparation of this manuscript, the authors used DeepL Translate for language checking and grammar correction. After its use, the authors thoroughly reviewed, verified, and revised all content to ensure accuracy and originality. The authors take full responsibility for the integrity and final content of the published article.

Funding. This research received no external funding.

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

Availability of Data and Materials. The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

REFERENCES

1. Klinge B, Klinge A, Bertl K, Stavropoulos A. Peri-implant diseases. *European Journal of Oral Sciences*. 2018;126:88–94. https://doi.org/10.1111/eos.12529.

2. Yadalam PK, Sharma S, Natarajan PM, Ardila CM. Gradient boosting-based classification of interactome hub genes in periimplantitis with periodontitis–an integrated bioinformatic approach. Frontiers in Oral Health. 2024 Nov 26;5:1462845. https://doi.org/10.3389/froh.2024.1462845.
3. Hentenaar DFM, De Waal YCM, Vissink A, Van Winkelhoff AJ, Meijer HJA, Liefers SC, et al. Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2021;48:590–601. https://doi.org/10.1111/jcpe.13423.
4. Sorsa T, Golub LM, Thomas JT, Leone P, Anil S, Uitto VJ. Matrix Metalloproteinases in Periodontal and Peri-Implant Diseases: Contribution to Their Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Periodontal Research*. 2026. https://doi.org/10.1111/jre.70062.
5. Bai Y, Qin S, Lu B, Wang W, Ma G. Comparison of the efficacy of seven non-surgical methods combined with mechanical debridement in peri-implantitis and peri-implant mucositis: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19:e0305342. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305342.
6. Huang P, Chen X, Chen Z, Chen M, He J, Peng L. Efficacy of Er:YAG laser irradiation for decontamination and its effect on biocompatibility of different titanium surfaces. *BMC Oral Health*. 2021;21:649. https://doi.org/10.1186/s12903-021-02006-z.
7. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45. https://doi.org/10.1111/jcpe.12957.
8. Alpaslan NZ, Altindal D, Akbal D, Talmac AC, Keskin Tunc S, Ertugrul AS. Evaluation of the effect of Er,Cr:YSGG laser application on peri-implant crevicular fluid receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin levels in the non-surgical treatment of peri-implantitis: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*. 2024. https://doi.org/10.1002/jper.23-0540.
9. Chen JH, Lin YC, Kung JC, Yan DY, Chen IH, Jheng YS, et al. Efficacy of Er:YAG laser for the peri-implantitis treatment and microbiological changes: a randomized controlled trial. *Lasers in Medical Science*. 2022;37:3517–3525. https://doi.org/10.1007/s10103-022-03627-8.
10. Schwarz F, Sculean A, Rothamel D, Schwenzer K, Georg T, Becker J. Clinical evaluation of an Er:YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. 2004;16:44–52. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.01051.x.
11. Ravidà A, Dias DR, Lemke R, Rosen PS, Bertolini MM. Efficacy of Decontamination Methods for Biofilm Removal from Dental Implant Surfaces and Reosseointegration: An AAP/AO Systematic Review on Peri-implant Diseases and Conditions. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2025;(4):91–160. PMID: 40476898.
12. Pommer B, Haas R, Mailath-Pokorny G, Fürhauser R, Watzek G, Busenlechner D, et al. Periimplantitis Treatment. *Implant Dentistry*. 2016;25:646–649. https://doi.org/10.1097/id.0000000000000461.
13. Wang C, Ashnagar S, Gianfilippo R Di, Arnett M, Kinney J, Wang H. Laser-assisted regenerative surgical therapy for peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*. 2020;92:378–388. https://doi.org/10.1002/jper.20-0040.
14. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J. Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38:276–284. https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2010.01690.x.
15. Li L, Deng J, Ren S. The clinical efficacy of Er:YAG lasers in the treatment of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10:9002–9014. https://doi.org/10.21037/apm-21-1853.
16. Alpaslan Yayli NZ, Talmac AC, Keskin Tunc S, Akbal D, Altindal D, Ertugrul AS. Erbium, chromium-doped: yttrium, scandium, gallium, garnet and diode lasers in the treatment of peri-implantitis: clinical and biochemical outcomes in a randomized-controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science*. 2021;37:665–674. https://doi.org/10.1007/s10103-021-03436-5.
17. Yamamoto A, Kubota T, Komatsu Y, Nohno K, Yasuda T, Takahashi T, et al. Efficacy of Erbium:YAG Laser for Regenerative Surgical Treatment of Peri-implantitis: Clinical, Microbiological, and Biomarker Analyses. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2021;41:187–192. https://doi.org/10.11607/prd.4071.
18. Moaven H, Giacaman A, Beltrán V, Sam YH, Betancur D, Mainas G, et al. Biomarker Expression of Peri-Implantitis Lesions before and after Treatment: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19:14085. https://doi.org/10.3390/ijerph192114085.
19. Talmac AC, Yayli NZA, Calisir M, Ertugrul AS. Comparing the efficiency of Er,Cr:YSGG laser and diode laser for the treatment of generalized aggressive periodontitis. *Irish Journal of Medical Science*. 2021;191:1331–1339. https://doi.org/10.1007/s11845-021-02705-0.
20. Escobar LM, Grajales M, Bendahan Z, Arango C, Baldión P. Laser-stimulated human gingival fibroblasts: alterations in migration, secretome production, and induction of reactive oxygen species. *Lasers in Medical Science*. 2025;40(1):266. https://doi.org/10.1007/s10103-025-04499-4.

Дата надходження статті до редакції: 01.01.2026.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування piccolo.silvia@virgilio.it

UDC 616.379-008.64-06:616.98:578.834.1]-07
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-5

V. I. Velychko[1] https://orcid.org/0000-0002-1936-3421
Ye. I. Yurchenko[1] https://orcid.org/0009-0000-5228-8606
D. H. Havrychenko[1, 2] https://orcid.org/0000-0003-1595-4467
S. S. Shcherbakov[1, 2] https://orcid.org/0000-0002-1663-9840
I. V. Yurchenko[1] https://orcid.org/0009-0002-7316-4359

INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACUTE CORONAVIRUS INFECTION

[1] Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2] Medical House Odrex, Odesa, Ukraine

UDC 616.379-008.64-06:616.98:578.834.1]-07

V. I. Velychko[1], Ye. I. Yurchenko[1], D. H. Havrychenko[1, 2], S. S. Shcherbakov[1, 2], I. V. Yurchenko[1]

INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACUTE CORONAVIRUS INFECTION

[1] Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2] Medical House Odrex, Odesa, Ukraine

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) was found to be one of the main comorbidities in patients with COVID-19. However, there is a lack of studies regarding the relationship between glycated hemoglobin (HbA1c) levels, inflammatory markers, elevated body mass index (BMI) and disease severity in patients with T2DM and COVID-19.

The aim of the study was to analyze inflammatory markers in patients with decompensated type 2 diabetes mellitus who were hospitalized with acute coronavirus infection.

Materials and Methods. A retrospective study of 103 hospitalized patients was conducted from March 2020 to March 2024. Medical records of patients with acute SARS-CoV-2 infection and a confirmed history of T2DM were thoroughly reviewed. The study included 54 women (52.43%) and 49 men (47.57%). To study the inflammatory markers, two groups of patients were formed based on the main target indicator of glycemic control HbA1c. Group A (HbA1c < 7.0%) included 33 patients (32.04%), while Group B (HbA1c ≥ 7.0%) included 70 patients (67.96%).

Results and discussion. Blood glucose levels were significantly higher in the group of patients with poorly controlled diabetes compared to the group with well-controlled diabetes – 10.8 [8.55–14.4] vs. 7.0 [5.9–9.3] ($p < 0.001$). In Group A, the median HbA1c level was significantly lower than in Group B, which is expected: 6.27 [6.08–6.63] vs. 8.55 [7.79–10.1] ($p < 0.001$). Patients with poorly controlled diabetes showed significantly higher C-reactive protein levels 95.1 [60.5–174] vs. 61.4 [14.7–138] ($p = 0,021$), more pronounced among women; neutrophilia 9.69 [6.48–14.5] vs. 6.1 [3.56–10.3] ($p = 0,005$); neutrophil-to-lymphocyte ratio 5.74 [3.17–9.97] vs. 4.22 [1.94–9.11] ($p = 0,163$). A direct correlation was observed between inflammatory markers interleukin-6 and ferritin in patients with poorly controlled diabetes and elevated HbA1c levels.

Conclusions. In patients with poorly controlled diabetes, significantly higher levels of C-RP and pronounced neutrophilia were observed. A direct correlation was found between inflammatory markers IL-6 and ferritin and elevated HbA1c levels in the group of patients with poorly controlled diabetes, confirming the link between chronic hyperglycemia and systemic inflammation.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, coronavirus infection, COVID-19, inflammatory markers, glycemic control.

УДК 616.379-008.64-06:616.98:578.834.1]-07

В. І. Величко[1], Є. І. Юрченко[1], Д. Г. Гавриченко[1, 2], С. С. Щербаков[1, 2], І. В. Юрченко[1]

ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ПАЦІЄНТІВ З ДЕКОМПЕНСОВАНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ НА ТЛІ ГОСТРОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

[1] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2] Медичний Дім «Одрекс», Одеса, Україна

Мета дослідження – проаналізувати маркери запального процесу в пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом 2-го типу, госпіталізованих із гострою коронавірусною інфекцією.

Проведено ретроспективне дослідження 103 пацієнтів, госпіталізованих у відділення лікарні з гострою інфекцією SARS-CoV-2 та цукровим діабетом 2-го типу.

У групі пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і поганим глікемічним контролем переважали пацієнти з високим індексом маси тіла (56,31%, $p > 0,05$), виявлено значно вищі рівні глікованого гемоглобіну, С-реактивного білку, нейтрофільозу. Встановлено статистично значущу пряму кореляцію між маркерами запалення інтерлейкіну-6 та феритину та високими рівнями глікованого гемоглобіну.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, коронавірусна інфекція, COVID-19, маркери запалення, глікемічний контроль.

© V. I. Velychko, Ye. I. Yurchenko, D. H. Havrychenko, et al., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction

Diabetes mellitus is currently recognized as a noncommunicable pandemic of the 21st century and is considered one of the most important and rapidly growing medical and social problems in many countries. According to estimates of the International Diabetes Federation, which brings together more than 250 national diabetes associations in 158 countries and territories, 588.7 million adults aged 20–79 years were living with diabetes in 2024 [1]. The total number of adults with diabetes is projected to reach 852.5 million by 2050, affecting 1 in 8 individuals [1].

According to the Ministry of Health of Ukraine, 531,200 cases of diabetes mellitus were diagnosed in 2023, and 1,111,575 prescriptions for insulin preparations were issued [2]. Patients with diabetes, especially in the absence of treatment, are at increased risk of complications that lead to disability. These include diabetic retinopathy, renal failure, limb amputations, polyneuropathies, cardiovascular complications, and others [3; 4].

The 2019 pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) changed the epidemiology of noncommunicable diseases. Type 2 diabetes mellitus (T2DM), which researchers consider a systemic chronic inflammatory disease, has been reported as one of the major comorbidities among patients with COVID-19 [5]. It has been shown that patients with a history of diabetes had an increased risk of severe COVID-19, a higher likelihood of developing complications, admission to intensive care units, and mortality. Patients with diabetes and prolonged hyperglycemia are at risk of developing chronic complications with varying rates of progression, especially those who are overweight or obese, conditions diagnosed in 80% of patients with diabetes [6]. Patients with diabetes have nearly a threefold higher mortality rate and a twofold greater risk of severe COVID-19-related outcomes [7]. However, the characteristics of the clinical course, glycemic and metabolic profiles in patients with T2DM infected with SARS-CoV-2 and having different body mass indices remain insufficiently elucidated. There is also a lack of studies investigating the relationship between glycated hemoglobin levels, inflammatory markers, and elevated body mass index (BMI). The impact of blood glucose control on the overall condition of the patient, the extent of medical interventions, and prognosis remains an open question [7].

The aim of this study was to analyze markers of the inflammatory response in patients with decompensated T2DM hospitalized with acute coronavirus infection.

Materials and Methods

A retrospective cohort study was conducted using data from outpatient records and medical histories of patients hospitalized at the Medical House Odrex, Odesa, during the COVID-19 pandemic period (March 2020 to March 2024). A total of 103 medical records of patients hospitalized with acute SARS-CoV-2 infection and a documented history of T2DM were selected for detailed review. Confirmation of COVID-19 diagnosis was performed using polymerase chain reaction (PCR) testing (positive SARS-CoV-2 result in a respiratory specimen). The study included 54 women (52.43%) and 49 men (47.57%). To investigate inflammatory markers, patients were divided into two groups according to the primary target indicator of glycemic control, glycated hemoglobin (HbA1c). Group A with HbA1c < 7.0% included 33 patients (32.04%), whereas Group B with HbA1c ≥ 7.0% included 70 patients (67.96%). HbA1c levels were measured on the day of patient admission.

The inclusion criteria were age over 18 years, acute COVID-19 infection, and a history of T2DM (the diagnosis had been established according to the criteria of the American Diabetes Association, 2023, and the clinical guideline “Diabetes Mellitus”, Ministry of Health of Ukraine, 2024). Patients younger than 18 years, those not infected with SARS-CoV-2, patients with malignant neoplasms, chronic progressive liver diseases, primary or secondary immunodeficiencies, and those with type 1 diabetes mellitus were excluded.

The following parameters were analyzed: age, sex, BMI, duration of diabetes, and presence of comorbidities. The results of common blood count and biochemical markers were evaluated, including glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), C-reactive protein (C-RP), D-dimer, ferritin, interleukin-6 (IL-6), and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). The NLR was calculated as the ratio of the absolute neutrophil count to the absolute lymphocyte count. Glycemic levels were determined repeatedly for each patient: before admission to the respiratory department or intensive care unit; during hospitalization; and at the time of discharge.

The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Declaration of Helsinki) and was approved by the Bioethics Commission of Odesa National Medical University (Protocol No. 18 dated December 6, 2023). Written informed consent was obtained from all patients for all laboratory examinations described in this study. All measures were taken to ensure patient anonymity throughout the study.

Statistical analysis of the obtained data was performed using Microsoft Excel and Jamovi software version 2.3.28.0. Data normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were presented as frequencies (percentages) and compared using the χ^2 test or Fisher’s exact test. Continuous variables with normal distribution were presented as mean ± standard deviation (M ± SD). Variables with non-normal distribution were presented as medians and interquartile ranges. Normally distributed variables were analyzed using Student’s t-test, whereas non-normally distributed variables were analyzed using the Mann–Whitney U test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Spearman’s correlation analysis (r) was used to assess relationships between variables.

Research results and their discussion

A total of 103 patients hospitalized with a diagnosis of coronavirus infection (COVID-19) and a history of T2DM were studied, including 54 women (52.43%) and 49 men (47.57%). All patients were divided according to HbA1c levels into Group A – 33 patients (32.04%) (15 women and

18 men) and Group B – 70 patients (67.96%) (39 women and 31 men) (Table 1). The reason for hospitalization was severe COVID-19 with pulmonary involvement and respiratory failure. The main symptoms in both groups were fever (66.33%), cough (92.07%), fatigue (57.42%), and dyspnea (52.47%).

The mean age in Group A was slightly higher than in Group B: 69.77 ± 9.96 and 66.11 ± 11.86, respectively; however, this difference was not statistically significant (p = 0.137). The female-to-male ratio between the compared groups was 52.43% and 47.57% (χ^2 = 1.13, p = 0.288). Thus, demographic parameters did not have a significant impact on the obtained results.

The mean BMI did not differ significantly between the study groups: Group A – 30.0 ± 5.37 and Group B – 31.27 ± 6.53 (p = 0.312). Patients with well-controlled diabetes (Group A) and overweight/obesity had lower mean BMI values compared to patients with poorly controlled diabetes (Group B) (p = 0.286). However, in Group B, the proportion of patients with normal body weight was 11.65% (23.63 ± 1.29), while the proportion of patients with BMI 25.0 was 56.31% (32.84 ± 6.05). The predominance of patients with higher BMI in the poorly controlled diabetes group, as well as the metabolic characteristics of such patients, may have contributed to an increased inflammatory response in the context of COVID-19. Notably, there were more patients with normal body weight in the poorly controlled diabetes group compared to the well-controlled diabetes group, and this difference was statistically significant (p = 0.025).

The mean duration of hospitalization from disease onset in Groups A and B was 6.77 ± 2.94 versus 6.56 ± 3.23 days. Prior to hospitalization, patients received COVID-19-related therapy, including oral symptomatic treatment (100%), antibacterial therapy (48%), antiviral therapy (17.8%), and hormonal therapy (20.8%) for 1–3 days.

Regarding the duration of T2DM, it was nearly identical between the groups: 11.5 ± 5.0 and 12.2 ± 3.4 years (p = 0.32); therefore, this parameter was unlikely to have a significant influence on differences in laboratory findings between the groups.

The most frequently recorded comorbidities in both groups were arterial hypertension (79.61%), ischemic heart disease (44.66%), and atherosclerosis (24.27%). However, no statistically significant differences in comorbidities between groups or in sex distribution were observed: arterial hypertension (χ^2 = 0.416, p = 0.519), ischemic heart disease (χ^2 = 1.73, p = 0.188), atherosclerosis (χ^2 = 0.072, p = 0.789).

The analysis of HbA1c levels between the two groups revealed the following. In Group A, the median HbA1c level was significantly lower than in Group B, which was expected: 6.27 [6.08–6.63] versus 8.55 [7.79–10.1] (Table 2). No significant differences in HbA1c levels between men and women were observed in either group: 6.46 [6.2–6.75] in men versus 6.23 [5.88–6.37] in women

Table 1

General characteristics of patients with well-controlled (Group A) and decompensated diabetes (Group B)

Parameter	Group A (HbA1c < 7.0%) n = 33		p	Group B (HbA1c ≥ 7.0%) n = 70		p
	men = 18	women = 15		men = 31	women = 39	
Age (years)	69.77 ± 9.96		–	66.11 ± 11.86		0.137
BMI, kg/m^2:	30.00 ± 5.37		–	31.27 ± 6.53		0.312
	28.34 ± 4.09*	31.94 ± 5.83*	0.027*	29.14 ± 4.13	32.88 ± 7.63	0.085
– up to 24.9	5.83%		–	11.65%		0.025*
	21.92 ± 1.9*		–	23.63 ± 1.29*		
– over 25.0	26.21%		–	56.31%		0.286
	31.55 ± 4.3		–	32.84 ± 6.05		
Duration of diabetes (years)	11.5 ± 5.0		–	12.2 ± 3.4		0.32
	10.63 ± 4.2	11.7 ± 6.7	0.617	11.4 ± 2.72	12.8 ± 4.1	0.732
Hypertension	13/72.22%	11/73.33%	1.0	27/87.1%	31/79.49%	0.529
Ischemic heart disease:	9/50.0%	7/46.67%	0.204	13/41.94%	17/43.59%	1.0
– stable angina	1/11.1%	5/71.4%	–	2/15.4%	7/41.2%	–
– unstable angina	0	0	–	1/7.7%	0	–
– cardiosclerosis	8/88.9%	2/28.6%	–	9/69.2%	9/52.9%	
– silent IHD	0	0	–	0	1/5.9%	–
– chronic IHD	0	0	–	1/7.7%	0	–
Atherosclerosis:	6/33.33%	5/33.3	1.0	7/22.58%	7/17.95%	1.0
– coronary arteries	0	1/20.0%	–	2/28.6%	2/28.6%	–
– cerebral arteries	3/50.0%	2/40.0%	–	1/14.3%	4/57.1%	–
– aorta	0	0		1/14.3%	0	
– peripheral arteries	1/16.7%	0	–	1/14.3%	0	–
– generalized	2/33.3%	2/40.0%	–	2/28.6%	1/14.3%	–

Note: Variables are presented as M ± SD – mean value ± standard deviation. Differences were considered statistically significant at *p < 0.05. Abbreviations: HbA1c – glycated hemoglobin; IHD – ischemic heart disease; BMI – body mass index.

Table 2

Values of glycemic control parameters, inflammatory markers, and D-dimer levels in patients with well-controlled (Group A) and decompensated (Group B) diabetes who had COVID-19

Parameter	Group A (HbA1c < 7.0%), n = 33		p	Group B (HbA1c ≥ 7.0%) n = 70		p
	men = 18	women = 15		men = 31	women = 39	
HbA1c, %	6.27 [6.08–6.63]*		–	8.55 [7.79–10.1]*		< 0.001*
	6.46 [6.2–6.75]*	6.23 [5.88–6.37]*	< 0.001*	8.46 [7.83–10.2]**	8.67 [7.7–9.96]**	< 0.001**
Blood glucose, mmol/L	7.0 [5.9–9.3]*		–	10.8 [8.55–14.4]*		< 0.001*
	7.8 [5.85–9.68]	6.9 [6.4–8.5]	0.868	10.4 [8.55–14.1]	11.4 [8.57–14.4]	0.335
C-RP, mg/L	61.4 [14.7–138]*		–	95.1 [60.5–174]*		0.021*
	115 [41.8–160]	25.4 [6.87–80.5]*	< 0.008	114 [70–176]	79.6 [39.1–172]*	< 0.003*
Ferritin, ng/mL	575 [286–926]		–	442 [255–1012]		0.908
	535 [270–875]	575 [331–992]	0.367	619 [344–1074]	414 [200–894]	0.094
IL-6, pg/mL	47.7 [20.2–95.5]		–	38.7 [15.6–92.2]		0.367
	91.3 [63.5–138]*	20.6 [11.1–36.7]*	0.003*	32.7 [16.9–114]	42 [15.6–86.1]	0.632
NLR	4.22 [1.94–9.11]		–	5.74 [3.17–9.97]		0.163
	6.34 [2.63–11.4]	2.82 [1.78–4.22]	0.062	8.65 [5.26–13.3]*	4.11 [2.48–7.4]*	0.002*
D-dimer, μg/mL	0.96 [0.645–2.81]		–	0.86 [0.44–2.18]		0.817
	0.95 [0.795–2.63]	0.96 [0.58–2.21]	0.284	1.5 [0.523–2.58]	0.81 [0.43–1.46]	0.063
Neut, 10^9/L	6.1 [3.56–10.3]*		–	9.69 [6.48–14.5]*		0.005*
	6.15 [4.24–12.1]*	3.7 [3.05–9.7]**	0.018*	9.87 [8.53–15]*	9.58 [5.62–13.1]**	0.027**
Lym, 10^9/L	1.58 [1.14–1.92]		–	1.6 [1.14–2.2]		0.474
	1.47 [1.04–1.85]	1.76 [1.31–1.97]	0.111	1.27 [0.96–1.76]*	1.97 [1.48–2.56]*	0.002*

Note. Variables are presented as Me [Q1–Q3] (median and interquartile range). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Abbreviations: HbA1c – glycated hemoglobin; C-RP – C-reactive protein; IL-6 – interleukin-6; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; Neut – neutrophils; Lym – lymphocytes.

(Group A), and 8.46 [7.83–10.2] in men versus 8.67 [7.7–9.96] in women (Group B), respectively.

Regarding the relationship between HbA1c levels and BMI, no statistically significant correlation was found either between Groups A and B ($r = 0.068$, $p = 0.249$) or between men and women within Groups A and B ($r = 0.018$, $p = 0.461$ and $r = 0.056$, $p = 0.324$, respectively).

The study demonstrated that blood glucose levels were significantly higher in the group of patients with poorly controlled diabetes compared to those with well-controlled diabetes, as expected: 10.8 [8.55–14.4] versus 7.0 [5.9–9.3] ($p < 0.001$). However, the difference in glucose levels by sex within Groups A and B was not statistically significant ($p = 0.868$ and $p = 0.335$, respectively). A statistically significant difference in glucose levels was observed between men in Group B and men in Group A: 10.4 [8.55–14.1] versus 7.8 [5.85–9.68] ($p < 0.004$), respectively. Similarly, glucose levels in women of Group B were significantly higher than in women of Group A: 11.4 [8.57–14.4] versus 6.9 [6.4–8.5] ($p < 0.001$). At hospitalization, blood glucose levels exceeded reference values in 72.22% of men and 84.62% of women in Group A, and in 96.77% of men and 92.31% of women in Group B.

We analyzed indicators of the intensity of the inflammatory response in patients of both groups. C-reactive protein (C-RP) levels significantly exceeded reference values in all men of Groups A and B and in 94.23% of women in both groups. As shown in Table 2, C-RP levels in Group B patients were significantly higher than in Group A: 95.1 [60.5–174] versus 61.4 [14.7–138] ($p = 0.021$). It should be noted that in Group A, C-RP levels in men were significantly higher than in women: 115 [41.8–160] versus 25.4 [6.87–80.5] ($p < 0.008$), indicating a more pronounced systemic inflammatory response in men with controlled diabetes. Comparison of C-RP levels revealed a significant increase in women of Group B compared with Group A: 79.6 [39.1–172] versus 25.4 [6.87–80.5] ($p < 0.003$). No difference was found between men ($p = 0.576$).

In one study [8], patients with poorly controlled T2DM demonstrated significantly higher mean C-RP levels (93.4 mg/L versus 78.6 mg/L, $p = 0.002$). Significantly higher C-RP levels were shown in patients with T2DM compared to those without diabetes: 6.85 [4.10–9.78] versus 2.50 [1.90–3.70], $p < 0.001$. A marked increase in C-RP with worsening glycemic status has also been described in patients without COVID-19 infection [9]. Other authors demonstrated a significant positive correlation between C-RP levels (155.75 ± 73.95) and HbA1c (7.5 ± 3.23) in patients with T2DM without COVID-19 ($r = 0.761$, $p < 0.001$) [10].

In this study, serum ferritin levels significantly exceeded reference values in both men and women across both groups. However, no statistically significant differences were found either between the groups or between sexes: 575 [286–926] versus 442 [255–1012] ($p = 0.908$). This finding differs from the results reported by other authors, who demonstrated significantly higher ferritin levels in patients with poorly controlled diabetes compared with those with

well-controlled diabetes (524.7 μg/L versus 449.2 μg/L, p = 0.01) [8]. Comparison of mean ferritin levels between women in both groups (p = 0.751) and between men in both groups (p = 0.234) also revealed no statistically significant differences. In other studies, ferritin levels were significantly higher in patients with T2DM than in patients without diabetes and without SARS-CoV-2 infection: 73.30 [66.25–117.75] versus 65.50 [49.00–78.00], p < 0.001. Ferritin concentrations in patients with T2DM increased significantly with rising HbA1c levels and worsening glycemic status (p < 0.01) [9].

A significant positive correlation was observed between HbA1c levels (7.5 ± 3.23) and serum ferritin concentrations (6005.2 ± 2639.83) (r = 0.853, p < 0.001) [10]. According to the authors, these findings indicate a relationship between inflammatory processes and glycemic status in patients with T2DM. Although our results did not demonstrate higher ferritin levels in the poorly controlled diabetes group compared with the well-controlled diabetes group, this may be explained by the limited sample size, which could have affected the statistical power of the analysis.

Serum levels of the proinflammatory cytokine IL-6 significantly exceeded reference values in both Groups A and B: 47.7 [20.2–95.5] and 38.7 [15.6–92.2], respectively, p = 0.367. Significantly higher IL-6 levels were observed in men of Group A: 91.3 [63.5–138] versus women 20.6 [11.1–36.7] (p = 0.003). No statistically significant differences in IL-6 levels between men (p = 0.098) and women (p = 0.095) of both study groups were found, although IL-6 levels were markedly elevated in both groups. The absence of a statistically significant difference in IL-6 levels between groups does not exclude its clinical relevance. IL-6 is considered a key proinflammatory cytokine promoting activation of T- and B-lymphocytes. Studies have shown higher IL-6 levels in non-surviving COVID-19 patients, and it is considered a prognostic marker of disease severity and mortality [11]. Elevated IL-6 levels have been shown to correlate with ischemic heart disease (r = 0.229, p = 0.048) and obesity (r = 0.309, p = 0.007), but no association with diabetes was found [12]. The role of IL-6 in glucose metabolism disorders and autoimmune diabetes has been demonstrated, given its involvement in insulin resistance and β-cell dysfunction. In one study, IL-6 levels were significantly increased in patients with diabetes, particularly in those with acute COVID-19 [13]. Elevated IL-6 levels indicate increased inflammatory activity and are associated with worse renal function in diabetic patients [14].

Regarding D-dimer levels, although values in both groups exceeded reference ranges, no statistically significant difference was found between Group A and Group B: 0.96 [0.645–2.81] versus 0.86 [0.44–2.18] (p = 0.908), respectively. However, in men with poorly controlled diabetes, mean D-dimer levels were significantly higher than in men with well-controlled diabetes: 1.5 [0.523–2.58] versus 0.96 [0.58–2.21]. Plasma D-dimer is an important marker of coagulation system activation and a significant indicator for diagnosing vascular complications in patients with diabetes. Persistent hyperglycemia may lead to endothelial dysfunction with inflammation, thereby promoting thrombus formation [15]. The most common cause of increased D-dimer levels is considered to be viremia combined with cytokine storm syndrome, accompanied by uncontrolled elevation of proinflammatory cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α), which overloads the coagulation system [16]. It has been reported that significantly higher D-dimer levels were observed in patients with diabetes (1.68 μg/mL), with levels above 0.50 μg/mL detected in 80.1% of hospitalized patients, and such elevated values present in 96% of patients with fatal outcomes. In addition, a significant association between elevated D-dimer levels, diabetes, and advanced age has been identified [5].

An increased absolute neutrophil count was observed in 61.11% of men and 46.15% of women in Group A, and in 90.32% of men and 69.23% of women in Group B. Neutrophilia was more frequently observed in Group B than in Group A (78.58% versus 54.83%) and more often in men than in women (79.59% versus 63.46%). In all patients of Group A, the mean absolute neutrophil count was 6.1 [3.56–10.3], which was statistically lower than in Group B: 9.69 [6.48–14.5], p = 0.005. In men, and especially in women with poorly controlled diabetes, absolute neutrophil counts were significantly higher compared with patients in the well-controlled group. Lymphopenia was detected in 44.44% of men and 7.69% of women in Group A. In Group B, lymphopenia was observed in 51.61% of men and 17.94% of women. Lymphopenia was more frequent in Group B than in Group A (32.6% versus 29.03%) and occurred more often in men than in women in both groups, being more pronounced in men. The mean absolute lymphocyte count did not differ significantly between Groups A and B: 1.58 [1.14–1.92] versus 1.6 [1.14–2.2], respectively (p = 0.474). A higher mean absolute lymphocyte count was observed in women than in men in the poorly controlled diabetes group: 1.97 [1.48–2.56] versus 1.27 [0.96–1.76] (p = 0.002). Lymphopenia in patients with diabetes and COVID-19 was also observed in other studies [8], being more pronounced in patients with poorly controlled diabetes. Severe COVID-19 cases with fatal outcomes were characterized by high viral load and reduced adaptive immune response. In another study in patients with T2DM without COVID-19 infection, absolute lymphopenia was also detected [17], possibly indicating immunodeficiency that may predispose to SARS-CoV-2 infection. An increased absolute neutrophil count without a left shift was observed in patients with T2DM, and was more pronounced in those with overweight or obesity [17]. Increased leukocyte levels due to neutrophils and monocytes are characteristic not only of the pathogenesis of T2DM but are also associated with the additional effect of excess body weight or obesity, resulting in synergistic amplification of their impact on the organism [17]. A higher rate of neutrophilia in diabetic patients with COVID-19 was reported by Zhu L. et al. [7], although Zhang J. et al. did not find such differences [18].

We analyzed NLR between the study groups. This marker of systemic inflammation, which is considered a

prognostic indicator of COVID-19 severity, was higher in the poorly controlled diabetes group (5.74 [3.17–9.97] versus 4.22 [1.94–9.11], p = 0.163). At the same time, this index was almost two times higher in men than in women in the poorly controlled diabetes group: 8.65 [5.26–13.3] versus 4.11 [2.48–7.4], p = 0.002 (Table 2).

The relationship between the NLR index and HbA1c levels in patients of Groups A and B was also investigated (Table 3).

In 65.05% of hospitalized patients, the NLR index exceeded reference values, with 71.64% of these cases occurring in patients with poorly controlled diabetes. Patients with HbA1c ≥ 7.0% more frequently demonstrated an elevated NLR index (> 3.53). According to chi-square test, no statistically significant association was found between HbA1c levels (HbA1c < 7.0% and HbA1c ≥ 7.0%) and NLR ($\chi^2 = 1.05$, p > 0.05). Additionally, correlation analysis revealed a weak positive correlation between HbA1c levels and the NLR index (r = 0.102, p = 0.306). Although the obtained results did not reach statistical significance, possibly due to sample characteristics, they indicate that patients with poorly controlled diabetes and, consequently, higher HbA1c levels tend to have higher NLR values.

Other studies have demonstrated a direct correlation between NLR and glycemic control, showing elevated NLR levels associated with increased HbA1c and poorly controlled diabetes [19]. Significantly higher NLR values were reported in patients with poorly controlled diabetes and COVID-19 (7.2 versus 5.7, p < 0.001) [8]. Elevated NLR levels correlated with higher HbA1c and poor glycemic control have also been demonstrated by Varma S. et al. [20]. According to these authors, all patients with T2DM and elevated NLR should be evaluated for diabetic complications (renal, ocular, cardiovascular). HbA1c reflects the severity of hyperglycemia; however, glycemic control alone does not allow precise assessment of inflammatory processes and diabetic complications. In patients with COVID-19, elevated NLR alone was identified as an independent risk factor for severe disease (OR 2.648, 95% CI 1.566–4.479, p < 0.001) [21], which may be used for early stratification of patients at high risk of severe outcomes.

We investigated the correlation between mean inflammatory markers and HbA1c levels across all patients in Groups A and B (Table 4).

The association between HbA1c levels and the frequency and mean values of C-RP, IL-6, ferritin, and D-dimer was assessed, and a statistically significant positive correlation between the two parameters was identified, indicating a higher IL-6 levels (r = 0.317, p = 0.012) and ferritin levels (r = 0.270, p = 0.02) in patients with poorly controlled diabetes and higher HbA1c levels. A high HbA1c level associated with higher IL-6 and ferritin levels demonstrates that poor glycemic control in patients with T2DM in the setting of coronavirus disease is accompanied by activation of inflammatory processes.

Table 3

Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and glycated hemoglobin in patients with well-controlled (Group A) and decompensated diabetes (Group B)

Indicator NLR	HbA1c		Total, *n*
	< 7.0%, *n*	≥ 7.0%, *n*	
0.78–3.53	14	22	36
> 3.53	19	48	67
Total	33	70	103

Note: $\chi^2 = 1.05$, p > 0.05. Abbreviations: HbA1c – glycated hemoglobin; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Table 4

Relationship between inflammatory markers and glycated hemoglobin levels in patients with well-controlled (Group A) and decompensated diabetes (Group B)

Indicators	Group A (HbA1c < 7.0%), n = 33	Correlation coefficient, r	Group B (HbA1c ≥ 7.0%), n = 70	Correlation coefficient, r
C-RP, mg/L	61.4 [14.7–138]	r = –0.020 p = 0.542	95.1 [60.5–174]	r = 0.075 p = 0.271
D-dimer, μg/mL	0.96 [0.645–2.81]	r = –0.101 p = 0.622	0.86 [0.44–2.18]	r = 0.056 p = 0.655
IL-6, pg/mL	47.7 [20.2–95.5]	r = –0.155 p = 0.270	38.7 [15.6–92.2]*	r = 0.317 p = 0.012*
Ferritin, ng/mL	575 [286–926]	r = 0.17 p = 0.220	442 [255–1012]*	r = 0.270 p = 0.02*

Note: HbA1c – glycated hemoglobin; C-RP – C-reactive protein; IL-6 – interleukin-6.

Conclusions

Patients with poorly controlled diabetes demonstrated significantly higher C-RP levels and more pronounced neutrophilia. A positive correlation was found between inflammatory markers (IL-6 and ferritin) and high HbA1c levels in the group of patients with poorly controlled diabetes, confirming the association between chronic hyperglycemia and systemic inflammation.

Poor glycemic control in patients with T2DM is associated with a more pronounced inflammatory response and higher levels of inflammatory markers in the setting of acute coronavirus infection, emphasizing the need for intensive blood glucose control and monitoring in such patients.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 11th edition. 2025. https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/.
2. Ministry of Health of Ukraine, 2023. Half a million Ukrainians were diagnosed with diabetes in 2023. Available at: https://moz.gov.ua/uk/u-piv-miljona-ukrainciv-diagnostovano-cukrovij-diabet-u-2023-roci (accessed July 11, 2024).
3. Panina SS, Hondulenko NO, Sanina NA, et al. Prevention and ways to reduce disability due to diabetes. *Ukrainian Bulletin of Medical and Social Expertise.* 2018;3–4(29–30):23–29 (In Ukrainian). Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmse_2018_3-4_7.
4. Nevska AO, Pohosian OA, Goncharuk KO, et al. Detecting diabetic retinopathy using an artificial intelligence-based software platform: a pilot study. *J. Ophthalmol.* (Ukraine). 2024;(1):27–31. https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/101.
5. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews.* 2020;14(6):2245–2249. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.11.007.
6. Jiang G, Luk AO, Tam CHT, et al. Obesity, clinical, and genetic predictors for glycemic progression in Chinese patients with type 2 diabetes: A cohort study using the Hong Kong Diabetes Register and Hong Kong Diabetes Biobank. *PLOS Medicine*. 2020;17(7):e1003209. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003209.
7. Zhu L, She Z-G, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Preexisting Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31:1068–77. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
8. Craciun L, Ignuta F, Rayudu US, et al. The Role of Glycemic Control in Inflammation Markers and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Patients with Severe COVID-19. *Biomedicines*. 2025; 13(4):886. DOI: 10.3390/biomedicines13040886.
9. Son NE. Influence of ferritin levels and inflammatory markers on HbA1c in the Type 2 Diabetes mellitus patients. *Pak J Med Sci*. 2019;35(4):1030–1035. DOI: 10.12669/pjms.35.4.1003.
10. Elimam H, Abdulla AM, Taha IM. Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):800–804. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.061.
11. Halim C, Mirza A F, Sari MI. The association between TNF-α, IL-6, and vitamin D levels and COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2022;11(2):195. DOI: 10.3390/pathogens11020195.
12. Lytvyn KYu, Bilokon OO. Factors associated with variability in il-6 levels in patients with Covid-19. *Infectious Diseases*. 2023;2:9–14. DOI: 10.11603/1681-2727.2023.2.14097.
13. Pushkarev V, Levchuk N, Sokolova L, Pushkarev V, Kovzun O, Tronko M. Bradykinin and interleukin-6 content in the blood of patients with COVID-19 and diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2024;29(3):201–206. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.201,
14. Reddy V, Shiddapur G, Jagdale N, et al. Investigating Interleukin-6 Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and Without Diabetic Nephropathy. *Cureus*. 2024; 16(8): e67014. doi:10.7759/cureus.67014.
15. Rasputniak OV, Gavrilenko TI, Pidgaina OA, Trembovetska OM, Lomakovskyi OM, Shnaider LM. Cardiovascular Complications of COVID-19: Review of Cardiac Injury Pathophysiology and Clinical Evidence. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery.* 2024;32(2):92–104. DOI: 10.30702/ujcvs/24.32(02)/RG021-92104.
16. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation Pathobiology. 2021;88(1):15–27. DOI: 10.1159/000512007.
17. Furmanova OV, Zak KP, Popova VV, Tronko MD. Blood leukocyte composition and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the degree of overweight/obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(7):526–533. DOI: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006.
18. Zhang J, Ma Y, To WL, et al. Impact of COVID-19 infection on mortality, diabetic complications and haematological parameters in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2025;15:e090986. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-090986.
19. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1):S127–31. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.021.
20. Varma S, Khande M, Gupta P, et al. Correlation of neutrophil lymphocyte ratio with HbA1c in patients of type 2 diabetes mellitus. *Int J Adv Med.* 2021;8:952–6. DOI: 10.18203/2349-3933.ijam20212407.
21. Lin S, Mao W, Zou Q, Lu S, Zheng S. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(1):e23604. DOI: 10.1002/jcla.23604.

Дата надходження статті до редакції: 16.09.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування yurchenkoirinaviktor@gmail.com

UDC 616-056.52:616.89-008.441.1/616-085
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-6

M. L. Aryayev https://orcid.org/0000-0003-3181-7518
D. S. Selimkhanova https://orcid.org/0000-0001-6251-8452
L. I. Senkivska https://orcid.org/0000-0003-0098-9317

CORRECTION OF INCREASED ANXIETY IN CHILDREN WITH OBESITY USING *PASSIFLORA INCARNATA* EXTRACT

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616-056.52:616.89-008.441.1/616-085

M. L. Aryayev, D. S. Selimkhanova, L. I. Senkivska
CORRECTION OF INCREASED ANXIETY IN CHILDREN WITH OBESITY USING PASSIFLORA INCARNATA EXTRACT
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Objective of the study was to evaluate the effectiveness of a standardized *Passiflora incarnata* extract in reducing elevated anxiety levels in children with obesity.

Materials and Methods. A prospective, single-center, controlled study with parallel groups was conducted. A total of 56 adolescents aged 12–17 years with obesity and elevated anxiety were enrolled and allocated into the main group (n = 28) and the control group (n = 28) without randomization. Patients in the main group received a standardized *Passiflora incarnata* extract as part of combination therapy for 30 days. Anxiety levels were assessed using the Spielberger–Khanin scale, with separate evaluation of state and trait anxiety. Treatment effectiveness was analyzed using ROC analysis with determination of the area under the curve (AUC) and 95% confidence intervals.

Results. In the main group, a statistically significant reduction in state anxiety was observed after treatment (AUC = 0.858; 95% CI 0.739–0.937), indicating high discriminative ability of the model and a pronounced therapeutic effect. In the control group, the corresponding value was significantly lower (AUC = 0.581; 95% CI 0.442–0.712), which does not support clinically significant improvement. The effect on trait anxiety was less pronounced (AUC = 0.721; 95% CI 0.585–0.832 vs 0.523; 95% CI 0.385–0.658), consistent with its more stable nature and lower sensitivity to short-term interventions. The use of the extract was associated with reduced emotional tension, improved sleep, and was not associated with clinically significant adverse effects.

Conclusions. The standardized *Passiflora incarnata* extract provides a clinically significant reduction in state anxiety, demonstrates a favorable safety profile, and may be considered a reasonable adjuvant component of comprehensive therapy for psychological and emotional disorders in children with obesity.

Keywords: mental health, children, anxiety, obesity, phytotherapy.

УДК 616-056.52:616.89-008.441.1/616-085

М. Л. Аряєв, Д. С. Селімханова, Л. І. Сеньківська
КОРЕКЦІЯ ПІДВИЩЕНОЇ ТРИВОЖНОСТІ У ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ ЕКСТРАКТОМ PASSIFLORA INCARNATA
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Оцінено ефективність застосування стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata* для корекції підвищеної тривожності у дітей з ожирінням. Обстежено 56 підлітків 12–17 років, розподілених на основну (n = 28) та контрольну (n = 28) групи. Пацієнти основної групи протягом 30 днів отримували екстракт *Passiflora incarnata* у складі комплексної терапії. Рівень тривожності визначали за шкалою Спілбергера – Ханіна з використанням ROC-аналізу (AUC; 95% ДІ). Встановлено статистично значуще зниження ситуаційної тривожності (AUC = 0,858; 95% ДІ 0,739–0,937) порівняно з контрольною групою (AUC = 0,581; 95% ДІ 0,442–0,712). Вплив на особистісну тривожність був менш вираженим. Застосування екстракту характеризувалося сприятливим профілем безпеки та клінічно значущим зниженням тривожності.

Ключові слова: діти, ожиріння, тривожність, психічне здоров'я, фітотерапія.

Introduction

Childhood obesity has reached the scale of a global epidemic, combining serious somatic complications with psycho-emotional disorders [1]. For the first time in history, obesity has become more prevalent among school-aged children and adolescents than underweight. If current trends persist, approximately 254 million children and adolescents aged 5–19 years worldwide will have obesity by 2030 [2]. In Ukraine, the results of the first national study conducted according to the WHO methodology (COSI) demonstrated that among children aged 6–8 years, overweight was observed in 22.96%, including 9.13% with obesity and 2.63% with severe obesity [3].

The diagnosis of overweight/obesity requires an integrated assessment, including family history, dietary habits, physical activity level, sleep duration, and mental health status. A key stage is the differentiation between primary obesity (associated with lifestyle and heredity) and secondary obesity (caused by endocrine diseases, genetic syndromes, or medication use) [4].

© M. L. Aryayev, D. S. Selimkhanova, L. I. Senkivska, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Childhood obesity leads to psychological stress and the development of behavioral or emotional disorders. A relationship between childhood obesity and an increased risk of anxiety disorders, low self-esteem, depressive symptoms, suicidal ideation, eating disorders, and reduced quality of life has been confirmed. A vicious cycle is formed: low self-esteem and depression may contribute to emotional overeating, which further aggravates weight problems [5]. Children with obesity are significantly more likely to experience stigmatization, teasing, and bullying by peers, already observed in primary school. Obesity can affect socialization, academic performance, and the formation of social relationships, and in the long term may influence adult career opportunities [6].

Effective treatment requires a comprehensive and long-term approach. The only proven effective basis of treatment is family-based behavioral therapy, which includes dietary modification, increased physical activity, sleep correction, and reduction of screen time. For adolescents with severe obesity, when lifestyle modification is insufficient, pharmacotherapy (e.g., GLP-1 analogues) or bariatric surgery may be considered [7].

An important direction of treatment is the correction of psychological and emotional disorders in children with obesity. Psychological consequences are often traumatic for the child and have long-term effects. Considering the limitations of traditional pharmacological methods for correcting psycho-emotional disorders (especially subthreshold or mild ones), interest in alternative approaches such as herbal therapy is increasing [8].

Objective of the study was to evaluate the effectiveness of using *Passiflora incarnata* extract to reduce anxiety in children with obesity.

Materials and Methods

The study was conducted as a prospective single-center controlled study with parallel groups in general secondary schools of Odesa during preventive examinations and at the Center for Mental Health of the municipal non-profit enterprise "Odesa Regional Children's Clinical Hospital" of the Odesa Regional Council (MNE "ORCCH" ORC). Written informed consent was obtained from all participants and their parents. The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice (GCP), the principles of the Declaration of Helsinki, and the STROBE recommendations. Study protocol No. 7/22 dated 12.03.2022 was approved by the local ethics committee of MNE "ORCCH" ORC.

All participants and their legal representatives provided written informed consent. Confidentiality of personal data and voluntariness of participation with the possibility of withdrawal at any stage without negative consequences were ensured.

Participants were allocated sequentially on the basis of informed consent without the use of a randomization procedure. The study included 56 adolescents with obesity who had an elevated level of anxiety according to the Spielberger–Khanin scale [9]. Mandatory inclusion criteria were the presence of written informed consent from the child and their legal representative, as well as the absence of decompensated somatic and severe psychiatric diseases, and the use of medications that may affect body weight or psychological status. Participants were divided into: the main group (n = 28) and the control group (n = 28). The mean age of children in the main group was 14.7 ± 1.4 years, in the control group – 14.5 ± 1.6 years. The mean body mass index was 32.5 ± 2.5 kg/m² and 32.1 ± 2.7 kg/m², respectively. Systolic blood pressure values were 119.2 ± 8.4 mmHg in the main group and 117.6 ± 8.8 mmHg in the control group; diastolic – 74.8 ± 6.0 and 73.6 ± 6.3 mmHg, respectively. No statistically significant differences between the groups were found ($p > 0.05$), which confirms their comparability.

For the correction of increased anxiety, as part of complex therapy, children of the main group (n = 28) were prescribed a standardized extract of the medicinal plant Passiflora incarnata in accordance with pharmacopoeial standards, in an oral dosage form at a dose of 1 teaspoon once daily before bedtime for 30 days. Safety assessment was carried out through clinical monitoring throughout the entire treatment period. During observation, no clinically significant adverse events requiring drug discontinuation or changes in therapeutic tactics were registered, which confirms a favorable safety profile of the studied agent. Children of the control group (n = 28) did not receive herbal therapy.

The level of anxiety was determined using the Spielberger–Khanin scale with categorization according to the total score: low level – up to 30 points, moderate – 31–44 points, high – ≥ 45 points. The assessment was performed separately for state anxiety and trait anxiety.

The analysis of therapy effectiveness was performed taking into account the baseline level of anxiety, assessing both the change in the total score and the transition between levels (from high to moderate).

Evaluation of therapy effectiveness was performed using ROC analysis (Receiver Operating Characteristic) with determination of the area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence intervals.

Statistical data processing was carried out using STATISTICA 12.0, MedCalc 20.0, Microsoft Excel 2003 with integration of AtteStat 12.5, and the online calculator SISA (Simple Interactive Statistical Analysis – https://-www.quantitativeskills.com/sisa/).

Research results and their discussion

Diagnosis of obesity in children and screening for its complications were performed in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of Ukraine and the AAP (American Academy of Pediatrics, USA). In children aged over 2 years and adolescents, overweight was diagnosed when the body mass index (BMI) was ≥ 85th and < 95th percentile for the corresponding age and sex, and obesity – when BMI ≥ 95th percentile. Screening for comorbid conditions in childhood obesity revealed comorbid pathology, including: prediabetes/type 2 diabetes (3.6%), arterial hypertension (5.3%), dyslipidemia (7.1%), non-alcoholic fatty liver disease (1.7%), obstructive sleep apnea (3.6%), polycystic ovary syndrome (3.6%), musculoskeletal disorders (3.6%). Assessment of the psychological state using interviews revealed mild and moderate emotional disturbances associated with obesity, including: feelings of shame and reduced self-esteem (46.4%);

moderate anxiety and episodic depressed mood without pronounced impairment of educational, social, and behavioral activity, emotional overeating and episodes of nocturnal overeating ("stress eating") (21.4%); psychosocial difficulties, including symptoms of depression and anxiety (21.4%), social stigmatization (17.9%) and bullying (12.0%). In the presence of a positive psychological history, children were referred for consultation with a mental health specialist.

A multidisciplinary, family-oriented treatment program included intensive lifestyle modification with the participation of a clinical psychologist (cognitive behavioral therapy), a dietitian (correction of eating behavior, formation of a structured eating regimen, work with overeating triggers), and, if necessary, a pediatric neurologist and an endocrinologist. Herbal therapy was used as a component of comprehensive treatment taking into account the multifactorial etiology of overweight and obesity. Biologically active components of the extract have a moderate sedative effect, reduce the level of nervous excitability, and contribute to sleep normalization. The choice of the herbal preparation for the correction of anxiety manifestations was based on the data of the European Medicines Agency (EMA) regarding the possibility of using medicinal plants in psychological stress, anxiety disorders, and sleep disturbances, in particular Passiflora incarnata [8]. The extract of Passiflora incarnata is officially registered for use in children in EU Member States [10; 11].

In the main group, against the background of therapy with Passiflora incarnata extract, an improvement in the psychological state was noted, which manifested as a decrease in the level of anxiety and emotional tension, as well as normalization of sleep without the development of morning drowsiness phenomena. The mean values of trait anxiety decreased from 50.78 ± 1.82 to 43.57 ± 1.53 points, and state anxiety – from 39.78 ± 1.85 to 32.67 ± 0.66

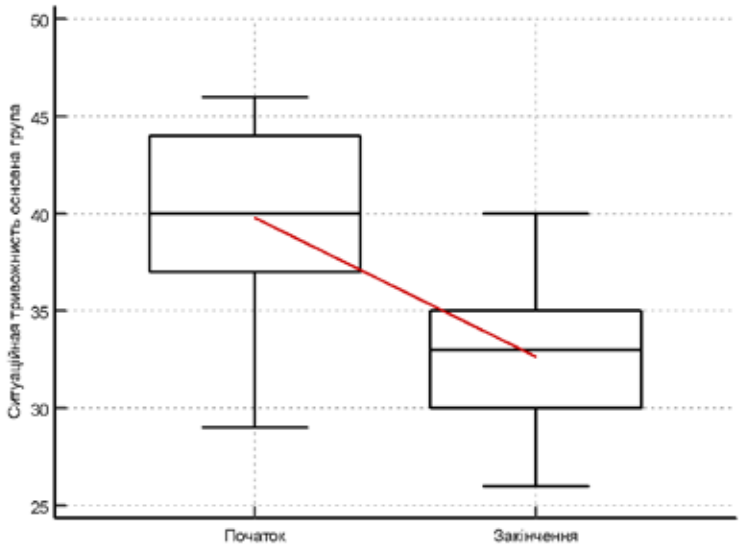


Fig. 1. Comparison of state anxiety in children of the main group

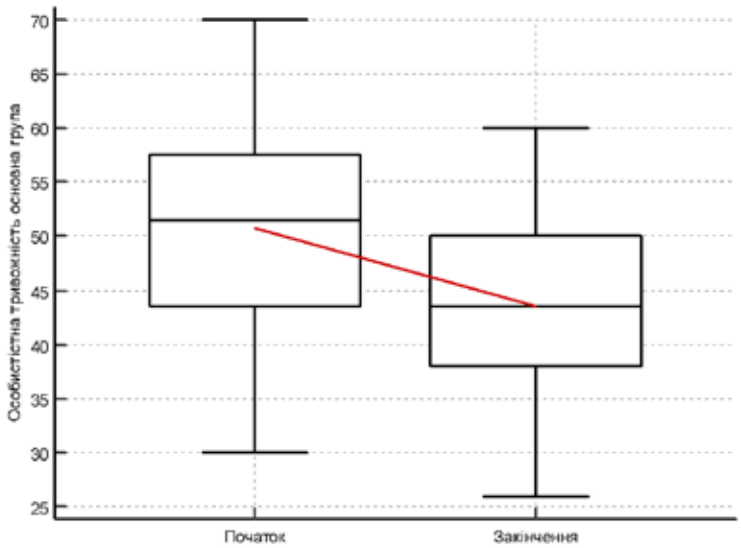


Fig. 2. Comparison of trait anxiety levels in children of the main group

points ($p < 0.05$). The comparison results are presented in Figures 1 and 2.

In the control group, no statistically significant changes of the indicators were found: the level of trait anxiety remained unchanged (49.42 ± 1.82 vs 49.03 ± 0.98 points; $p > 0.05$); the level of state anxiety was 38.10 ± 1.12 vs 36.46 ± 1.00 points ($p > 0.05$). The study results are presented in Figures 3 and 4.

The effectiveness of the performed therapy was evaluated using ROC analysis by comparing the area under the ROC curve (AUC).

Figure 5 presents the results of ROC analysis of intervention effects on state anxiety in children with obesity. In children of the main group who received Passiflora incarnata extract for 30 days, the area under the ROC curve (AUC) was 0.858 (95% CI 0.739–0.937). An AUC value in the range of 0.8–0.9 is considered excellent discriminative ability of the model. At the same time, in children of the control group, the AUC value was only 0.581 (95% CI 0.442–0.712), indicating low predictive value of the model and the absence of clinically significant positive dynamics of state anxiety indicators during the observation period.

Figure 6 presents the ROC analysis of intervention effects on trait anxiety in children with obesity compared with the control group that did not receive pharmacological correction. The effectiveness of therapy was less pronounced in the main group: AUC was 0.721 (95% CI 0.585–0.832), which corresponds to moderate discriminative ability. In the control group, AUC was 0.523 (95% CI 0.385–0.658), indicating the absence of effect.

The most pronounced therapeutic effect was observed in the correction of state anxiety, which is confirmed both by a high proportion of clinical improvement and by the results of ROC analysis.

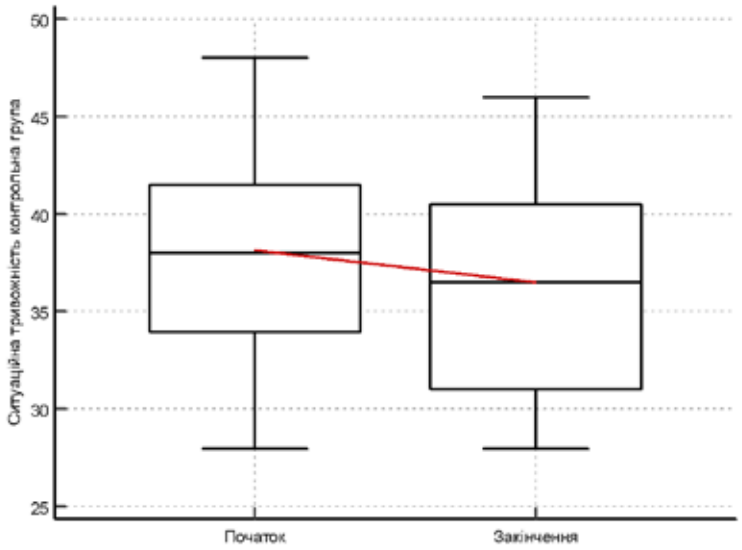


Fig. 3. Comparison of state anxiety in children of the control group

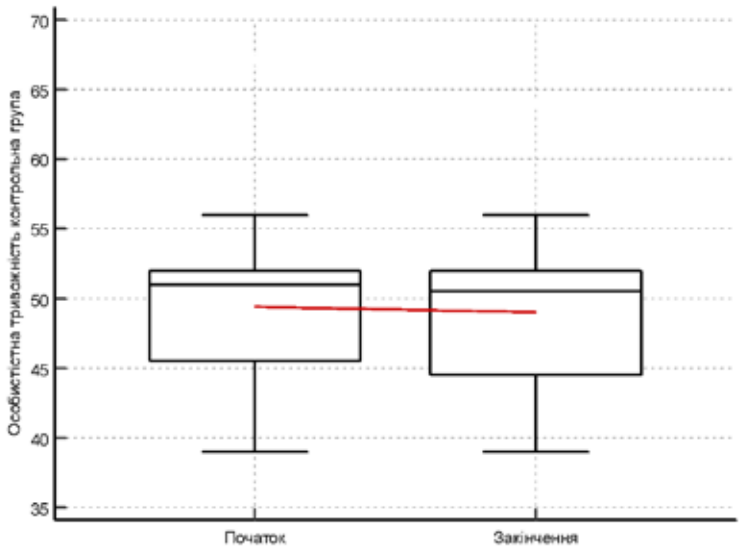


Fig. 4. Comparison of trait anxiety in children of the control group

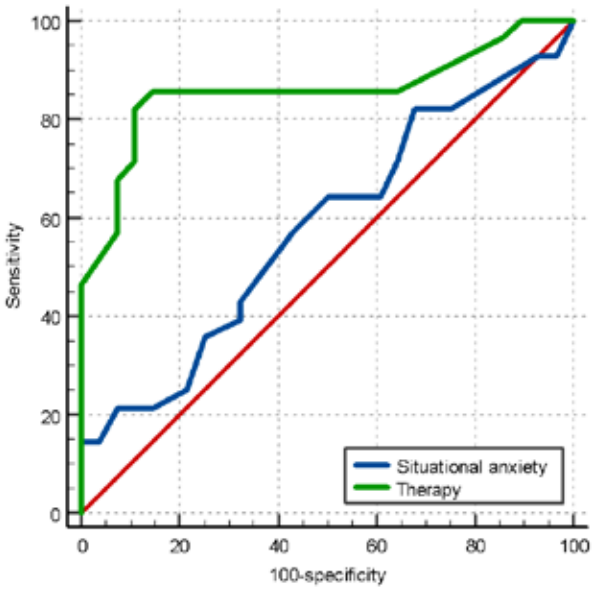


Fig. 5. ROC analysis of intervention effects on state anxiety in children with obesity

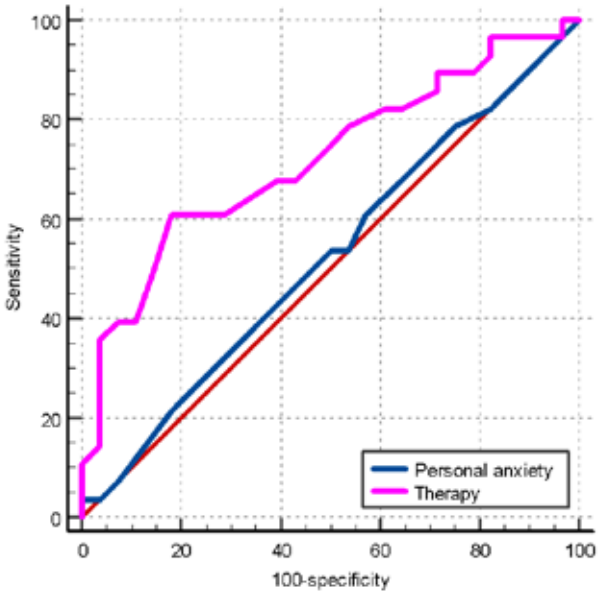


Fig. 6. ROC analysis of intervention effects on trait anxiety in children with obesity

Among children of the main group, a high baseline level of state anxiety (≥ 45 points) was detected in 11 out of 28 patients (39.3%; 95% CI 21.5–59.4), moderate – in 17 children (60.7%; 95% CI 40.6–78.5), and no cases of low level were registered. After therapy, in all patients with a high baseline level of state anxiety (n = 11), a decrease in indicators to a moderate level was observed, corresponding to 100% (95% CI 71.5–100.0) clinical improvement in this subgroup. In patients with a moderate level of state anxiety, a decrease in the total score without transition to a lower category was observed, indicating a less pronounced but stable positive dynamics.

A high baseline level of trait anxiety was detected in 19 out of 28 children (67.9%; 95% CI 47.6–84.1), moderate – in 9 (32.1%; 95% CI 15.9–52.4). After treatment, in patients with a high level of trait anxiety (n = 19), a decrease in indicators without a change in the level category was observed in 12 cases (63.2%; 95% CI 38.4–83.7), whereas a transition to a moderate level – in 7 children (36.8%; 95% CI 16.3–61.6). This indicates a higher sensitivity of state anxiety to therapeutic intervention compared with trait anxiety.

The study was based on the results of our previous work devoted to the assessment of psychological consequences of overweight and obesity in children, in particular increased anxiety and decreased quality of life [12; 13]. The obtained data complement current understanding of the increasing prevalence of subclinical psychological and emotional disturbances among children and adolescents, such as increased anxiety, emotional lability, sleep disorders, and decreased concentration, which, even in the absence of clinically manifested disorders, may negatively affect psychosocial functioning, academic performance, and overall well-being [14; 15].

The impact of herbal therapy on the psychological state of children and adolescents with overweight and obesity has previously been scarcely studied. When selecting a herbal preparation, it was taken into account that the medicinal plant *Passiflora incarnata* is officially included in the European Pharmacopoeia (11th edition) and is recommended for use in mild psychological stress and sleep disturbances [16]. The study demonstrated the clinical effectiveness of the rational use of medicinal plants for the purpose of supporting the mental health of children and adolescents with obesity. The obtained results indicate the feasibility of using herbal preparations and dietary supplements in comprehensive therapy of subclinical psychological and emotional manifestations in pediatric practice, in particular nervousness, anxiety, sleep disturbances, and emotional tension. Such approaches are discussed in contemporary systematic reviews of clinical studies of herbal preparations [8].

Thus, the results of the study expand the spectrum of the use of herbal therapy as an auxiliary tool for supporting mental health in pediatric practice. The obtained data indicate that herbal therapy may be considered as a safe complementary approach to maintaining the mental health of children and adolescents, including in cases of mild or subclinical manifestations of increased anxiety. The use of standardized extracts of medicinal plants, rather than non-certified herbal mixtures, is considered appropriate. In the presence of mild anxiety manifestations, restlessness, sleep disturbances, or psychological tension in a child with obesity, and in the absence of indications for the prescription of psychotropic agents, herbal preparations (in particular, a standardized extract of the medicinal plant *Passiflora incarnata*) may be considered as an auxiliary, "gentle" management strategy. At the same time, they should not be considered as the main method of treatment, but only as a component of a comprehensive management program for children with obesity, which includes psychological support, correction of eating behavior, and lifestyle modification under mandatory medical supervision.

The limitations of the study include the absence of data on long-term outcomes and long-term safety of the use of *Passiflora incarnata* extract. In addition, in the treatment of obesity, it is important to consider the potential impact of any additional agents on metabolic parameters, appetite, and body weight, as they should not be associated with undesirable changes in the metabolic profile. For most herbal preparations, these aspects require further study.

The obtained data indicate the *prospects* of further research into herbal approaches as a component of supporting the mental health of children and adolescents. At the same time, further clinical studies are needed to assess long-term safety, to **determine** optimal dosing regimens, and to develop comprehensive therapeutic strategies taking into account age-related characteristics, metabolic profile, as well as potential drug interactions.

Conclusions

1. The study demonstrated that the use of a standardized extract of *Passiflora incarnata* in children with obesity is accompanied by a significant decrease in the level of state anxiety (AUC = 0.858; 95% CI 0.739–0.937).

2. It was found that the correction of trait anxiety is less pronounced (AUC = 0.721; 95% CI 0.585–0.832) and depends on the baseline level of anxiety.

3. The therapy provides a statistically significant reduction of a high baseline level of state anxiety in all cases, whereas in trait anxiety the effect is variable.

4. A favorable safety profile of the agent was confirmed, and the feasibility of its use as an adjuvant component of **comprehensive** therapy of psychological disorders in children with obesity was substantiated.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest directly or indirectly related to this work.

REFERENCES

1. World Health Organization Regional Office for Europe. Childhood obesity and overweight remain a major concern across the Region [Internet]. 2025. Available from: https://www.who.int/europe/news/item/04-11-2025-childhood-obesity-and-overweight-remain-a-major-concern-across-the-region--new-who-report-finds.
2. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):351–365. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
3. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. Results of the first national study on childhood overweight and obesity [Internet]. 2025. Available from: http://phc.org.ua/news/kozhna-pyata-ditina-v-ukraini-mae-nadlishkovu-masu-tila-rezultati-pershogo-nacionalnogo.
4. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. https://doi.org/10.1542/peds.2022-060640.
5. Halfon N, Larson K, Slusser W. Associations between obesity and comorbid mental health, developmental, and physical health conditions in U.S. children aged 10–17 years. *Acad Pediatr*. 2013;13(1):6–13. https://doi.org/10.1016/j.acap.2012.10.007.
6. Puhl R, Suh Y. Stigma and eating and weight disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(3):552. https://doi.org/10.1007/s11920-015-0552-6.
7. Benton R. Evaluating and treating pediatric obesity: a practice update. *JAAPA*. 2025;38(4):12–17. https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000000000000194.
8. Rigillo G, Blom JMC, Cocchi A, et al. Medicinal plants for child mental health: clinical insights, active compounds, and perspectives for rational use. *Children (Basel)*. 2025;12(9):1142. https://doi.org/10.3390/children12091142.
9. Spielberger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto (CA): Consulting Psychologists Press; 1983.
10. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2022. Available from: https://www.edqm.eu/en/the-european-pharmacopoeia-commission.
11. European Medicines Agency. Passiflorae herba: herbal medicinal product [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba.
12. Aryayev ML, Selimkhanova DS, Shevchenko IM. Anxiety level in overweight and obese children. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2023;3(95):61–65. https://doi.org/10.15574/PP.2023.95.61.
13. Aryayev M, Selimkhanova D, Shevchenko I. Quality of life in overweight and obese children. *Childs Health*. 2024;19(8):495–500. https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1774.
14. Rapee RM, Creswell C, Kendall PC, Pine DS, Waters AM. Anxiety disorders in children and adolescents: a summary and overview of the literature. *Behav Res Ther*. 2023;168:104376. https://doi.org/10.1016/j.brat.2023.104376.
15. Salari N, Heidarian P, Hassanabadi M, et al. Global prevalence of social anxiety disorder in children, adolescents and youth: a systematic review and meta-analysis. *J Prev*. 2024;45(5):795–813. https://doi.org/10.1007/s10935-024-00789-9.
16. Medscape. Passion flower (herb/supplement): drug monograph [Internet]. Available from: https://reference.medscape.com/drug/apricot-vine-corona-de-cristo-passion-flower-344546.

Дата надходження статті до редакції: 21.01.2026.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування selimkhanova.d@gmail.com

UDC 616-008.9-053.5:613.25:575.113.3:612.015.3
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-7

O. E. Abaturov[1] https://orcid.org/0000-0001-6291-5386
A. O. Nikulina[1] https://orcid.org/0000-0002-8617-9341
D. L. Shulzhenko[2] https://orcid.org/0009-0006-4525-951X

ROLE OF THE SINGLE-NUCLEOTIDE VARIANT rs17492553 OF THE UMAMI RECEPTOR GENE *TAS1R1* IN THE DEVELOPMENT OF METABOLICALLY UNHEALTHY OBESITY IN CHILDREN

[1] Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
[2] Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital No. 6" of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine

UDC 616-008.9-053.5:613.25:575.113.3:612.015.3

O. E. Abaturov[1], A. O. Nikulina[1], D. L. Shulzhenko[2]

ROLE OF THE SINGLE-NUCLEOTIDE VARIANT rs17492553 OF THE UMAMI RECEPTOR GENE *TAS1R1* IN THE DEVELOPMENT OF METABOLICALLY UNHEALTHY OBESITY IN CHILDREN

[1] *Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine*
[2] *Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital No. 6" of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine*

Background. Altered umami taste perception associated with the single nucleotide variant (SNV) in the taste 1 receptor member 1 (*TAS1R1*) gene may contribute to excess fat accumulation and predict the obesity phenotype.

Objective: To determine the risk of developing metabolically unhealthy obesity in children with SNV rs17492553 *TAS1R1*.

Methods. 350 children with obesity aged 6–18 years were examined. Among obese children, two observation subgroups with metabolically unhealthy obesity (MUO, n = 204) and metabolically healthy obesity (MHO, n = 146), were separated. The level of basal glycemia, insulinemia was studied by immunochemical method with electrochemiluminescent detection, high-density lipoproteins and triglycerides – by enzymatic-colorimetric method in the Synevo (Ukraine). SNVs of the *TAS1R1* gene were identified by whole-genome next-generation sequencing in 52 children at the CeGaT laboratory (Germany).

Results. Of the six identified SNVs (rs10864628, rs17492553, rs34160967, rs35118458, rs35375392, rs41278020) of *TAS1R1*, only SNV rs17492553 was associated with the development of MUO, determining an increase in gonadotropins and a decrease in 25-hydroxycalciferol in serum.

Conclusions. Carriers of the CT genotype of SNV rs17492553 *TAS1R1* are 2.73 times more likely to develop metabolically unhealthy obesity than CC homozygotes.

Keywords: children, obesity, single nucleotide variants, taste 1 receptor member 1.

УДК 616-008.9-053.5:613.25:575.113.3:612.015.3

О. Є. Абатуров[1], А. О. Нікуліна[1], Д. Л. Шульженко[2]

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ВАРІАНТА rs17492553 ГЕНА РЕЦЕПТОРА УМАМІ *TAS1R1* У РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНО НЕЗДОРОВОГО ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ

[1] *Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна*
[2] *Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, Дніпро, Україна*

Актуальність. SNV rs17492553 гена *TAS1R1* впливає на сприйняття смаку умамі, що може сприяти розвитку ожиріння.

Мета: оцінити ризик метаболічно нездорового ожиріння (metabolically unhealthy obesity – MUO) у дітей із варіантом гена *TAS1R1*.

Методи. Обстежено 350 дітей (6–18 років) з ожирінням: 204 з MUO та 146 з метаболічно здоровим типом (metabolically healthy obesity – MHO). Показники глікемії, інсуліну та ліпідного профілю визначали методами Synevo. Секвенування генома 52 дітей проведено в лабораторії CeGaT (Німеччина).

Результати. Серед шести виявлених SNV лише rs17492553 корелював із MUO. Він асоціювався з підвищенням рівнів гонадотропінів та зниженням вітаміну D (25-гідроксикальциферолу) в сироватці.

Висновки. Носії CT-генотипу rs17492553 мають ризик розвитку MUO у 2,73 раза вищий, ніж CC-гомозиготи.

Ключові слова: діти, ожиріння, однонуклеотидні варіанти, рецептор смаку 1 член 1.

Introduction

The increase in the prevalence of obesity in children observed in recent decades is becoming alarming. It has been demonstrated that 45.7% of children under five years of age are overweight. At the same time, it has been established that overweight and obesity in children are associated with a high risk of developing type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular diseases, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, psychosocial disorders, and some types of cancer [1; 2; 3].

Altered taste perception of food products is a significant factor contributing to the development of obesity. Today, five basic tastes are recognized, such as sweet, salty, sour, bitter and umami. A candidate for the sixth basic taste is the taste of kokumi (rich taste, enhanced taste) [4].

© O. E. Abaturov, A. O. Nikulina, D. L. Shulzhenko, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

The Japanese word "umami" means "pleasant taste". The umami taste is characterized as a "savory, meaty, brothy" taste experienced when eating meat, shellfish, soy sauce, tomatoes, mushrooms, and some cheeses. The term "umami" was first proposed in 1908 by Japanese chemist and professor at Tokyo Imperial University Kikunae Ikeda while studying dashi, a traditional Japanese broth. Umami was recognized as a basic taste in 2009. The prototypical compound that causes umami in humans is monosodium glutamate (MSG), which has the ability to enhance the taste of food [5; 6; 7]. The recognition of umami taste involves type 1 taste receptor proteins T1R1 and T1R3, the genes for which – *TAS1R1* and *TAS1R3* (taste 1 receptor member 1 and 3) – are located on chromosome 1. The T1R1 and T1R3 proteins form a heterodimeric receptor T1R1/T1R3, which belongs to the superfamily of seven-helix transmembrane receptors, is associated with the G protein and mediates the perception of L-glutamate and other 5'-ribonucleotides, such as guanosine monophosphate and inosine monophosphate. In rodents, the chemosensory receptor T1r1/T1r3 functions as a receptor for L-amino acids (alanine, asparagine, glycine, glutamine, methionine, serine, threonine, cysteine) [7; 8; 9]. Also involved in the perception of umami taste are taste-specific metabotropic glutamate receptors 1–4 (GRM 1–4) [6].

It is known that stimulation of chemoreceptors that recognize the umami taste reliably increases appetite [5]. Genetically determined disturbances in umami taste perception may be one of the most important factors that contribute to both excessive adipose tissue accumulation in children and obesity-associated metabolic disorders [10; 11]. It has been demonstrated that activation of heterodimeric T1R1/T1R3 receptors is associated with the expression of 328 genes, including genes encoding transcription factors such as *BACH2, EBF1, GATA1, GBX1, GCM1, KLF7, MZF1*. It is known that early B-cell factor 1 (EBF1), kruppel-like factor 7 (KLF7) [12], myeloid zinc finger 1 (MZF1) [13] are involved in the development of obesity or its complications.

In all likelihood, the change in the level of umami taste perception, which is associated with *TAS1R1* gene variants, may contribute to excessive accumulation of adipose tissue and predetermine the obesity phenotype.

The aim of our study was to determine the risk of developing metabolically unhealthy obesity in children with the rs17492553 variant of the *TAS1R1* gene.

Materials and Methods

Ethical approval

Participants provided written informed consent, and research protocols and procedures were approved according to the ethical standards of the Helsinki Declaration 2013 and by the Human Research Ethics Committee of Dnipro State Medical University, Ukraine (protocol No. 7 dated December 11, 2019 and protocol No. 4 dated September 2, 2020). We obtained formal written informed consent from the parents of the children to participate in the study. Data were collected from January 2020 to February 2024.

Study design

Study design: observational, analytical, longitudinal, cohort study. Research standard: STREGA (https://www.equator-network.org/). Inclusion criteria: children with polygenic obesity (BMI ≥97th percentile) 6–18 years old. Exclusion criteria: children with monogenic and/or syndromic obesity, pregnancy.

350 children with obesity aged 6–18 years were examined. The first group (n=204) was represented by children with MUO. The second group (n=146) consisted of children with metabolically healthy obesity (MHO). For inclusion in the first observation group, the presence of abdominal obesity and two of the presented criteria were taken into account: 1) fasting glycemia ≥5.6 mmol/L and/or according to the recommendations of the IDEFICS Study, the level of basal insulinemia is more than 90 percentiles; 2) high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ≤ 1.03 mmol/L or less than 10th percentile of the age norm; 3) triglycerides (TG) ≥1.7 mmol/L or more than the 90th percentile of the age norm; 4) systolic blood pressure (SBP) and Diastolic blood pressure (DBP) above the 90th percentile for a given age, gender and height [14; 15].

The abdominal type of obesity was determined according to the consensus of the International Diabetes Federation (IDF), based on the excess of the waist circumference over the 90th percentile for children 6–15 years old or more than 94 cm for boys aged 16–18 years and more than 80 cm for girls 16–18 years old.

To study carbohydrate metabolism disorders, the level of basal glycemia and insulinemia was determined by the immunochemical testing method with electrochemiluminescent detection (ECLIA), in the certified Synevo Laboratory (Dnipro, Ukraine), followed by the calculation of the generally accepted marker of insulin resistance (HOMA-IR) [14].

To study lipid metabolism disorders, the level of HDL-C and TG was determined by the enzymatic-colorimetric method using kits from Roche Diagnostics (Switzerland) on a Cobas 6000 analyzer in Synevo.

To study the role of pro-inflammatory markers in the development of meta-inflammation in children with obesity, the serum levels of interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6) were determined in Synevo. IL-1β was detected by the immunochemical method with chemiluminescence immunoassay (CLIA). Analyzer and test-system: Immulite (Siemens AG), Germany. The reference value of IL-1β level was 0-5 pg/mL. IL-6 was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a Cobas 6000/Cobas 8000 kit provided by Roche Diagnostics (Switzerland). The reference value of IL-6 level was 1.5–7 pg/mL.

From the first and second groups, 52 samples for WGS were selected by limited randomization for an unbalanced distribution with a distribution coefficient of 1.5 between baseline and selective subgroups with different obesity phenotypes. The sample population examined by whole genome sequencing (NGS, Illumina CSPro®, CeGaT, Germany) consisted of 31 children of the first and 21 children of the second group and was qualitatively homogeneous in relation to the general population).

Material for research: venous blood. Starting material: dried blood spot cards. For DNA extraction from blood cards, we use the following protocol: Sbeadex DNA

Purification Kit, customized CeGaT version (Biosearch Technologies, LGC). Average amount of DNA (μg) in samples – 0.875. Library Preparation: Quantity used 50 ng. Library Preparation Kit: Twist Human Core Exome plus Kit (Twist Bioscience). Sequencing parameters: NovaSeq 6000; 2 x 100 bp.

Bioinformatic analysis – demultiplexing of the sequencing reads was performed with Illumina bcl2fastq (version 2.20). Adapters were trimmed with Skewer, version 0.2.2. DNA-Seq: Trimmed raw reads were aligned to the human reference genome (hg19-cegat) using the Burrows-Wheeler Aligner, BWA – mem version 0.7.17-cegat. ABRA, version 2.18 and GenotypeHarmonizer v.1.4.20 were used for local realignment of reads in target regions to improve more accurate detection of indels in the genome during variant detection (https://github.com/molgenis/systemsgenetics/).

We used ClinVar Version 20200316, InterVar gnomeAd Version 3.0 and dbnsfp Version 35c for clinical and functional variant annotation and GWAS catalog database annotation (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/).

Reference sequence obtained from the National Center for Biotechnology Information RefSeq database (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/).

Statistical analysis

Statistical analysis of the obtained results was carried out using a package of application programs Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA) using a personal computer based on an Intel processor Pentium 4.

For statistical processing of the materials studied, normality of data distribution was rechecked according to the Shapiro-Wilk test (SW-W), the homogeneity of variances – according to the Fisher test (F). The arithmetic mean with the error of the mean value (M±m) was used to describe quantitative traits with a normal distribution; the standard deviation (SD) to describe the variation in the traits and the 95% confidence interval (95% CI), sequential Wald analysis with calculation of Relative Risk (RR), to define the range of the population means.

The relationship between indicators was determined using Spearman correlation analysis. The reliability assessment of the difference of means in multiple comparisons for quantitative traits with a normal distribution was carried out by one-way analysis of variance (ANOVA) with a posteriori pairwise comparisons according to the Tukey test. Intergroup comparisons of statistical characteristics were performed taking into account the law of distribution using parametric and non-parametric criteria: assessment of the probability of differences in means for unrelated samples – according to Student's criteria (t) in the Welch modification (R Studio, Version 1.0.136, 2016). Only statistically significant results were taken into account ($p < 0.05$).

Research results and their discussion

As a result of whole-genome sequencing, we identified the presence of six single nucleotide variants (SNV) of the TAS1R1 gene in children with obesity: rs10864628, rs17492553, rs34160967, rs35118458, rs35375392, rs41278020. A brief description of the SNVs identified in children with obesity is presented in Table 1.

According to our data, of all identified variants of the *TAS1R1* gene, only the intronic SNV rs17492553 was associated with the development of MUO (Table 2).

It was found that the occurrence of MUO is significantly associated with the heterozygous genotype CT SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene. The relative risk of developing MUO in heterozygotes of SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene was 2.73.

It is interesting that in children with the CT genotype of SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene, the values of the parameters characterizing the endocrine function of adipose tissue, the level of meta-inflammation activity, glucose and lipid metabolism, and the state of the endocrine system were practically no different from those in children with the CC genotype of the SNV rs17492553 variant of the *TAS1R1* gene, with the exception of the content of luteinizing hormone (LH) and 25-hydroxycalciferol in the blood serum (Table 3).

Children with the CT genotype of the *TAS1R1* gene demonstrate more pronounced signs of adipose tissue dysfunction, meta-inflammation, insulin resistance, dyslipidemia, and altered hormonal profile compared to children with the CC genotype.

Thyroid-stimulating hormone (TSH), somatotropic hormone, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), prolactin, luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) were statistically significantly higher in children with the CT genotype (all $p < 0.01$).

A characteristic finding of children with the CT genotype of SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene was a deficiency of 25-hydroxycalciferol ($p < 0.05$).

The *TAS1R1* gene is located on the short arm of chromosome 1 p36.23 in close proximity to the genes encoding nucleolar protein 9 (NOL9) and zinc finger and BTB domain containing 48 (ZBTB48) [16]. The *TAS1R1* gene is formed by 22,577 base pairs that organize 6 exons encoding the T1R1 protein. The amino acid sequence of the T1R1 protein consists of 841 amino acid residues. The secondary structure of the T1R1 protein is characterized by the presence of seven transmembrane helices that form a heptahelical domain and a large extracellular N-terminus. The *TAS1R1* gene is expressed in type II cells in both the fungiform and circumvallate papillae of the tongue, where it is likely involved in various excitatory signal transduction mechanisms. In addition, the *TAS1R1* gene is expressed in cells of various extraoral tissues, which allows it to participate in the regulation of various body functions. Variability in the level of umami taste perception may be based on SNVs of the *TAS1R1* and *TAS1R3* genes, which determine either the expression level or the functional activity of the heterodimeric T1R1/T1R3 chemoreceptor [17]. We identified 5 missense and one intronic SNV of the *TAS1R1* gene in children with obesity (Fig. 1).

We have demonstrated for the first time that the heterozygous state of CT SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene is associated with the risk of developing MUO in children. It is known that CC homozygotes and CT heterozygotes of the intronic variant rs17492553 of the *TAS1R1* gene have a higher level of umami taste perception, on average, by 40%, than TT homozygotes.

Table 1

Characteristics of SNV of the TAS1R1 gene in obesity phenotypes in children

dbSNV	Position	GnomAD _maxPOP	Ref/Alt	AF HOMp NFE, %	Zygosity (proportion) HOMp/ HET/HOMn, %)		SNV type	Nucleotide change	Pathogenic contribution by CADD (GRCh38)	RawScore	Clinical significance by ClinGen Allele Registry
					MUO	MHO					
rs35375392	6615444	AFR	G/A	0.005	0/6.5/93.5	0/0/100	missense	c.11G > A	6.92	0.65	VUS
rs41278020	6631106	NFE	C/T	0.02	0/6.5/93.5	0/9.5/90.5	missense	c.329C > T	2.23	0.19	VUS
rs10864628	6635231	EAS	A/G	99.9	100/0/0	100/0/0	missense	c.1039A > G	1.66	0.11	Benign
rs34160967	6635306	EAS	G/A	0	0/0/100	0/14/86	missense	c.1114G > A	9.55	0.93	VUS
rs17492553*	6636461	AMR	C/T	51.3	33.4/28.6/38	19.4/58/22.6	intronic	2 CNV: c.499–14C > T; c.1261-14C>T	0.96	–0.03	VUS
rs35118458	6637056	NFE	G/A	0.03	0/0/100	0/14/86	missense	2 CNV: c.758G > A; c.1520G > A	0.62	–0.14	VUS

Note: GnomAD_maxPOP – frequency distribution of *TAS1R1* mutations. AFR, NFE, AMR, SAS, EAS represent countries in Africa, non-Finnish Europe, America, South and East Asia; Nucleotide change consequence – functional consequence of the variation in relation to the transcript. Ref – reference allele; Alt – alternative allele. Nucleotide change and position relative to the coding sequence of the affected transcript in the HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base > Alternative base. Example: c. 223A > T (c. – interpretation for the coding DNA sequence: the first nucleotide of the translation start codon of the coding reference DNA sequence). CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) – combined annotation dependent depletion; VUS (Variant of unknown significance) – variant of unknown significance * – SNV *TAS1R1* associated with MUO.

Table 2

Genotypes of SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene in children with different types of obesity

Genotypes of SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene	Types of obesity (%)		P
	MHO	MUO	
CC	40	22	0.92
CT	30	56	0.03
TT	30	22	0.74

Table 3

Comparative characteristics of the state of various systems in children with different genotypes of SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene

Biomarkers of obesity	Children with the CC genotype (M ± SD)	Children with the CT genotype (M ± SD)	p
Endocrine function of adipose tissue			
Leptin, ng/ml	32.037 ± 5.023	43.73 ± 4.715	< 0.001
Adiponectin, mcg/ml	6.200 ± 1.200	5.454 ± 0.895	0.049
Meta-inflammation activity			
IL-6, pg/ml	4.061 ± 0.677	4.921 ± 1.040	**0.003**
IL-1β, pg/ml	4.189 ± 0.896	3.637 ± 0.674	0.051
C-reactive protein, mg/l	4.550 ± 1.012	5.278 ± 1.077	**0.041**
Glucose metabolism			
Fasting glucose, mmol/l	4.965 ± 0.138	5.072 ± 0.173	**0.040**
Basal insulin, μUnits/ml	21.472 ± 3.611	26.620 ± 2.495	**< 0.001**
HOMA index, before treatment, %	4.709 ± 0.825	6.008 ± 0.617	**< 0.001**
HbA1c, %	5.224 ± 0.178	5.624 ± 0.174	**< 0.001**
Lipid metabolism			
Total cholesterol, mmol/l	4.529 ± 0.261	4.998 ± 0.312	**< 0.001**
Total cholesterol, percentile	85.692 ± 4.508	88.619 ± 3.109	**0.038**
LDL-C, mmol/l	2.709 ± 0.188	3.164 ± 0.309	**< 0.001**
LDL-C, percentile	79.462 ± 7.065	81.524 ± 5.810	0.352
HDL-C, mmol/l	1.199 ± 0.058	1.405 ± 0.123	**< 0.001**
HDL-C, percentile	27.867 ± 3.308	35.417 ± 5.045	**< 0.001**
VLDL-C, mmol/l	0.615 ± 0.088	0.710 ± 0.071	**0.002**
TG, mmol/l	1.245 ± 0.191	1.381 ± 0.182	**0.036**
TG, percentile	81.200 ± 4.960	85.417 ± 2.588	**0.007**
Atherogenicity coefficient, UI	2.962 ± 0.296	2.868 ± 0.89	0.637
Endocrine system			
Thyroid stimulating hormone, μIU/ml	2.845 ± 0.439	3.613 ± 1.047	**0.003**
freeT4, ng/dl	1.156 ± 0.077	1.126 ± 0.056	0.204
freeT3, ng/dl	3.650 ± 2.350	3.644 ± 0.540	0.992
Antibody to thyroid peroxidase, IU/ml	76.171 ± 65.524	45.024 ± 21.900	0.094
Cortisol, μg/dl	17.000 ± 1.400	11.356 ± 2.901	**< 0.001**
Somatotropic hormone ng/ml	0.490 ± 0.435	1.300 ± 1.215	**0.006**
Insulin-like growth factor 1, ng/ml	277.000 ± 11.000	312.667 ± 49.347	**0.002**
Prolactin, ng/ml	12.190 ± 4.510	16.381 ± 4.176	**0.007**
Luteinizing hormone, μIU/ml	1.125 ± 0.614	3.897 ± 1.094	**< 0.001**
Follicle stimulating hormone, μIU/ml	2.213 ± 0.636	3.149 ± 0.751	**< 0.001**
Free testosterone, nmol/l	1.675 ± 0.235	1.580 ± 0.362	0.327
Dehydroepiandrosterone sulfate, μg/dl	193.500 ± 9.500	280.167 ± 32.532	**< 0.001**
Other metabolites			
Uric acid, μmol/L	297.250 ± 28.675	377.333 ± 43.030	**< 0.001**
25-hydroxycalciferol, ng/mL	22.397 ± 2.062	14.278 ± 1.271	**< 0.001**

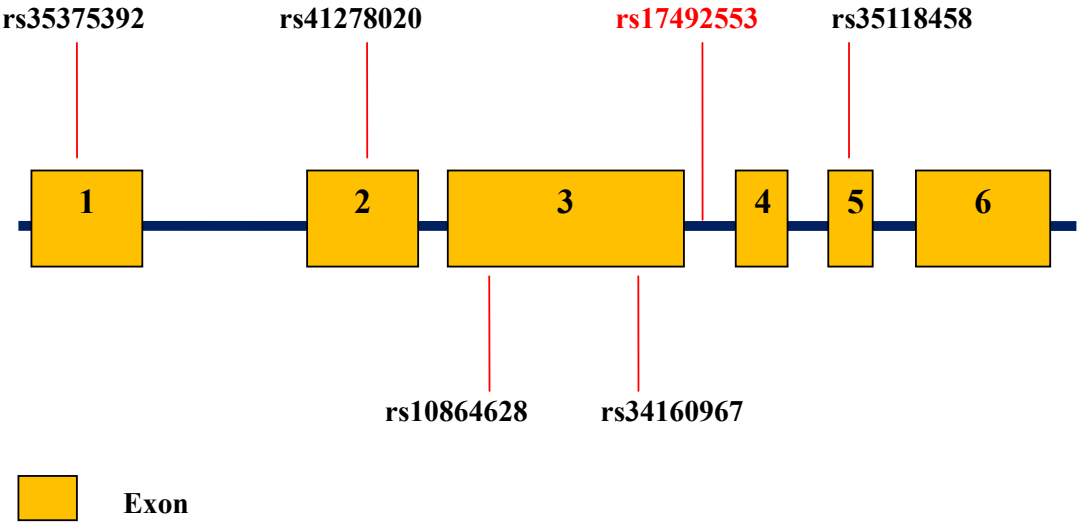


Fig. 1. Localization of SNV in the *TAS1R1* gene in obese children

In all likelihood, the T allele of SNV rs17492553 causes alternative splicing of exon 3 of the *TAS1R1* gene, which is accompanied by the generation of non-functional forms of mature mRNA. A decrease in the sensitivity of T1R1/T1R3 receptors may be accompanied by a change in the activity of genes associated with lipid metabolism. In particular, it has been demonstrated that *Tas1r1* gene knockout mice, compared with wild-type mice, show a slower increase in fat mass and adipocyte size, as well as a lower level of triglyceride and total cholesterol concentration in liver tissue [17].

Lu Ma [17] and colleagues believe that knockout of the *Tas1r1* gene in experimental animals leads to suppression of lipogenesis gene expression in adipose and liver tissues and increased lipid catabolism. It has also been shown that T1R1/T1R3 receptors are involved in carbohydrate metabolism and autophagy regulation. Thus, amino acid excitation of T1R1/T1R3 receptors leads to activation of MAPK1-MAPK3-associated signaling pathways and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1). Activation of MAPK1-MAPK3-associated signaling pathways of pancreatic β-cells induces insulin secretion. Knockout of the *TAS1R1* gene of pancreatic β-cells is accompanied by a significant decrease in MAPK1-MAPK3 activity and amino acid-induced insulin production. Under conditions of nutrient excess and activation of T1R1/T1R3 receptors, mTORC1 activation prevents autophagy initiation. *Tas1r1* knockout cells have enhanced potency of autophagy mechanisms. *Tas1r3* knockout mice exhibit high levels of autophagy in cardiomyocytes, skeletal muscle myocytes, and hepatocytes [18].

It remains unclear how the heterozygous state of SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene leads to the occurrence of metabolic disorders. It is possible that in individuals with the CT genotype of the intronic variant rs17492553 of the *TAS1R1* gene, which maintains a physiological level of sensitivity to umami-flavored foods, activation of T1R1/T1R3 receptors leads to altered taste preferences, which causes increased consumption of high-calorie foods. In particular, it has been demonstrated that carriers of the GG genotype of SNV rs34160967 of the *TAS1R1* gene consume significantly more high-calorie and fatty foods compared to carriers of the A allele [19]. MSG intake has also been shown to increase appetite and food intake, which may lead to weight gain [20].

We have established for the first time that the CT SNV rs17492553 genotype of the *TAS1R1* gene is accompanied by a deficiency of 25-hydroxycalciferol.

Conclusions

Genetic variants of SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene mediate the development of metabolically unhealthy obesity in children. Carriers of the CT-genotype SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene are 2.73 times more likely to develop metabolically unhealthy obesity than CC homozygotes.

The CT-genotype SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene is associated with a deficiency of 25-hydroxycalciferol.

When organizing medical observation of children with the CT-genotype SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene, it is necessary to monitor body weight dynamics and the level of vitamin D.

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

REFERENCES

1. Salama M, Balagopal B, Fennoy I, et al. Childhood Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):3051–3066. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad361.
2. Sonagra AD, Parchwani D, Singh R, et al. Maternal Obesity and Neonatal Metabolic Health: Insights Into Insulin Resistance. *Cureus*. 2024;16(3):e55923. https://doi.org/10.7759/cureus.55923.
3. Nagata JM, Helmer CK, Wong JH, et al. Social epidemiology of cardiometabolic risk factors in early adolescents. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2025;6(25):200382. https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2025.200382.

4. Abaturov A, Nikulina A. Taste preferences and obesity. *Pediatr Pol*. 2022;97(1):1–6. https://doi.org/10.5114/polp.2022.115139.
5. Wu B, Eldeghaidy S, Ayed C, et al. Mechanisms of umami taste perception: From molecular level to brain imaging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(25):7015–7024. https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1909532.
6. Diepeveen J, Moerdijk-Poortvliet TCW, van der Leij FR. Molecular insights into human taste perception and umami tastants: A review. *J Food Sci*. 2022;87(4):1449–1465. https://doi.org/10.1111/1750-3841.16101.
7. Servant G, Frerot E. Pharmacology of the Umami Taste Receptor. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;275:109–136. https://doi.org/10.1007/164_2021_439.
8. Ball L, Bauer J, Krautwurst D. Heterodimerization of Chemoreceptors TAS1R3 and mGlu2 in Human Blood Leukocytes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12942. https://doi.org/10.3390/ijms241612942.
9. Amado NJ, Hanselman EC, Harmon CP, et al. Ribonucleotides differentially modulate oral glutamate detection thresholds. *Chem Senses*. 2024;49:bjad049. https://doi.org/10.1093/chemse/bjad049.
10. Shaji CS, Saraswathy R. Taste receptors influencing effective modalities in human health – A cutting edge update on TAS1R and TAS2R receptor polymorphisms in taste perception and disease risk. *Nutr Health*. 2023:2601060231186865. https://doi.org/10.1177/02601060231186865.
11. Brown JE, Morton L, Braakhuis AJ. Exploring genetic modifiers influencing adult eating behaviour: A scoping review. *Appetite*. 2025;214:108193. https://doi.org/10.1016/j.appet.2025.108193.
12. Josefson JL, Kuang A, Allard C, et al. Newborn adiposity is associated with cord blood DNA methylation at IGF1R and KLF7. *Obesity (Silver Spring)*. 2024;32(10):1923–1933. https://doi.org/10.1002/oby.24109.
13. Leija-Martínez JJ, Guzmán-Martín CA, González-Ramírez J, et al. Whole Blood Expression Levels of Long Noncoding RNAs: HOTAIRM1, GAS5, MZF1-AS1, and OIP5-AS1 as Biomarkers in Adolescents with Obesity-Related Asthma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6481. https://doi.org/10.3390/ijms24076481.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):83–96. https://doi.org/10.2337/dc22-S006.
15. Elkins C, Fruh S, Jones L, et al. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care*. 2019;33(4):494–504. https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.02.009.
16. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581:434–443. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7.
17. Ma L, Tian X, Xi F, et al. Ablation of TAS1R1 Reduces Lipid Accumulation Through Reducing the de Novo Lipid Synthesis and Improving Lipid Catabolism in Mice. *J Agric Food Chem*. 2022;70(33):10248–10258. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c02077.
18. Shojaat SS, Engman S, Hofferber J, et al. Loss of the nutrient receptor Tas1R3 reduces atherosclerotic plaque accumulation and hepatic steatosis in ApoE mice. *J Physiol Biochem*. 2020;76(4):623–636. https://doi.org/10.1007/s13105-020-00768-8.
19. Han P, Keast R, Roura E. TAS1R1 and TAS1R3 Polymorphisms Relate to Energy and Protein-Rich Food Choices from a Buffet Meal Respectively. *Nutrients*. 2018;10(12):1906. https://doi.org/10.3390/nu10121906.
20. Kahe K, Laferrère B, Castellanos FX, et al. Monosodium glutamate: A hidden risk factor for obesity? *Obes Rev*. 2025;26(6):e13903. https://doi.org/10.1111/obr.13903.

Дата надходження статті до редакції: 26.10.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування anna.nikulina.201381@gmail.com

UDC 616.71-007.24-073.75-089.87-039.72:616-08
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-8

S. O. Varzar[1] https://orcid.org/0009-0005-8304-9997
M. L. Ankin[2] https://orcid.org/0000-0001-9795-0931

RADIOGRAPHIC COLLAPSE AS A CRITICAL THRESHOLD IN THE CHOICE BETWEEN TUNNELING AND TOTAL HIP REPLACEMENT: A MULTICENTER ANALYSIS OF TACTICAL DECISIONS

[1] Municipal Clinical Hospital No. 11, Odesa, Ukraine
[2] Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

UDC 616.71-007.24-073.75-089.87-039.72:616-08

S. O. Varzar[1], M. L Ankin[2]

RADIOGRAPHIC COLLAPSE AS A CRITICAL THRESHOLD IN THE CHOICE BETWEEN TUNNELING AND TOTAL HIP REPLACEMENT: A MULTICENTER ANALYSIS OF TACTICAL DECISIONS

[1] Municipal Clinical Hospital No. 11, Odesa, Ukraine
[2] Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Background. Avascular necrosis (AVN) of the femoral head is a therapeutic dilemma between joint-preserving procedures (tunneling) and total hip replacement (THR). Lack of clear radiological thresholds complicates surgical choice and delays prosthesis timing.

Objective: To assess whether the degree of radiographic subchondral collapse can guide surgical strategy in femoral head AVN.

Methods. A multicenter cohort study (2020–2025) analyzed 126 AVN cases in Odesa and Kyiv. Patients were assigned to tunneling (n = 51) or THR (n = 75). Subchondral collapse was measured, with 2 mm as threshold. Outcomes: Harris Hip Score (HHS), Visual Analogue Scale (VAS), revision rates. Logistic regression identified predictors of surgical choice.

Results. Collapse > 2 mm strongly correlated with THR (85.3%), while < 2 mm favored tunneling (78.4%). The 2 mm cutoff had high predictive value (OR=5.6). Age > 50 and bilateral disease were independent predictors of THR. Both groups improved, but HHS was higher after THR ($p < 0.01$). Military service and post-COVID steroid use emerged as additional ischemic risk factors.

Conclusions. Subchondral collapse > 2 mm is a clinically relevant threshold favoring THR. Patients < 40 years with minimal collapse and unilateral AVN are best suited for joint-preserving options, including potential MSC therapy. Integration of the 2 mm criterion into surgical algorithms may optimize timing and support predictive precision-medicine models.

Keywords: avascular necrosis, femoral head, radiographic collapse, surgical strategy.

УДК 616.71-007.24-073.75-089.87-039.72:616-08

С. О. Варзарь[1], М. Л. Анкін[2]

РЕНТГЕНОЛОГІЧНИЙ КОЛАПС ЯК КРИТИЧНИЙ ПОРІГ У ВИБОРІ МІЖ ТУНЕЛІЗАЦІЄЮ ТА ТОТАЛЬНИМ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯМ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА: МУЛЬТИЦЕНТРОВИЙ АНАЛІЗ ТАКТИЧНИХ РІШЕНЬ

[1] Міська клінічна лікарня № 11, Одеса, Україна
[2] Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Аваскулярний некроз (AVN) голівки стегнової кістки залишається складною клінічною проблемою, особливо в разі вибору між органозберігаючими методами та тотальним ендопротезуванням (THR). У мультицентровому когортному дослідженні (2020–2025, Одеса і Київ) проаналізовано 126 випадків AVN: 51 пацієнту виконано тунелізацію, 75 – THR. Ключовим критерієм була величина субхондрального колапсу: > 2 мм асоціювався з вибором THR (85,3%), < 2 мм – із тунелізацією (78,4%), OR = 5,6. Незалежними предикторами THR стали вік понад 50 років і двобічне ураження. В обох групах відзначено покращення, проте Harris Hip Score після операції був достовірно вищим у пацієнтів із THR. Додатковими чинниками ризику виявлено військову службу та пост-COVID стероїдну терапію. Колапс понад 2 мм слід розглядати як порогове значення для вибору THR, тоді як молоді пацієнти з мінімальним ураженням залишаються кандидатами для органозберігаючих підходів, включно з MSC-терапією.

Ключові слова: аваскулярний некроз, голівка стегнової кістки, рентгенологічний колапс, хірургічна тактика.

Introduction

Avascular necrosis (AVN), also referred to as osteonecrosis, is a progressive pathological process resulting from impaired blood supply to the bone tissue, leading to ischemia, osteocyte death, and subsequent structural destruction of the bone [1]. The femoral head is the most commonly affected site, although AVN may also involve the humeral head, knee, talus, and other epiphyseal zones [1; 2]. The main etiological factors include trauma, prolonged systemic corticosteroid use, alcohol abuse, sickle cell anemia, hypothermia, chronic overloading, and idiopathic cases [3]. In clinical practice, early detection of radiographic signs of collapse is crucial for prognosis and therapeutic strategy selection. The term "radiographic collapse" encompasses three primary features: subchondral collapse – initial disruption of the subchondral bone plate integrity; the crescent sign – a linear radiolucent zone beneath the subchondral bone indicating detachment of the necrotic segment; and flattening – the loss of normal joint surface sphericity,

© S. O. Varzar, M. L Ankin, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

which reflects mechanical decompensation and progressive structural failure [4]. These imaging changes are associated with a high risk of secondary osteoarthritis and often necessitate surgical intervention.

The core of the therapeutic dilemma in femoral head AVN lies in the choice between joint-preserving interventions (e.g., core decompression or tunneling) and radical approaches such as total hip replacement (THR) [5]. This decision is complicated by the lack of a clearly defined clinical "threshold" that would signal the need to transition from conservative or preserving management to prosthetic surgery. On one hand, decompression is minimally invasive, can be effective in early-stage AVN (ARCO I–II) [1; 6], preserves the native joint, and delays or avoids prosthesis implantation, particularly in younger patients. On the other hand, AVN is frequently progressive, and femoral head involvement often leads to subchondral collapse (crescent sign, flattening), after which the efficacy of joint-preserving techniques markedly decreases [1; 5]. However, determining the exact tipping point is subjective – no universal criteria exist that definitively indicate the appropriateness of proceeding to THR. In clinical practice, the decision depends not only on the AVN stage but also on patient age, pain level, functional impairment, comorbidities, expected implant longevity, procedural availability, and surgical expertise [7]. This multifactorial nature leads to clinical uncertainty, which embodies the core of the dilemma of how long to persist with joint preservation without missing the optimal window for prosthetic intervention.

Objective: To determine whether radiographic collapse is a reliable prognostic marker for selecting surgical strategy.

Materials and Methods

This study was conducted as a multicenter retrospective-prospective cohort analysis based on data from specialized orthopedic centers in Odesa and Kyiv between 2020 and 2025. The total sample included 126 clinical cases of avascular necrosis (AVN) of the femoral head, of which 51 patients underwent joint-preserving interventions (tunneling/core decompression), and 75 underwent total hip replacement (THR). Inclusion criteria were: age between 18 and 65 years, diagnosed AVN of the femoral head at Ficat stage II–III [8], availability of complete imaging data (X-ray, CT, or MRI) prior to surgery, and having undergone one of the two surgical procedures – core decompression/tunneling or THR.

Patients with destructive lesions of the femoral neck of different etiology (e.g., metastatic or infectious origin), with associated hip joint deformities or rheumatic conditions, as well as those without postoperative imaging follow-up, were excluded from the study. All included patients underwent radiographic assessment of subchondral collapse according to the JOA [9], ARCO [6], and Ficat [8] classifications. Patients were further stratified based on collapse severity: 0–2 mm or greater than 2 mm. Treatment effectiveness was evaluated through secondary clinical outcomes, including the need for revision surgery, functional outcomes using the Harris Hip Score [10], and pain intensity measured via the Visual Analogue Scale (VAS) [11].

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study protocol No. 10/22 was approved by the Ethics Committee on September 5, 2022.

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Ethical approval was obtained from the relevant ethics committees of all participating institutions

Statistical analysis was performed using R software [12]. ANOVA was used to compare means between groups, while correlation analysis assessed the relationship between collapse severity and functional outcomes. Homoscedasticity was tested using Levene's test. If data did not follow a normal distribution, nonparametric methods were applied, including the Mann–Whitney U test and Spearman's correlation [16]. The critical level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Research results and their discussion

The average age of patients across the total cohort was 46.7 ± 9.1 years. In the tunneling group, the average age was lower – 41.3 ± 8.5 years – while in the THR group, it was 50.2 ± 7.3 years ($p < 0.01$). The sex distribution showed a male predominance: 84 men (66.7%) vs. 42 women (33.3%), with AVN in men more often linked to external risk factors. Major risk factors included long-term or systemic corticosteroid use (41.3% of cases), alcohol abuse (28.6%), previous trauma (18.3%), and idiopathic forms with no clearly established etiology (11.8%). In some patients, especially younger men, multiple triggers were present, notably a combination of corticosteroid therapy and alcohol use.

During the period 2020–2025, amid the full-scale war in Ukraine, an increased incidence of femoral head AVN was noted among military personnel, correlating with combat-specific risk factors. Among the military subgroup ($n = 38$; 30.2% of the total cohort), two key risk factors predominated: chronic marching overload of the hip joints and trench-induced hypothermia. Continuous axial loading from carrying full gear, especially in rugged terrain, led to microtrauma in the epiphyseal region, and compromised microcirculation contributed to ischemic processes in the femoral head. Additionally, prolonged exposure to cold and wet environments (trenches, bunkers) without the ability to warm up caused trench-related hypothermia, exacerbating vascular dysfunction and ischemic damage. In 21 cases (55.3% of the military subgroup), marching overload was the primary identified factor, while in 10 cases (26.3%) both risk factors were combined. The remaining military patients had idiopathic or trauma-related AVN. These findings highlight the need to classify combat conditions as a distinct pathogenetic domain in the risk structure for AVN in populations exposed to chronic physical and thermal stress.

Coronavirus infection (COVID-19), especially in patients who experienced moderate to severe disease requiring hospitalization, emerged as an additional risk factor for AVN of the femoral head in both civilian and mili-

tary populations between 2020 and 2025. In the total cohort (n = 126), 19 patients (15.1%) had a confirmed history of COVID-19; among them, 13 had received systemic corticosteroid therapy (dexamethasone, methylprednisolone) in doses exceeding the cumulative risk threshold (> 2 g per course). In this subgroup, AVN followed a typical steroid-associated course, debuting 4–12 months post-recovery. Military personnel recovering from COVID-19 often faced adverse recovery conditions: limited access to rehabilitation, early return to physical strain, which, combined with post-COVID endothelial dysfunction, may have intensified ischemic processes in the femoral head. Among the military subgroup with AVN, 6 out of 38 cases (15.8%) had a history of COVID-19, and 4 of these had received steroids. Thus, COVID-19, whether as a direct factor or mediated through steroid therapy, represents a significant component of the modern AVN risk profile, especially under wartime conditions with limited medical support.

The frequency of bilateral AVN was 34.1%. Among patients with bilateral disease, total hip replacement was more often selected when at least one hip exhibited a collapse greater than 2 mm. These findings underscore the significant influence of age, sex, and modifiable risk factors in shaping the clinical profile of AVN patients and guiding surgical decision-making.

Figure 1 illustrates typical radiographic features of AVN in patients who subsequently underwent tunneling (a) or total hip replacement (b).

In the vast majority of cases where subchondral collapse of the femoral head was less than 2 mm, clinicians opted for a joint-preserving strategy, particularly tunneling: this procedure was performed in 78.4% of patients with minimal collapse, indicating a preference for early surgical intervention aimed at preserving the anatomical integrity of the joint. Conversely, in cases with pronounced collapse exceeding 2 mm, the rate of total hip replacement (THR) reached 85.3%, confirming its dominance as the treatment of choice in settings of substantial joint structure damage.

Analysis of the treatment strategy in relation to the degree of collapse, patient age, and bilateral involvement revealed statistically significant associations: for example, increasing age over 50 years ($p < 0.01$) and the presence of bilateral AVN ($p = 0.03$) correlated with a higher likelihood of receiving THR, while tunneling was more frequently performed in younger patients with unilateral disease and minimal structural damage.

Comparison of functional outcomes between both groups demonstrated a marked reduction in pain (VAS score) and improvement in Harris Hip Score (HHS) postoperatively in both approaches. However, in the THR group, the mean HHS was significantly higher (87.2 ± 6.1 vs. 79.4 ± 8.3; $p < 0.01$), indicating greater short-term efficacy of arthroplasty in the setting of advanced joint destruction.

Logistic regression modeling of factors influencing treatment choice identified independent predictors for the assignment of THR: collapse > 2 mm (OR = 5.6; 95% CI: 2.8–11.4), age over 50 years (OR = 2.9; 95% CI: 1.4–6.0), and bilateral involvement (OR = 2.1; 95% CI: 1.0–4.4). Meanwhile, a collapse of < 2 mm and age under 40 years significantly increased the probability of selecting tunneling as the primary treatment approach.

The logistic regression equation describing the probability of total hip replacement (THR) assignment is as follows:

$$logit(p) = 0.343 + 2.436 \times (collapse > 2\ mm) + 1.65 \times \\ \times (age > 50) + 0.16 \times (bilaterality),$$

where logit(p) is the logarithm of the odds ratio of being assigned to THR versus undergoing tunneling, and all variables are binary (0 or 1). The greatest contribution to the decision in favor of THR comes from pronounced collapse (> 2 mm), followed by age over 50 years. Bilaterality has a minor, statistically non-significant impact on the model.

Figure 2 illustrates how the probability of assigning THR changes depending on the degree of collapse and the patient's age.

The results obtained highlight the importance of a multifactorial approach when selecting a surgical strategy in patients with avascular necrosis (AVN) of the femoral head.

Discussion. The findings confirm the pivotal role of radiographic collapse severity as a determinant of surgical strategy in AVN of the femoral head. Consistent with the recommendations of the Japanese Orthopaedic Association (JOA, 2019) [9], which advocate for joint-preserving interventions at early stages (ARCO I–II) before subchondral fracture occurs, our data demonstrate a marked increase in the frequency of total hip replacement (THR) once the collapse exceeds 2 mm. A similar stance is taken by the German Society for Orthopaedics and Trauma Surgery (DGOU, 2019) [13], which emphasizes the limited value of decompression after the appearance of the crescent sign or flattening of the joint surface. In our study, patients with

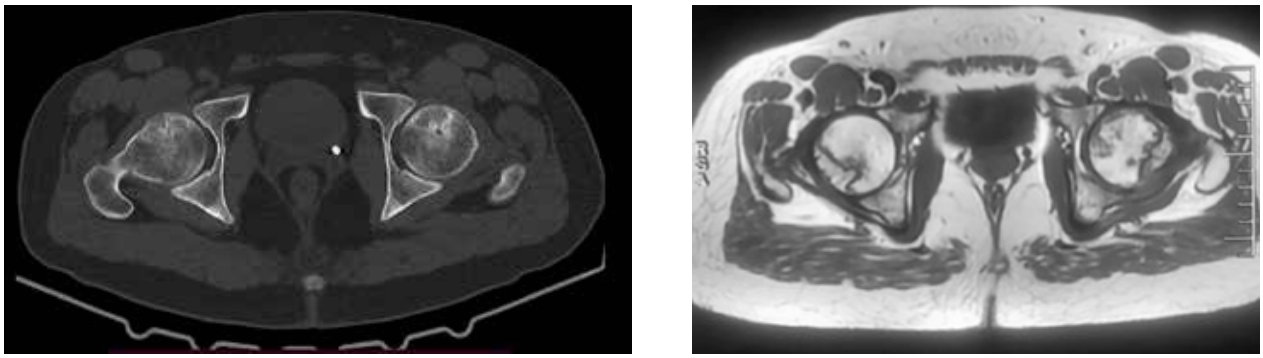


Fig. 1. Imaging of AVN in patients who underwent tunneling (a) and total hip replacement (b)

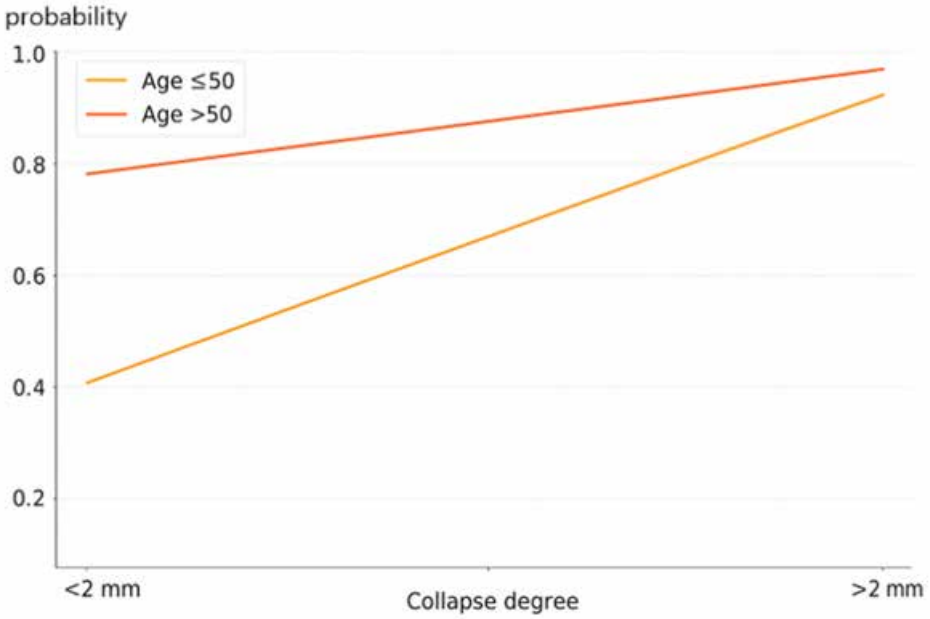


Fig. 2. Influence of Collapse Severity and Patient Age on the Choice of Surgical Treatment Method

a collapse of < 2 mm most frequently underwent tunneling (78.4%), whereas THR was the dominant approach in those with a collapse > 2 mm (85.3%), a pattern confirmed by a logistic regression model in which this parameter had the highest predictive value (OR = 5.6).

Analysis of age and anatomical factors also reveals a progressive shift in clinical decision-making toward THR in patients over 50 years of age and in those with bilateral lesions. These data are in line with European guidelines suggesting that in elderly patients with functional deficits and a high risk of AVN progression, prosthetic replacement should not be delayed in favor of potentially ineffective procedures [13; 14]. Conversely, younger patients with minimal collapse (< 2 mm), particularly those without bilateral involvement, constitute an optimal group for joint-preserving treatments.

Particularly noteworthy is the identification of specific populations, such as military personnel, who showed an increased incidence of AVN due to the combination of marching loads and trench hypothermia. These factors may represent a distinct pathogenetic category insufficiently addressed in current international guidelines. Furthermore, a subset of patients (15.1%) had a history of COVID-19, particularly those who received corticosteroid therapy, aligning with recent clinical observations of post-COVID AVN [15].

From a clinical standpoint, our findings refine the threshold for effective tunneling – specifically, a collapse of 2 mm appears to be a critical limit: beyond this point, joint-preserving methods rarely achieve functional success and merely delay THR without significantly reducing pain or improving quality of life [1; 5]. This enables faster strategic decision-making in daily practice based not only on ARCO or Ficat staging but also on precise measurement of radiographic collapse, patient age, and bilaterality.

However, several limitations should be acknowledged. First, the retrospective component of the study limits control over the quality and standardization of initial imaging. Second, despite uniform inclusion criteria, the tunneling technique may have varied between centers in real-life settings, potentially affecting the results. Third, radiographic assessments inherently involve a subjective component, even when multiple reviewers are involved. Despite these issues, the overall consistency of our data with international guidelines, the strong predictive power of the model, and the justified clinical threshold (< 2 mm) support the relevance of these findings for standardizing surgical decision-making in AVN.

The use of autologous mesenchymal stem cells (MSCs) in the treatment of femoral head AVN is increasingly discussed in the literature as a promising joint-preserving strategy, especially in the early stages of the disease (ARCO I–II) [6]. The mechanism of MSC action involves stimulation of angiogenesis, osteogenesis, and repair of the ischemic area through paracrine signaling and direct participation in bone tissue regeneration. These cells are typically derived from bone marrow and, less frequently, from adipose tissue, and are injected into the necrotic zone through a tunnel created during core decompression.

Comparative studies, including randomized controlled trials, have shown that combining MSCs with decompression reduces the risk of collapse, improves functional outcomes, and delays or even eliminates the need for THR, particularly in young patients with limited necrotic involvement [16]. Certain guidelines, including those from India and China [17; 18], already recommend the inclusion of MSCs as an adjunct to tunneling in the absence of subchondral collapse.

Nonetheless, clinical implementation of this technology faces several barriers. First, not all orthopedic centers have the laboratory capacity for MSC isolation and culture, and commercially available products remain expensive. Second, there is no standardization of protocols (cell source, dose, delivery method, quality control), complicating inter-study comparisons. Third, despite numerous promising case series, the current level of evidence is insufficient to

recommend MSCs as a standard treatment – particularly in advanced AVN stages, where anatomical collapse limits the effectiveness of regenerative approaches.

Therefore, MSC therapy in AVN appears promising, particularly in younger patients with limited ischemic damage and no signs of subchondral collapse. However, its effectiveness, dose-dependence, long-term outcomes, and cost-effectiveness require further large-scale studies, standardization, and regulatory approval before it can become part of routine orthopedic practice.

Conclusions

The results of this multicenter analysis allow us to define clinically meaningful threshold values for selecting a surgical strategy in femoral head AVN. Specifically, a subchondral collapse > 2 mm is significantly associated with the preference for THR and with diminished efficacy of joint-preserving procedures. Age over 50 and bilateral involvement also shift the surgical approach toward THR, while tunneling remains appropriate in patients with a collapse < 2 mm and under the age of 40, potentially combined with MSC therapy. Based on these findings, we recommend including radiographic collapse assessment as a mandatory criterion in standardized AVN management algorithms alongside clinical factors, ARCO/Ficat staging, and MRI findings. Establishing a clear 2 mm threshold as a critical point for altering surgical strategy enhances clinical decision-making, promotes unified practices, and may be incorporated into relevant national clinical guidelines.

Future Directions. Given the results obtained, the next logical step is validating the proposed logistic model for surgical decision-making in an independent prospective AVN cohort to confirm its predictive accuracy and clinical applicability in real time. Additional inclusion of biological markers of ischemia, bone resorption, and repair (e.g., P1NP, CTX, VEGF, D-dimer) may enhance patient stratification and serve as early indicators of necrosis progression. Special attention should also be given to assessing individual hip joint load, using tools such as inertial sensors or gait analysis platforms, to integrate biomechanical factors into the clinical risk model. Based on these parameters, the development of a machine-learning decision algorithm that integrates radiological, biochemical, clinical, and functional variables could automate and personalize surgical strategies. Such an approach aligns with the principles of precision medicine and holds the potential to significantly improve the rationale and outcomes of AVN treatment across diverse clinical settings.

REFERENCES

1. Mateńko J, Możarowski W, Pietruszka W, et al. A Comprehensive Review of Avascular Necrosis (AVN) Treatment Modalities in Orthopedics. *Quality in Sport*, 2025;41;59857. https://doi.org/10.12775/QS.2025.41.59857.
2. Lohiya A Jr, Dhaniwala N, Dudhekar U, Goyal S, Patel SK. A Comprehensive Review of Treatment Strategies for Early Avascular Necrosis. *Cureus.* 2023 Dec 14;15(12):e50510. DOI: 10.7759/cureus.50510 PMID: 38226130; PMCID: PMC10788237.
3. Zhao G, Tieu PTM, Lameire DL, Khoshbin A, Waddell J, Atrey A. Avascular necrosis or rapid destruction of the hip following hip intra-articular corticosteroid injections: a systematic review. *Int Orthop*. 2025 Jan;49(1):127–134. DOI: 10.1007/s00264-024-06377-0. Epub 2024 Nov 20. PMID: 39562358.
4. Konarski W, Poboży T, Śliwczyński A, et al. Avascular Necrosis of Femoral Head-Overview and Current State of the Art. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 15;19(12):7348. DOI: 10.3390/ijerph19127348. PMID: 35742595; PMCID: PMC9223442.
5. Quaranta M, Miranda L, Oliva F, Aletto C, Maffulli N. Osteotomies for avascular necrosis of the femoral head. *Br Med Bull*. 2021 Mar 25;137(1):98–111. DOI: 10.1093/bmb/ldaa044. PMID: 33454780.
6. Hines JT, Jo WL, Cui Q, et al. Osteonecrosis of the Femoral Head: an Updated Review of ARCO on Pathogenesis, Staging and Treatment. *J Korean Med Sci*. 2021 Jun 21;36(24):e177. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e177. PMID: 34155839; PMCID: PMC8216992.
7. Pijnenburg L, Felten R, Javier RM. Ostéonécroses aseptiques, une revue générale des ostéonécroses de la hanche, et au-delà [A review of avascular necrosis, of the hip and beyond]. *Rev Med Interne*. 2020 Jan;41(1):27–36. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.10.332. Epub 2019 Nov 10. PMID: 31722835.
8. Su J, Zhang Y, Cao B, Li X. Analysis of Factors Influencing Postoperative Femoral Head Collapse in Patients With Ficat I, II, and III Stages of Aseptic Necrosis of the Femoral Head. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 Dec 15;30(24):1184–1190. DOI: 10.5435/JAAOS-D-22-00198. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36107128.
9. Yavuz Sarsam B, Cankurtaran T, Haberal B, Çakmak E. Avascular necrosis of the femoral head: which MRI parameters or findings are more decisive for determining the prognosis? *Radiologie* (Heidelb). 2024 Nov;64(Suppl 1):145–152. English. DOI: 10.1007/s00117-024-01359-0. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39235473.
10. Li F, Zhu L, Geng Y, Wang G. Effect of hip replacement surgery on clinical efficacy, VAS score and Harris hip score in patients with femoral head necrosis. *Am J Transl Res.* 2021 Apr 15;13(4):3851–3855. PMID: 34017576; PMCID: PMC8129250.
11. Maldonado DR, Kyin C, Shapira J, et al. Defining the Maximum Outcome Improvement of the Modified Harris Hip Score, the Nonarthritic Hip Score, the Visual Analog Scale For Pain, and the International Hip Outcome Tool-12 in the Arthroscopic Management for Femoroacetabular Impingement Syndrome and Labral Tear. *Arthroscopy*. 2021 May;37(5):1477–1485. DOI: 10.1016/j.arthro.2021.01.002.
12. The R Project for Statistical Computing. Available at https://www.r-project.org.
13. DGOU Leitlinie. Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen. Available at: https://register.awmf.org/assets/guidelines/033-050k_S3_atraumatische_Femurkopfnekrose_2019-09_1-abgelaufen.pdf.

14. Datta NK, Das KP, Chowdhury RM, Aish PK, Datta M, Banik SK. Management of Avascular Necrosis (AVN) of Femoral Head by Core Decompression with Tensor Fascia Lata (TFL) Muscle Pedicle Bone Graft. *Mymensingh Medical Journal* : MMJ. 2022 Oct;31(4):1048–1056. PMID: 36189551.
15. Hassan AAA, Khalifa AA. Femoral head avascular necrosis in COVID-19 survivors: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2023 Sep;43(9):1583–1595. DOI: 10.1007/s00296-023-05373-8.
16. Wang X, Hu L, Wei B, Wang J, Hou D, Deng X. Regenerative therapies for femoral head necrosis in the past two decades: a systematic review and network meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Jan 25;15(1):21. DOI: 10.1186/s13287-024-03635-1. PMID: 38273397; PMCID: PMC10809486.
17. Zhang S, Wang H, Meng Q, Lee WY, Li Z, Sun S. Recent advances in osteonecrosis of the femoral head: a focus on mesenchymal stem cells and adipocytes. *J Transl Med*. 2025 May 27;23(1):592. DOI: 10.1186/s12967-025-06564-6.
18. Khanchandani P, Narayanan A, Naik AA, et al. Clinical Characteristics, Current Treatment Options, Potential Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Targets in Avascular Necrosis of Femoral Head. *Med Princ Pract.* 2024;33(6):519–536. DOI: 10.1159/000541044. Epub 2024 Aug 21. PMID: 39168116; PMCID: PMC11631174.

Дата надходження статті до редакції: 31.07.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування varzar.s@i.ua

UDC 616-002.4:314.151.3-054.73-053.4/.5]159.942.5“364”
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-9

Yu. L. Bandrivsky https://orcid.org/0000-0002-4103-3664
Ye. V. Osarchuk https://orcid.org/0009-0000-7709-1711

PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF TOOTH ENAMEL IN INTERNALLY DISPLACED CHILDREN UNDER VARIOUS PSYCHOEMOTIONAL CONDITIONS

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

UDC 616-002.4:314.151.3-054.73-053.4/.5]159.942.5“364”

Yu. L. Bandrivsky, Ye. V. Osarchuk

PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF TOOTH ENAMEL IN INTERNALLY DISPLACED CHILDREN UNDER VARIOUS PSYCHOEMOTIONAL CONDITIONS

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

Introduction. It is well-established that psychoemotional stress can alter physiological processes, including the remineralization dynamics of dental enamel, thereby influencing its resistance to carious lesions. However, the specific relationship between wartime psychological stressors and the structural and functional characteristics of enamel in children remains insufficiently explored.

The aim of the study: to assess the state of structural and functional enamel resistance, the level of reactive anxiety, and the severity of depressive symptoms in children, with consideration of age, sex, and migration status.

Materials and methods. A total of 375 school-aged children (6–13 years old) were examined, comprising a main group (149 internally displaced children) and a comparison group (226 permanent residents). Psycho-emotional status was assessed using the Spielberger-Hanin Inventory (reactive anxiety) and the M. Kovacs Children’s Depression Inventory (CDI) (depressive symptoms). The structural and functional resistance of dental enamel was determined using the TER-test.

Results. Internally displaced children demonstrated a high level of psychoemotional maladjustment, evidenced by a significantly elevated prevalence of depressive disorders – 96.64% and reactive anxiety – 95.30%. These indicators exceeded those in the comparison group by 1.2-fold and 1.12-fold, respectively, $p < 0,05$. Furthermore, the mean structural-functional enamel resistance score, determined by the TER-test, was $4,74 \pm 0,10$, in the main group, which was significantly higher than the comparison group's value of $3,69 \pm 0,09$, $p < 0,01$.

Conclusions. Thus, as a result of the conducted research, it was found that internally displaced children aged 6 to 13 years (the main study group) exhibited significantly higher frequencies of moderate to high levels of reactive anxiety and depressive symptoms, with a marked predominance among girls. Notably, the TER-test scores in this cohort exceeded those observed in the comparison group by a factor of 1.3, $p < 0.01$.

Keywords: children, internally displaced persons, psycho-emotional state, dental caries, enamel resistance.

УДК 616-002.4:314.151.3-054.73-053.4/.5]159.942.5“364”

Ю. Л. Бандрівський, Є. В. Осарчук

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕМАЛІ ЗУБІВ У ВНУТРІШНЬО ПЕРЕМІЩЕНИХ ДІТЕЙ ЗА РІЗНИХ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ СТАНІВ

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

У статті наведено результати клінічного аналізу психоемоційних показників та структурно-функціональної резистентності емалі у дітей віком 6–13 років з урахуванням віку, статі та міграційного статусу. Встановлено, що у внутрішньо переміщених дітей (основна група) віком 6–13 років спостерігався високий рівень психоемоційної дезадаптації, який проявлявся високою частотою депресивних розладів (96,64%) та реактивної тривожності (95,30%). Порівняно з показниками у дітей, які постійно проживають на території міста Тернопіль та області (порівняльна група), ці значення були вищими в 1,2 та 1,12 раза відповідно, $p < 0,05$. Оцінка структурно-функціональної резистентності емалі за допомогою ТЕР-тесту показала, що середній бал у дітей основної групи становив $4,74 \pm 0,10$, що в 1,3 раза перевищувало аналогічний показник у порівняльній групі – $3,69 \pm 0,09$, $p < 0,01$.

Ключові слова: діти, внутрішньо переміщені особи, психоемоційний стан, карієс зубів, резистентність емалі.

Introduction

In the 21st century, war at the heart of Europe has resulted not only in extensive humanitarian losses but also in unprecedented challenges for Ukraine’s healthcare system. Among the most vulnerable populations are internally displaced children who have been forced to leave their homes due to the proximity to active combat zones. The loss of home, forced relocation, disruption of familiar environments, absence or death of family members and peers, coupled with the persistent exposure to an alarming information environment (sirens, explosions, distressing news), together pose a multifaceted threat to both the somatic and psycho-emotional health of these children. These factors collectively hinder normal development and impair physiological functioning [1].

Of particular concern within the context of psycho-emotional stress is dental enamel, a highly sensitive tissue that undergoes formation and mineralization in close

© Yu. L. Bandrivsky, Ye. V. Osarchuk, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

interrelation with the endocrine, immune, and nervous systems [2; 3]. War-induced emotional distress can significantly affect salivary flow rate, oral microbiome balance, salivary pH, and consequently, the enamel's resistance to demineralization [4]. Internally displaced children – especially those of early school age – face an increased risk of developing dental caries, the most prevalent pediatric oral disease, particularly in conditions of diminished hygiene standards and limited access to fluoride-containing preventive agents [5; 6].

The psycho-emotional state of children, including levels of reactive anxiety and depressive symptoms, serves as a critical mediator in the relationship between adverse social context and both systemic and oral health outcomes [7–9]. Empirical studies reveal that children exposed to war exhibit markedly elevated anxiety levels, which correlate with poor oral hygiene indicators, reduced salivary pH, and decreased enamel resistance to acid erosion [10; 11].

To date, the relationship between the psycho-emotional condition of internally displaced children and the structural-functional state of dental enamel under prolonged stress remains insufficiently explored. Investigating this connection is of paramount importance for the development of effective interdisciplinary prevention and rehabilitation programs targeting children affected by armed conflict – underscoring both the timeliness and the critical relevance of our research.

The aim of the study: to assess the state of structural and functional enamel resistance, the level of reactive anxiety, and the severity of depressive symptoms in children, with consideration of age, sex, and migration status.

Materials and Methods

The evaluation of dental health and psycho-emotional status in the study cohort was conducted at the Department of Pediatric Dentistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, as well as at the dental clinics "OrthoXperts" and "Dental Cosmetology" in Ternopil. In accordance with the aims of the study, a total of 375 school-aged children (aged 6 to 13 years) were examined. Participants were stratified into two groups: the main group – consisted of 149 internally displaced children (72 boys and 77 girls), the comparison group – included 226 children (113 boys and 113 girls) who were permanent residents of Ternopil and the surrounding region.

To assess affective disorders in children, two validated psychological instruments were employed: the Spielberger-Hanin State Anxiety Inventory [12], and the Children's Depression Inventory (CDI) by M. Kovacs [13].

Reactive (State) Anxiety, as measured by the Spielberger-Hanin Inventory, reflects the magnitude of emotional reactivity to acute stress and may vary in severity, duration, and intensity. The instrument comprises 20 items, with responses rated on a four-point scale: 1 – "almost never", 2 – "sometimes", 3 – "often", and 4 – "almost always". A cumulative score ≤ 30 is considered within the normal range. Scores of 31–45 suggest moderate anxiety, while ≥ 46 is indicative of high anxiety levels.

The Children's Depression Inventory (CDI) is a psychometrically robust tool for quantifying the range of depressive symptoms in children and adolescents aged 6–17 years. It explores core components of affective pathology, including: depressed mood, anhedonia (inability to experience pleasure), somatic and vegetative dysfunctions, low self-esteem, impaired interpersonal relationships, and overall severity of depressive symptoms. The CDI contains 27 items, each with three response options scored 0, 1, or 2, corresponding to increasing symptom severity. The self-reported responses reflect the child's subjective experience over the preceding two weeks.

To assess the structural-functional resistance of dental enamel, the TER-test was employed [14]. The procedure involved the application of a single drop of 1H hydrochloric acid to the labial surface of the maxillary central incisor. After 5 seconds, the acid was rinsed with distilled water, the surface dried with a cotton pellet, and stained with a 1% aqueous solution of methylene blue. The intensity of dye uptake was directly proportional to the depth of acid etching, thereby indicating enamel resistance. It should be noted that the analysis of the structural-functional resistance of enamel (TER-test) was performed in a subgroup of children with dental caries (DMF + df ≥ 1). Accordingly, this stage of the study included 135 children of the main group and 144 children of the comparative group.

This investigation was conducted in full accordance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki for research involving human participants. All necessary precautions were taken to ensure patient confidentiality and informed consent. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 81, dated April 03, 2025).

Statistical analysis of the data was performed using Microsoft Excel and Statistica software. Student's t-test was used for comparative analysis. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Research results and their discussion

The study findings demonstrated that among internally displaced children aged 6 to 13 years (main group), the absence of depressive symptoms (score < 30) was observed in only 3.36 ± 1.47% of respondents (Fig. 1). This was 6.6 times lower than the corresponding proportion in the comparison group of same-aged peers residing in Ternopil and its surrounding region – 22.12 ± 2.76%, $p < 0.01$.

At the same time, mild depression was recorded in 51.68 ± 4.09% of children in the main group, which was 1.3 times less prevalent than in the comparison group – 65.05 ± 3.17%, $p < 0.05$. Moderate depression (scores 41–50) was found in 41.60 ± 4.03% of internally displaced children, a figure 3.2 times higher than among children in the comparison group – 13.07 ± 2.52%, $p < 0.01$. Notably, only the group of internally displaced children included cases of severe depression (scores > 55), identified in 3.36 ± 1.47% of respondents, $p < 0.01$.

More detailed stratification of depressive symptoms by age and gender is presented in Table 1 and Table 2.

According to Table 1, no cases of severe depression were recorded among boys or girls in either group aged 6–9 years. However, among internally displaced children, 2.30 ± 1.60% of boys were found to exhibit no signs of

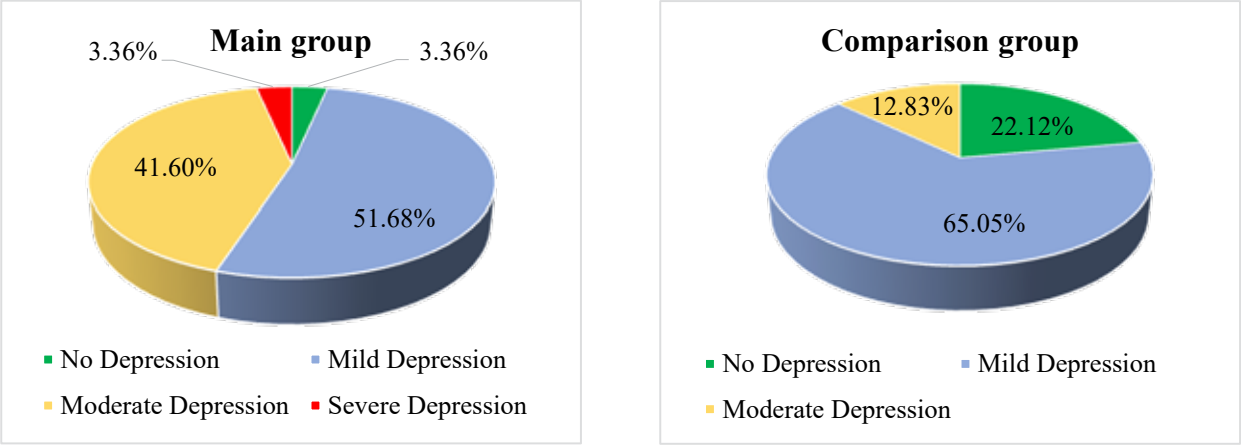


Fig. 1. The structure of depressive disorders in children aged 6 to 13: findings from a clinical cohort study

depression (score < 30), while no cases of depression-free girls were observed in the same group.

In contrast, the proportion of boys without depressive symptoms in the comparison group was 6.3 times higher than in the main group, $p_1 < 0.01$. Additionally, 8.33 ± 2.82% of girls in the comparison group scored below 30 on the depression inventory, indicating no depressive symptoms.

Mild depression (30–40 points) was recorded in 37.93 ± 5.20% of boys and 27.59 ± 4.79% of girls in the main group, $p > 0.05$, compared to 30.21 ± 4.68% and 31.25 ± 4.73% of boys and girls, respectively, in the comparison group, $p_1 > 0.05$.

Moderate depression (41–55 points) was observed in 9.20 ± 3.09% of boys in the main group, versus 5.20 ± 2.26% in the comparison group, $p_1 > 0.05$. In contrast, moderate depression among girls in the study group was 2.2 times more frequent than among their peers in the comparison group, $p1 < 0.05$.

For children aged 10–13 years (Table 2), the absence of depression was observed in 4.83 ± 1.72% of internally displaced boys, compared to 12.30 ± 2.88% of boys in the comparison group – 2.5 times higher. Meanwhile, 9.23 ± 2.53% of girls in the comparison group were free from depressive symptoms, whereas no such cases were identified among girls in the study group, p, $p_1 < 0.01$.

Mild depression (30–40 points) was found to be more common in the comparison group than the main group: 2.2 times more frequent in boys, and 2.0 times more frequent in girls, $p > 0.05$, $p_1 < 0.05$. Conversely, moderate depression was significantly more prevalent among displaced children: 3.9 times higher in boys and 6.6 times higher in girls, compared to the comparison group, $p < 0.01$.

Importantly, severe depression (scores > 55) was observed exclusively among children aged 10–13 in the main group: 3.23 ± 1.24% of boys and 4.84 ± 2.72% of girls, $p < 0.01$.

An evaluation of reactive anxiety (RA) levels among children aged 6 to 13 years (Fig. 2) revealed that the absence of reactive anxiety (score <30) was identified in 4.70 ± 1.73% of internally displaced children (main group), compared to a significantly higher proportion – 15.04 ± 2.37% – among children permanently residing in Ternopil and the surrounding region (comparison group), a difference of 3.2-fold, $p < 0.01$.

Moderate levels of reactive anxiety (scores between 31–45) were observed in the majority of participants across both cohorts: 69.13 ± 3.78% in the main group and

Table 1

Quantitative and gender distribution of children aged 6 to 9 years with depressive disorders in the study cohort

Level of depression	Main group (n = 87)		Comparison group (n = 96)	
	Boys (n = 43)	Girls (n = 44)	Boys (n = 48)	Girls (n = 48)
Less than 30 points (no depression)	2 / 2,30 ± 1,60 *	–	14 / 14,53 ± 3,59	8 / 8,33 ± 2,82
30–40 points (mild depression)	33 / 37,93 ± 5,20	24 / 27,59 ± 4,79	29 / 30,21 ± 4,68	30 / 31,25 ± 4,73
41–55 points (moderate depression)	8 / 9,20 ± 3,09	20 / 23,0 ± 4,51 ••,**	5 / 5,2 ± 2,26	10 / 10,41 ± 3,11
More than 55 points (severe depression)	–	–	–	–

Notes: •• $p < 0,01$ – a statistically significant difference in values relative to data for boys;
* $p_1 < 0,01$; ** $p_1 < 0,05$ – a statistically significant difference in values relative to data in the comparison group.

Table 2

Quantitative and gender distribution of children aged 10 to 13 years with depressive disorders in the study cohort

Level of depression	Main group (n = 62)		Comparison group (n = 130)	
	Boys (n = 29)	Girls (n = 33)	Boys (n = 65)	Girls (n = 65)
Less than 30 points (no depression)	3 4,83 ± 1,72 **	–	16 12,30 ± 2,88	12 9,23 ± 2,53
30–40 points (mild depression)	9 14,51 ± 4,47 **	11 17,74 ± 4,85 **	41 31,54 ± 4,07	47 36,16 ± 4,21
41–55 points (moderate depression)	15 24,19 ± 5,43 *	19 30,66 ± 5,85 *	8 6,15 ± 2,10	6 4,62 ± 1,84
More than 55 points (severe depression)	2 3,23 ± 1,24	3 4,84 ± 2,72	–	—

Notes: * $p_1 < 0,01$; ** $p_1 < 0,05$ – a statistically significant difference in values relative to data in the comparison group.

72.12 ± 2.98% in the comparison group, with no statistically significant difference between them, $p > 0.05$. High reactive anxiety levels (≥ 46 points) were documented in 26.17 ± 3.60% of the internally displaced children – twice as frequent as in their peers from the comparison group, where the figure stood at 12.83 ± 2.22%, $p < 0.01$.

According to Table 3, the absence of reactive anxiety was noted in 3.45 ± 0.94% of boys aged 6–9 years in the main group, compared to 7.29 ± 2.65% of boys in the same age bracket in the comparison group, $p > 0.05$. Notably, in the comparison group, only girls demonstrated complete absence of anxiety – 3.13 ± 1.77%, $p < 0.01$.

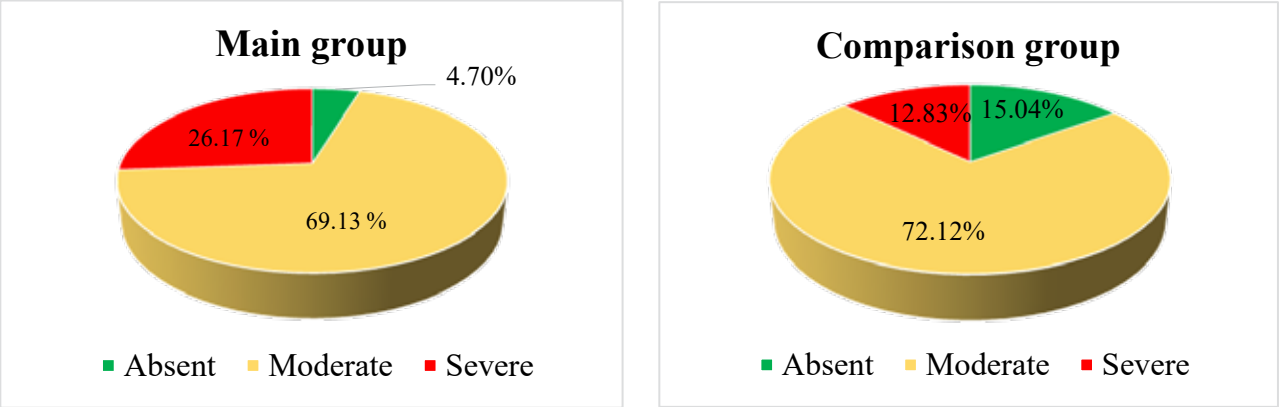


Fig. 2. Structure of reactive anxiety in children aged 6 to 13: comparative analysis across study groups

Table 3

Quantitative and gender-based distribution of children aged 6 to 9 years in the study groups according to levels of reactive anxiety

Level of reactive anxiety	Main group (n = 87)		Comparison group (n = 96)	
	Boys (n = 43)	Girls (n = 44)	Boys (n = 48)	Girls (n = 48)
Up to 30 points (absent)	3 3,45 ± 0,94	–	7 7,29 ± 2,65	3 3,13 ± 1,77
31–45 points (moderate)	34 39,08 ± 5,23	27 31,03 ± 4,95	39 40,63 ± 5,01	38 39,58 ± 4,99
46 points (high)	6 6,90 ± 2,71 **	17 19,54 ± 4,25 ••,**	2 2,08 ± 0,95	7 7,29 ± 2,65

Note: •• $p < 0,01$ – a statistically significant difference in values relative to data for boys;
** $p_1 < 0,05$ – a statistically significant difference in values relative to data in the comparison group.

Moderate anxiety in children aged 6–9 was found in 39.08 ± 5.23% of boys and 31.03 ± 4.95% of girls in the main group, p > 0.05, while similar values were observed among their counterparts in the comparison group: 40.63 ± 5.01% in boys and 39.58 ± 4.99% in girls, p, p_1 > 0.05.

However, high reactive anxiety (≥ 46 points) was more prevalent among children aged 6–9 in the main group compared to their counterparts in the comparison group – 3.3 times more frequent in boys and 2.7 times in girls, though this difference reached statistical significance only in the latter, p > 0.05 for boys, p_1 < 0.05 for girls.

Among older children aged 10–13 years, the absence of anxiety was observed only in 6.45 ± 3.12% of boys in the main group, p < 0.01, and in 11.53 ± 2.80% of boys, p > 0.05, and 6.92 ± 2.22% of girls, p < 0.01 in the comparison group (Table 4).

Moderate levels of reactive anxiety predominated in both groups across sexes in this age range. In the main group, these figures ranged from 35.48 ± 6.07% in boys to 32.26 ± 5.93% in girls, p, p_1 > 0.05, while in the comparison group, the rates were 35.38 ± 4.19% and 30.77 ± 4.04% for boys and girls, respectively, p > 0.05.

Importantly, high reactive anxiety in the 10–13 age group was more frequently observed among girls across both cohorts. Within the main group, this rate exceeded that of the comparison group by a factor of 1.7 (20.96 ± 5.16% vs. 12.32 ± 2.88%, p < 0.05, p_1 > 0.05). Conversely, among boys aged 10–13, high anxiety was recorded in 4.84 ± 2.72% in the main group versus 3.08 ± 1.51% in the comparison group, p > 0.05.

Thus, it can be asserted that children aged 6 to 13 years with dental caries in both study cohorts exhibited elevated levels of psychoemotional stress. However, internally displaced children in the main study group were more frequently diagnosed with moderate to high levels of depressive states and reactive anxiety. It is also noteworthy that among girls aged 6–13 years, moderate to high-intensity psychoemotional disturbances were observed more frequently than among boys in both the main and comparison groups.

The structural-functional condition of enamel in children aged 6–9 years from the study groups is presented in Table 5. The highest TER-test values – 5.12 ± 0.11 and 5.03 ± 0.10 points – were recorded among 6- and 7-year-old children in the main group, respectively, p1 > 0.05. These TER-test values in 6- and 7-year-olds indicated a medium level of enamel structural-functional resistance. In contrast, their peers in the comparison group showed slightly lower TER-test scores – 4.07 ± 0.09 and 3.92 ± 0.09 points, respectively, p < 0.01 – although, by test criteria, these too fell within the medium resistance range.

Among 8- to 9-year-old internally displaced children in the main group, TER-test values showed a declining trend: from 4.86 ± 0.08 points at age 8, p_1 > 0.05, to 4.75 ± 0.06 points at age 9, p_1 < 0.05. Simultaneously, age-matched children from the comparison group residing in Ternopil city and region demonstrated TER-test values that were, on average, 1.3 times lower than those in the main group, p < 0.01.

According to TER-test criteria, the structural-functional enamel condition in 8-9-year-old children indicated medium resistance in the main group and high-to-medium resistance in the comparison group. Notably, TER-test values among 6–9-year-old children in the main group

Table 4

Quantitative and gender-based distribution of children aged 10 to 13 years in the study groups according to levels of reactive anxiety

Level of reactive anxiety	Main group (n = 62)		Comparison group (n = 130)	
	Boys (n = 29)	Girls (n = 33)	Boys (n = 65)	Girls (n = 65)
Up to 30 points (absent)	4 / 6,46 ± 3,17	–	15 / 11,53 ± 2,80	9 / 6,92 ± 2,22
31–45 points (moderate)	22 / 35,48 ± 6,07	20 / 32,26 ± 5,93	46 / 35,38 ± 4,19	40 / 30,77 ± 4,04
46 points (high)	3 / 4,84 ± 2,72	13 / 20,96 ± 5,16 ••	4 / 3,08 ± 1,51	16 / 12,32 ± 2,88 ••

Note: •• p < 0,05 – a statistically significant difference in values relative to data for boys.

Table 5

The significance of enamel resistance test indices in children aged 6–9 years with dental caries (DMFT + df)

Research groups	Age, years				Average value
	6 years	7 years	8 years	9 years	
Main group (n = 77)	5,12 ± 0,11•	5,03 ± 0,10•	4,86 ± 0,08•	4,75 ± 0,06•	4,94 ± 0,09•
Comparison group (n = 55)	4,07 ± 0,09	3,92 ± 0,09	3,84 ± 0,08	3,73 ± 0,05	3,89 ± 0,08

Notes: • p < 0,01 – a statistically significant difference in values relative to data in the comparison group.

were 1.3 times higher than in their counterparts in the comparison group, $p < 0.01$.

In children aged 10–13 years from the main group, TER-test values ranged from 4.63 ± 0.14 points at age 10 to 4.23 ± 0.09 points at age 13, $p_1 > 0.05$. Throughout all age subgroups, children in the main cohort consistently exhibited higher TER-test scores than their peers in the comparison group, $p < 0.01$. On average, children aged 10–13 years in the main group demonstrated TER-test scores that were approximately 1.3 times higher than those in the comparison group – 4.54 ± 0.13 vs. 3.49 ± 0.11 points, respectively, $p < 0.01$ (Table 6).

The findings of this study revealed a markedly high level of psycho-emotional maladjustment among internally displaced children (main study group) aged 6 to 13 years. This was evidenced by an exceptionally high prevalence of depressive disorders (96.64%) and reactive anxiety (95.30%). When compared to their peers residing permanently in the city of Ternopil and its surrounding region (comparison group), these indicators were 1.2 times and 1.12 times higher, respectively, $p < 0.05$.

Assessment of the structural and functional resistance of enamel using the TER-test demonstrated that the mean score in the main group was 4.74 ± 0.10, significantly exceeding that of the control group – 3.69 ± 0.09, $p < 0.01$. This suggests the presence of reactive compensatory changes in enamel structure, likely associated with adaptive remodeling under conditions of chronic psycho-emotional stress.

Table 6

The significance of enamel resistance test indices in children aged 10–13 years with dental caries (DMFT + df)

Research groups	Age, years				Average value
	10 years	11 years	12 years	13 years	
Main group (n = 58)	4,63 ± 0,14•	4,75 ± 0,16•	4,56 ± 0,11•	4,23 ± 0,09•	4,54 ± 0,13•
Comparison group (n = 89)	3,62 ± 0,12	3,70 ± 0,13	3,42 ± 0,09	3,21 ± 0,08	3,49 ± 0,11

Notes: • p<0,01 – a statistically significant difference in values relative to data in the comparison group.

These findings are consistent with prior studies demonstrating the impact of war-related or displacement-induced psychological stress on mental, somatic, and oral health [15; 16]. For example, Ponomarenko and Kaifie (2023) reported that over 80% of Ukrainian refugee children in Germany exhibited clinically significant symptoms of depression [17]. Similarly, Urbanski et al. (2024) found significantly higher levels of depression and anxiety among displaced Ukrainian children in Poland compared to their local counterparts [18]. In turn, Golanska et al. (2021) emphasized the link between chronic stress and compromised enamel integrity, including microdamage and increased dental hypersensitivity [19]. A comprehensive review by Jankovic-Rancovic and Panter-Brick (2024) concluded that war and displacement exert both neuropsychological and somatic effects on children, particularly influencing endocrine mechanisms involved in enamel remineralization [20].

Our results confirm a multifactorial relationship between children's psycho-emotional condition, migratory status, and the structural-functional parameters of dental enamel. War-induced psychological stress appears to be a significant risk factor not only for mental health but also for oral health outcomes in children.

Conclusions

Thus, as a result of the conducted research, it was found that internally displaced children aged 6 to 13 years (the main study group) exhibited significantly higher frequencies of moderate to high levels of reactive anxiety and depressive symptoms, with a marked predominance among girls. Notably, the TER-test scores in this cohort exceeded those observed in the comparison group by a factor of 1.3 ($p < 0.01$), indicating a meaningful contribution of psychoemotional stress to the alteration of enamel's structural and functional resistance.

Prospects for Further Research. Future research aims to identify genetic markers or polymorphisms that underlie individual variability in salivary gland responses to psychoemotional stress.

REFERENCES

1. Kadir A, Battersby A, Spencer N, Hjern A. Children on the move in Europe: a narrative review of the evidence on the health risks, health needs and health policy for asylum seeking, refugee and undocumented children. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):bmjpo-2018-000364. https://doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000364.
2. Tabakcilar D, Yilmaz DO, Seymen F. Hormonal factors affecting teeth development. *Int J Med Invest*. 2020;10(1):328–336. Available from: http://intjmi.com/files/site1/user_files_1e3831/admin-A-10-1-328-656d6d8.pdf.
3. Bandrivsky Y, Bilan V, Bandrivska O, Malko N, Krupei V. Local oral immunity and psycho-emotional state in military personnel with chronic gingivitis. *Rom J Stomatol*. 2024;70(4):388–394. Available from: https://rjs.com.ro/articles/2024.4/RJS_2024_4_Art-15.pdf.
4. Hamid SH. Oral Health-Related Quality of Life and PTSD in war-affected children. *Res Sq* [Preprint]. 2020;9(1):1–12. https://doi.org/10.21203/rs.2.20107/v1.
5. Amargianitakis M, Antoniadou M, Rahiotis C, Varzakas T. Probiotics, prebiotics, synbiotics and dental caries. new perspectives, suggestions, and patient coaching approach for a cavity-free mouth. *Appl Sci*. 2021;11(12):5472. https://doi.org/10.3390/app11125472.

6. Espinoza JL, Harkins DM, Torralba M, Gomez A, Highlander SK, Jones MB, et al. Supragingival Plaque Microbiome Ecology and Functional Potential in the Context of Health and Disease. *mBio*. 2018;9(6):e01631–18. https://doi.org/10.1128/mBio.01631-18.
7. García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(Suppl):25S–34S. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0352.
8. Arheiam A, Alhashani A, Kwidir T, Bosif Y, Ballo L, Tantawi ME. Untreated dental caries among Libyan children during and after the war and in internally displaced person camps. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2023;51(4):636–643. doi:10.1111/cdoe.12886.
9. Bilan VO, Bandrivsky YL, Bambuliak AV, Bandrivska OO. The role of neurogenic mechanisms in the pathogenesis of generalised periodontitis: psychoemotional influences and adaptive responses. *Stomatol Bull*. 2024;129(4):52–60.
10. Griffiths J, Jones V, Leeman L. Oral Health and Mental Illness: Guidelines. British Society for Disability and Oral Health; 2000. Available from: https://www.academia.edu/download/34224202/mental.pdf.
11. Barranca-Enríquez A, Romo-González T. et al. Your health is in your mouth: a comprehensive view. *Front Oral Health*. 2022;3:971223. https://doi.org/10.3389/froh.2022.971223.
12. Protsiuk TL, Yablon OS, Protsiuk LO, Bykovska OA, Herasymova OV, Kapitan TV. Features of clinical manifestations of disease and psychological status of adolescents with bronchial asthma of various levels of control and the influence of risk factors. Wiad Lek. 2019;72(5):795-801. PMID: 31175775.
13. Rivera CL, Bernal G, Rosselló J. The Children's Depression Inventory (CDI) and the Beck Depression Inventory (BDI): Their validity as screening measures for major depression in a group of Puerto Rican adolescents. *Int J Clin Health Psychol*. 2005;5(3):485–498. Available from: https://www.redalyc.org/pdf/337/33705305.pdf.
14. Danyltsiv LO, Rozhko MM. Doslidzhennia strukturno-funktsionalnoi kyslotostiikosti emali postiinykh zubiv u ditei zalezhno vid osoblyvostei vyiavu riznykh rivniv tryvozhnosti [Study of structural and functional acid resistance of permanent tooth enamel in children depending on the characteristics of different levels of anxiety]. *Art Med*. 2022;2(1):62–67 (In Ukrainian). https://doi.org/10.21802/artm.2022.2.22.32.
15. Bilan V, Bandrivsky Y. The state of periodontal tissues in military personnel of the Armed Forces of Ukraine depending on the psycho-emotional state. *East Ukr Med J*. 2024;12(3):615–624. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/635.
16. Bandrivsky Y, Bilan V. Investigation of immunological indicators in the oral fluid of military personnel with chronic generalised periodontitis with consideration of their psycho-emotional state. *Odesa Med J*. 2024;5(190):35–39. https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-5.
17. Ponomarenko M, Kaifie A. Oral health, stress and barriers accessing dental health care among war-affected Ukrainian refugees in Germany. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):804. https://doi.org/10.1186/s12903-023-03513-x.
18. Urbański PK, Schroeder K, Nadolska A, Wilski M. Symptoms of depression and anxiety among Ukrainian children displaced to Poland following the outbreak of the Russo-Ukrainian war: Associations with coping strategies and resilience. *Appl Psychol Health Well Being*. 2024;16(3):851–867. https://doi.org/10.1111/aphw.12510.
19. Golanska P, Saczuk K, Domarecka M, Kuć J, Lukomska-Szymanska M. Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome-Aetiology and Biopsychosocial Modulation. A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):7807. https://doi.org/10.3390/ijerph18157807.
20. Jankovic-Rankovic J, Panter-Brick C. Physiological and genomic signatures of war and displacement: A comprehensive literature review and future directions. *Psychoneuroendocrinology*. 2024;166:107084. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107084.

Дата надходження статті до редакції: 12.06.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування bandrivsky@tdmu.edu.ua

УДК 616.61-002 379 615.074 004.9
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-10

С. О. Борисов[1] https://orcid.org/0000-0002-9872-1839
Ф. І. Костєв[1] https://orcid.org/0000-00016480564X
О. В. Борисов[1] https://orcid.org/0000-0001-6930-3243
С. Г. Коломійчук[2] https://orcid.org/0009-0005-1372-3616
Д. В.Мартинюк[3] https://orcid.org/0009-00021313-9725

ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ БІОМАРКЕРІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

[1] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2] ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна
[3] ІТ-компанія Goodweb, Чорноморськ, Україна

УДК 616.61-002 379 615.074 004.9

С. О. Борисов[1], Ф. І. Костєв[1], О. В. Борисов[1], С. Г. Коломійчук[2], Д. В. Мартинюк[3]

ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ БІОМАРКЕРІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

[1] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2] ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна
[3] ІТ-компанія Goodweb, Чорноморськ, Україна

Вивчено кореляційні залежності між рівнями метилгліоксалю (МГЛ), β-2-мікроглобуліну (маркера глікації білків та пошкодження ниркових канальців) та лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ) у соматично здорових осіб та хворих на гострий пієлонефрит (ГП) за наявності цукрового діабету (ЦД).

Встановлено значуще зростання ЛІІ у хворих на ГП із ЦД, що підтверджує патогенетичну роль ЦД у розвитку запалення. Виявлені достовірні кореляції між МГЛ, β-2-мікроглобуліном та ЛІІ свідчать про можливість їх застосування як біомаркерів для оцінки та прогнозування перебігу патології.

Ключові слова: пієлонефрит, діабет, β-2-мікроглобулін, індекс інтоксикації.

UDC 616.61-002 379 615.074 004.9

S. O. Borisov[1], F. I. Kostyev[1], O. V. Borisov[1], S. G. Kolomiychuk[2], D. V. Martinyuk[3]

EVALUATION OF THE INFORMATIVENESS OF BIOMARKERS FOR PYELONEPHRITIS PROGRESSION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

[1] Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2] State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine
[3] Goodweb IT company, Chornomorsk, Ukraine

The aim of the work is to conduct the analysis and study the correlation between the levels of methylglyoxal, a marker of early protein glycation- β-2-microglobulin – a protein that indicates the presence of damaged renal tubules, and the leukocyte intoxication index in the peripheral blood of somatically healthy people and patients with acute pyelonephritis and type II diabetes mellitus.

The results obtained indicate the presence of a pronounced positive relationship between the indicators of the inflammatory process marker in AP and concomitant diabetes.

Conclusions. A statistically significant increase in the level of MGL and β-2 – microglobulin in blood plasma was established in patients with AP and concomitant diabetes, which indicates the intensification of protein glycation processes in the body and damage to protein ultrastructures in kidney tissues and indicates the important role of concomitant diabetes in the development of functional renal complications in the pathological condition under study. A significant increase in the level of LII in the blood of patients with AP with concomitant diabetes was found, which indicates the pathogenetic role of concomitant diabetes in the development of an unfavorable course of the inflammatory process in the kidneys. The revealed significant correlation coefficient in AP and concomitant diabetes in blood between the levels of MGL and β-2-microglobulin and MGL and the LII index, as well as between the values of β-2-microglobulin and LII, indicates the possibility of using these indicators as biomarkers, in particular β-2-microglobulin and LII, to assess the nature and predict the course of the pathological condition under study.

Keywords: pyelonephritis, diabetes, β-2-microglobulin, intoxication index.

© С. О. Борисов, Ф. І. Костєв, О. В. Борисов та ін., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Вступ

Питання своєчасної інформативної діагностики та лікування інфекційно-запального процесу в нирках у хворих на цукровий діабет (ЦД), незважаючи на сучасні досягнення у вивченні його патогенезу та розробку нових фармакотерапевтичних засобів, на цей час лишаються однією з актуальних проблем і потребують подальших наукових розробок. У наукових працях обговорюються питання щодо особливостей лікувальної стратегії хворих на гострий пієлонефрит (ГП), обґрунтованості застосування маркерів запалення в сироватці крові в неускладнених випадках тощо [1]. Особлива увага приділяється необхідності урахування наявності певних супутніх захворювань, зокрема ЦД 2-го типу, що може суттєво ускладнювати перебіг ГП та сприяти розвитку незворотних змін в ультраструктурах нирки [2]. Продовжується вивчення патогенетичної ролі кінцевих продуктів глікації, зокрема метилгліоксалю, у розвитку окремих захворювань нирок із супутнім ЦД [3–5].

У дослідженнях на щурах із метою виявлення ранніх маркерів було проведено моделювання пієлонефриту з використанням уропатогенної кишкової палички. У сироватці крові спостерігалися зміни рівнів кластерину, білка, що зв'язує жирні кислоти (L-FABP), та співвідношення кластерин / креатинін, а в сечі – значні зміни рівня ліпокаліну (NGAL), L-FABP, молекули пошкодження нирок (KIM-1), цистатину С, співвідношення KIM-1 / креатинін, цистатину С / креатинін та L-FABP / креатинін. Авторами зроблено висновок про доцільність урахування біомаркерів у ранній діагностиці пієлонефриту [6].

У хворих на ГП встановлено, що одночасно із загально відомими лабораторними ознаками (зміни ШОЕ, рівень лейкоцитозу та ін.) виявляється порушення показника середнього об'єму тромбоцитів, що може бути маркером запалення в разі ГП [7].

У клінічних дослідженнях під час обстеження пацієнтів із гострим пієлонефритом авторами відзначена прогностична цінність рівня білкового маркера септичних змін – пресепсину в сечі за допомогою статистичного ROC-аналізу. Встановлено, що показник рівня пресепсину в сечі можна використовувати в диференційній діагностиці ГП [7].

Було запропоновано номограму для діагностики ГП та рекомендовано до практичного використання в клінічних умовах, що містила дані під час лихоманки, рівень С-реактивного білка та прокальцитоніну в сироватці крові, а також додаткові дані сонографії нирок і сечового міхура [8].

Багатофакторний аналіз підтвердив, що рівні С-реактивного білка та нейтрофільного індексу належать до предикторів ГП [9].

Встановлено, що визначення вмісту в сечі низькомолекулярного білка α-1-мікроглобуліну є ефективним методом для раннього виявлення пошкоджень канальців у хворих на пієлонефрит [10].

Стосовно змін стану про- та антиоксидантної системи за наявності гострого пієлонефриту наведені дані про зростання рівня показників оксидативного стресу на тлі зниження показників антиоксидантної системи, що є характерним для ГП та свідчить про хронізацію запального процесу [11].

У наших попередніх експериментальних дослідженнях на щурах вивчено рівень та кореляційну залежність між такими показниками, як рівні простагландину E_2, лейкотрієну B_4, фрагментованої ДНК (фДНК), β-2-мікроглобуліну, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), кліренс креатиніну, активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази [7; 11–18]. Було показано, що зазначені показники мають достовірно значущий позитивний рівень кореляційної залежності між собою та відіграють патогенетичну роль у перебігу ГП, особливо в разі ЦД. Доведено, що запропонована математична модель із логістичною регресією дає можливість прогнозувати характер розвитку патологічного процесу, а також оцінювати ефективність фармакокорекції.

У клінічних дослідженнях хворих на ГП та ЦД ІІ типу нами була досліджена як біомаркери значна кількість гематологічних та біохімічних показників – МГЛ, прозапальні ейкозаноїди, β-2-мікроглобулін, індекс інтоксикації, нефроспецифічні показники тощо [11; 16; 18].

Наш вибір обумовлено високим рівнем доведеності патогенетичної ролі зазначених показників у розвитку ГП за наявності ЦД, що було представлено в попередніх доклінічних дослідженнях.

Мета роботи – провести статистичний аналіз та вивчити кореляційну залежність між рівнями метилгліоксалю, маркера раннього гліколізу білків – β-2-мікроглобуліну, що свідчить про наявність пошкоджених ниркових канальців, та лейкоцитарним індексом інтоксикації в периферичній крові соматично здорових людей та хворих на гострий пієлонефрит та цукровий діабет ІІ типу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 29 соматично здорових людей, 35 пацієнтів, хворих на гострий пієлонефрит (ГП), та 134 пацієнти з ГП та цукровим діабетом ІІ типу (ЦД).

Для проведення подальших досліджень із метою прогнозування характеру перебігу ГП у хворих на ЦД 2-го типу ми обстежили 169 пацієнтів і вивчили три показники – рівень метилгліоксалю, вміст β-2-мікроглобуліну в крові та величину лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), які виявилися найінформативнішими в оцінці перебігу патології та є експериментально обґрунтованими.

У плазмі крові визначали вміст β-2-мікроглобуліну та метилгліоксалю. У периферичній крові визначали гематологічні показники та розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ).

Проведено оцінку кореляційної залежності між рівнем метилгліоксалю (МГЛ) – маркером ранньої глікації білків, β-2-мікроглобуліном – білком, що свідчить про наявність пошкоджень ниркових канальців, та лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ) у периферичній крові пацієнтів.

Нами доведено, що МГЛ є визнаним маркером ранньої глікації білків, особливо в гіперглікемічному стані [4; 14], а β-2-мікроглобулін та ЛІІ – гематологічні показники, які є інформативними біомаркерами

наявності пошкодження ниркових канальців та активності інфекційно-запального процесу в організмі [11; 13; 15; 16].

Дослідження проведено згідно з протоколом засідання Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету № 118А від 9 червня 2017 р., отримано письмову згоду пацієнтів на обробку їх персональних даних.

Проведено кореляційний аналіз отриманих даних, вірогідність відмінностей – на рівні $p < 0,05$ за Пірсоном.

Отримані дані статистично обробляли за допомогою статистичного програмного забезпечення JASP [17] з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами встановлено, що у хворих на ГП рівень метилгліоксалю в плазмі крові статистично значуще підвищився на 32,2% порівняно з контролем (табл. 1). У хворих на ГП із ЦД відзначено зростання рівня метилгліоксалю в плазмі крові на 98,7% порівняно з контролем та на 50,3% – порівняно з даними групи хворих на ГП.

Оцінюючи рівень β-2-мікроглобуліну в плазмі крові у хворих на ГП, встановили підвищення на 115,5%, тоді як у хворих на ГП із ЦД рівень цього показника зростав на 191,5% порівняно з контролем. У хворих на ГП із ЦД рівень β-2-мікроглобуліну в плазмі крові був підвищений статистично на 35,3% порівняно з хворими на ГП.

Стосовно лейкоцитарного індексу інтоксикації встановлено зростання рівня цього показника на 124,5% у крові хворих на ГП та на 216,3% у хворих на ГП із ЦД порівняно з контролем. При цьому у хворих на ГП та ЦД встановлено статистичне підвищення рівня ЛІІ в крові на 40,9% порівняно з хворими на ГП.

Згідно з нашими даними рівень ЛІІ в крові хворих на ГП, а також у разі ГП та ЦД вказує на середній ступінь інтоксикації [14], тоді як за наявності ГП та ЦД значення ЛІІ були статистично вищі, що свідчить про зростання ендогенної інтоксикації та активності запального процесу в нирках порівняно із хворими на ГП (табл. 2).

Виявлені метаболічні порушення в крові хворих на ГП, особливо в разі ГП та ЦД, а саме зростання рівня метилгліоксалю та β-2-мікроглобуліну як біомаркерів патологічного стану, свідчать про патогенетичну роль ЦД в розвитку ультраструктурних та функціональних змін та ускладнень у нирковій тканині. Таким чином, зменшення рівнів МГЛ, β-2-МГ та ЛІІ в крові хворих на ГП та ЦД свідчить про відновлення функціонального стану нирок і зниження активності запального процесу в досліджуваному патологічному стані.

Лейкоцитарний індекс обчислювали, використовуючи математичну формулу:

Модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), за В. К. Островським (ЛІІ), – співвідношення нейтрофілів (мієлоцити, метамієлоцити, юні, палочкоядерні, сегментоядерні) до лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів (Островський, 1983, 2006):

$$ЛІІ = (с + п + ю + мц) / (лімф + мон + еоз),$$

де с – сегментоядерні нейтрофіли, п – паличкоядерні нейтрофіли, ю – юні, мц – мієлоцити, лімф – лімфоцити, мон – моноцити, еоз – еозинофіли [18].

Під час проведення аналізу лейкоцитарної формули пацієнтів із гострим пієлонефритом (ГП) було відмічено достовірне зменшення кількості еозинофілів на 79,5% порівняно з групою контролю, тоді як в осіб з ГП за наявності ЦД їх вміст становив 1,20%. Характерним було достовірне збільшення у 3,2 і 3,4 раза кількості паличкоядерних нейтрофілів порівняно з групою контролю (зсув лейкоцитарної формули вліво, у бік незрілих форм). Такі зміни притаманні гострому запальному процесу. Кількість зрілих сегментоядерних нейтрофілів значно збільшилась – на 11,9% у групі ГП + ЦД. Це свідчить про зростання активності клітинної ланки імунітету. Відсоток лімфоцитів суттєво зменшився: на 24,2% у пацієнтів групи ГП та на 36,3% у групі ГП та ЦД. Незважаючи на те що рівні досліджених показників перебували в межах референтних значень, такі зміни свідчать про активність реакцій гуморального імунітету. Присутність плазматичних клітин у зразках крові окремих пацієнтів групи ГП із ЦД може свідчити про наявність тенденції до хронізації запалення. Розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) дає можливість визначити вираженість активності запального процесу та ступінь ендогенної інтоксикації. За отриманими даними лише в пацієнтів контрольної групи ЛІІ перебував у межах референтного рівня, тоді як у пацієнтів з ГП та ГП, поєднаним із ЦД, достовірно збільшився: у 2,3 та 3,2 раза відповідно. Значно більша

Таблиця 1

Вміст метилгліоксалю та β-2-мікроглобуліну в плазмі крові хворих із ГП із ЦД II типу

Досліджувані показники	Статистичні показники	Контроль (n = 29)	Хворі на ГП (n = 35)	Хворі на ГП із ЦД II типу (n = 134)
Метилгліоксаль (нмоль/л)	M ± m	72,34 ± 3,79	95,61 ± 5,32	143,74 ± 7,25
	p	–	< 0,001	< 0,001
	%	100,0	132,2	198,7
	p_1	–	–	< 0,001
	$\%_1$	–	100,0	150,3
β-2-мікроглобулін (мг/л)	M ± m	1,42 ± 0,07	3,06 ± 0,23	4,14 ± 0,25
	p	–	< 0,001	< 0,001
	%	100,0	215,5	291,5
	p_1	–	–	< 0,001
	$\%_1$	-	100,0	135,3

Примітки: p – рівень вірогідності різниці даних щодо норми; p_1 – рівень вірогідності різниці даних щодо групи ГП.

Таблиця 2

Відсотковий вміст різних видів лейкоцитів у крові пацієнтів з гострим пієлонефритом за наявності цукрового діабету

Види лейкоцитів	Показники	Групи пацієнтів		
		Контроль (n = 29)	ГП (n = 35)	ГП + ЦД (n = 134)
Еозинофіли	M ± m	0,83 ± 0,09	0,17 ± 0,06*	0,01 ± 0,01*
	SD	0,468	0,355	0,086
	%	100	20,5	1,20
Паличкоядерні нейтрофіли	M ± m	1,97 ± 0,31	6,37 ± 0,42*	6,78 ± 0,16*
	SD	1,657	2,462	1,808
	%	100	323,4	344,2
Сегментоядерні нейтрофіли	M ± m	60,55 ±1,09	64,46 ± 0,72*	67,75 ± 0,27*†
	SD	5,883	4,280	3,113
	%	100	106,5	111,9
Лімфоцити	M ± m	31,38 ± 0,94	23,80 ± 0,71*	20,02 ± 0,20*†
	SD	5,081	4,20	2,344
	%	100	75,8	63,7
Моноцити	M ± m	5,66 ± 0,28	5,49 ± 0,29	5,47 ± 0,15
	SD	1,495	1,716	1,780
	%	100	96,9	96,6
Плазматичні клітини	M ± m	0	0	0,06 ± 0,02
	SD			0,268
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	M ± m	0,98 ± 0,04	2,21 ± 0,07*	3,11 ± 0,06*†
	SD	0,220	0,414	0,640
	%	100	225,5	317,3

Примітки: * – рівень вірогідності різниці даних щодо контролю, $p < 0,05$, † – рівень вірогідності різниці даних щодо групи ГП, SD (standard deviation) – стандартне відхилення.

ступінь ендогенної інтоксикації у групи ГП із ЦД обумовлена вираженими мікроциркуляторними порушеннями, що обумовлюють несприятливий перебіг ГП, ускладненого ЦД, і розвиток незворотних морфофункціональних змін у нирках.

Під час обстеження хворих на ГП та ГП із ЦД нами отримані дані, які узгоджуються з результатами попередніх доклінічних досліджень.

Результати кореляційного аналізу між рівнями МГЛ, β-2-мікроглобуліну та ЛІІ в периферичній крові здорових людей і хворих на ГП із ЦД представлені в таблиці 3.

Під час обстеження соматично здорових осіб нами встановлено, що коефіцієнт кореляції становив: МГЛ / β-2-мікроглобулін – R = 0,53, МГЛ / ЛІІ – R = 0,52 та β-2-мікроглобулін / ЛІІ – R = 0,56.

У пацієнтів з ГП коефіцієнт кореляції достовірно підвищився в периферичній крові між МГЛ та β-2-мікроглобуліном до R = 0,65, між МГЛ та ЛІІ до R = 0,62 та між β-2-мікроглобуліном та ЛІІ до R = 0,76.

Нами доведено, що у пацієнтів з ГП, ускладненим ЦД, коефіцієнт кореляції зростав порівняно з групою хворих на ГП: між МГЛ та β-2-мікроглобуліном до R = 0,83, між МГЛ та ЛІІ до R = 0,78 та між β-2-мікроглобуліном та ЛІІ до R = 0,82.

Доведено, що взаємозв'язок між показниками, якщо враховувати коефіцієнт кореляції, може бути «слабким» (0,01–0,29), «середньої сили» (0,30–0,69) та «сильним» (0,70–0,99), згідно з проведеними нами розрахунками з виявлених кореляційних залежностей у табл. 3 наведено «середньої сили» та «сильні» кореляційні зв'язки.

Отримані дані свідчать про те, що МГЛ є найважливішим глікаційним реагентом, активність якого призводить до порушення функції білкових структур нирки за умов ГП із ЦД, а також є високоінформативним біомаркером щодо характеру перебігу запального процесу в нирках за умов гіперглікемічного стану. Одночасно нами доведена висока інформативність визначення рівня β-2-мікроглобуліну та значень ЛІІ у встановленні ступеня тяжкості патологічних змін у нирковій паренхімі та в прогнозі перебігу досліджуваного патологічного стану.

Представлені дані свідчать про те, що патологічні процеси (неферментативна глікація, пошкодження білкових структур ниркової паренхіми, активний запальний процес), які відбуваються в разі ГП та ЦД, інтегративно мають беззаперечне патогенетичне значення, а досліджені показники є потенційними високоінформативними біомаркерами аналізу прогресування ГП.

З огляду на отримані дані доведено патогенетичне та практичне значення підвищеного вмісту найбільш раннього ефектора деградації білкових ультраструктур нирки й утворення пошкоджених ліпідів – МГЛ, що ініціює запуск прозапальних факторів, запальних та профібротичних змін у разі ГП на тлі ЦД II типу. Одночасно МГЛ є високоінформативним біомаркером щодо прогресування запального процесу в нирках у разі цукрового діабету II типу.

Таблиця 3

Кореляційна залежність між рівнями МГЛ, β-2-мікроглобуліну та ЛІІ в периферичній крові здорових людей і хворих на ГП із ЦД II типу

Пари кореляційних зв'язків	Контроль		ГП		ГП+ЦД	
	R	p	R	p	R	p
МГЛ / β-2-мікроглобулін	0,53	< 0,05	0,65	< 0,05	0,83	< 0,05
МГЛ / ЛІІ	0,52	< 0,05	0,62	< 0,05	0,78	< 0,05
β-2-мікроглобулін / ЛІІ	0,56	< 0,05	0,76	< 0,05	0,82	< 0,05

Примітка: R – коефіцієнт кореляції; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку.

Встановлена прогностична цінність визначення ключового маркера ініціальних порушень функції канальцевого апарата нирки та несприятливого перебігу ГП і його трансформації у персистуючу форму β-2-мікроглобуліну, а також його діагностична значимість у виявленні субклінічних порушень функціональної здатності нирок у досліджуваному патологічному стані.

Визначена висока інформативність ЛІІ – гематологічного показника, що є прозапальним маркером, а також маркером ендогенної інтоксикації та токсико-алергічної дії, який дає змогу проводити моніторинг перебігу запального процесу в нирках за наявності ЦД.

Виявлені в цьому досліджені «середньої сили» та «сильний» позитивні взаємозв'язки між дослідженими показниками (МГЛ, β-2-мікроглобулін, ЛІІ) свідчать про їх суттєву патогенетичну роль і прогностичну значимість у хворих на ГП із ЦД II типу.

Запропонований метод діагностики порушень ниркового гомеостазу в пацієнтів із ГП на тлі ЦД 2-го типу може стати основою для створення організаційно-концептуальної моделі надання високоспеціалізованої лікувально-діагностичної допомоги. Це матиме позитивний вплив на оцінку прогресування захворювання, соціальну реабілітацію та підвищення якості життя пацієнтів.

Висновки

1. Встановлено та статистично обґрунтовано зростання рівня метилгліоксалю в плазмі крові у хворих на гострий пієлонефрит на 32,2%, а у хворих на гострий пієлонефрит та цукровий діабет – на 98,7% порівняно з контролем, що свідчить про інтенсифікацію процесів глікації білків в організмі та негативний вплив на білкову структурну матрицю в тканинах нирок.

2. У хворих на гострий пієлонефрит у плазмі крові виявлено підвищення вмісту β-2-мікроглобуліну на 115,5%, тоді як у хворих із ГП та ЦД – на 191,5% порівняно з контролем (p < 0,001), що вказує на розвиток активного запального процесу в тканинах нирок і пошкодження їх ультраструктури та свідчить про важливу роль цукрового діабету в розвитку функціональних ниркових ускладнень.

3. Встановлено зростання рівня ЛІІ в крові хворих із гострим пієлонефритом на 124,5% та на 216,3% у хворих із гострим пієлонефритом та цукровим діабетом порівняно з контролем. Підвищення його рівня на 40,9% свідчить про патогенетичну роль цукрового діабету в розвитку несприятливого перебігу запального процесу в нирках за наявності гострого пієлонефриту.

4. Доведено, що коефіцієнт кореляції у хворих на гострий пієлонефрит у периферичній крові між рівнями МГЛ та β-2-мікроглобуліну (R = 0,65), між вмістом МГЛ та показником ЛІІ (R = 0,62), а також між значеннями β-2-мікроглобулін та ЛІІ (R = 0,76) свідчить про доцільність застосування цих показників як біомаркерів, зокрема β-2-мікроглобуліну та ЛІІ, для оцінки характеру перебігу запального процесу в разі гострого пієлонефриту.

5. Встановлений рівень кореляції в периферичній крові у хворих на гострий пієлонефрит та цукровий діабет між рівнями МГЛ та β-2-мікроглобуліном (R = 0,83), між показниками МГЛ та ЛІІ (R = 0,78) та між вмістом β-2-мікроглобуліну та рівнем ЛІІ (R = 0,82) свідчить про доцільність їх використання як біомаркерів для аналізу характеру перебігу гострого пієлонефриту на тлі цукрового діабету.

REFERENCES

1. Herness J, Buttolph A, Hammer NC. Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020;102(3):173–180. PMID: 32735433.
2. Nabi T, Rafiq N, Rahman MHU, Rasool S, Wani NUD. Comparative study of emphysematous pyelonephritis and pyelonephritis in type 2 diabetes: a single-centre experience. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1273–1282. https://doi.org/10.1007/s40200-020-00640-y.
3. Gutierrez-Mariscal FM, Podadera-Herreros A, Alcalá-Diaz JF, et al. Reduction of circulating methylglyoxal levels by a Mediterranean diet is associated with preserved kidney function in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease: From the CORDIOPREV randomized controlled trial. *Diabetes Metab*. 2024;50(1):101503. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101503.
4. Lai SWT, Hernandez-Castillo C, Gonzalez EJL, et al. Methylglyoxal Adducts Are Prognostic Biomarkers for Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2024;73(4):611–617. https://doi.org/10.2337/db23-0277.
5. Canlar-Akar D, Kiral F. Evaluation of renal damage biomarkers in an experimental Pyelonephritis model induced by uropathogenic Escherichia coli. *Rev Cient FCV-LUZ*. 2025;35(2):7. https://doi.org/10.52973/rcfcv-e35606.
6. Yamashita R, Izumi Y, Nakada K, et al. Utility of urinary presepsin in the diagnosis of pyelonephritis: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2023;23:365. https://doi.org/10.1186/s12879-023-08353-2

7. Cheung CL, Lam KS, Cheung BM. Serum β-2 microglobulin predicts mortality in people with diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):1–7. https://doi.org/10.1530/EJE-13-0003.
8. Zahoruyko RR. Leykotsytarnyy indeks intoksykatsiyi pry zapalnykh protsesakh verkhnikh sechovyvidnykh shlyakhiv [Leukocyte intoxication index in inflammatory processes of the upper urinary tract]. *Zdorov'ya Cholovika*. 2016;(3):156–159 (In Ukrainian). https://health-man.com.ua/2412-5547/article/view/104799/99893.
9. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin as a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:73. https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00073.
10. Borysov SO, Kolosov OM, Borysov OV, Kostyev FI. Doslidzhennya vmistu beta-2-mikrohlobulinu v plazmi krovi ta sechi pry hostromu piyelonefryti ta suputnomu tsukrovomu diabeti v eksperymenti za umov medykamentoznoho vplyvu [Study of beta-2-microglobulin content in blood plasma and urine in acute pyelonephritis and concomitant diabetes mellitus in an experiment under the conditions of medical influence]. *Urolohiya*. 2020;24(1):20–25 (In Ukrainian). https://doi.org/10.26641/2307-5279.24.1.2020.199492.
11. Borisov SO, Kostyev FI, Borisov OV, Kolomiichuk SG, Martyniuk DV. Monitoring the course of acute pyelonephritis complicated by diabetes mellitus in the experiment. *Zdorov'ya Cholovika*. 2024;(4):5–11 (In Ukrainian). https://doi.org/10.30841/2786-7323.4.2024.322109.
12. Borysov SO, Kostyev FI, Yakymenko OO, et al. Monitoring of cytotoxin – methylglyoxal as a marker of the pathogenesis of acute pyelonephritis in diabetes mellitus. *Odesa Med J*. 2025;(1):9–13 (In Ukrainian). https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-1.
13. Burlaka IA, Mityuryayeva IO, Ipatii NS, Smochko MYu, Kovalchuk IV. Dynamics of clinical, biochemical and therapeutic indicators in the course of diabetic nephropathy in a child: case report. *Clin Prev Med*. 2024;7:83–88. https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.10.
14. Vikhrova IO, Loboda AM, Zmyslia IF. Significance of urinary Aminopeptidase N and Dipeptidyl peptidase iv in early diagnosis of kidney damage in children with type 1 diabetes mellitus in North-Eastern region of Ukraine. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):808–817. https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):808-817.
15. Borysov SO, Kostyev FI, Borysov OV, et al. Monitorynh korelyatsiynoyi zalezhnosti diahnostychnykh markeriv hostroho piyelonefrytu ta tsukrovoho diabetu v umovakh eksperymentu [Monitoring the correlation of diagnostic markers of acute pyelonephritis and diabetes mellitus under experimental conditions]. *Zdorov'ya Cholovika*. 2025;(2):28-33. (In Ukrainian). https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2025.337327.
16. Wagenmakers E, Kucharský Š, van Doorn J, van den Bergh D. Accessible and Sustainable Statistics with JASP. *OSF Preprints*. 2023. https://doi.org/10.31234/osf.io/ud2vjю
17. Wang Y, Liu X, Xiao Z. Diagnostic accuracy of neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1564170. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1564170.
18. Horovyi VI, Holovenko VP, Kobzyn OL. Osoblyvosti likuvannia khvorykh iz hniinym piielonefrytom, uskladnenym septychnym shokom [Features of the treatment of patients with purulent pyelonephritis complicated by septic shock]. *Urolohiya*. 2010;(14):84–85 (In Ukrainian).

Дата надходження статті до редакції: 08.12.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування borisov-urol@ukr.net

UDC 616-001.45:616-089.5-0.31.83:616-071.4
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-11

D. O. Tymchyshyn[1, 2] https://orcid.org/0000-0001-8407-8849
O. O. Budniuk[1] https://orcid.org/0000-0002-0477-5036

THE IMPACT OF REGIONAL ANALGESIA ON PAIN INTENSITY AND CORTISOLEMIA LEVELS IN WOUNDED PATIENTS WITH COMBAT TRAUMA OF THE EXTREMITIES

[1] Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2] Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Odesa, Ukraine

UDC 616-001.45:616-089.5-0.31.83:616-071.4

D. O. Tymchyshyn[1, 2], O. O. Budniuk[1]

THE IMPACT OF REGIONAL ANALGESIA ON PAIN INTENSITY AND CORTISOLEMIA LEVELS IN WOUNDED PATIENTS WITH COMBAT TRAUMA OF THE EXTREMITIES

[1] *Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*
[2] *Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Odesa, Ukraine*

Introduction. There is uncertainty of evidence regarding the effectiveness and safety of regional analgesic blocks during emergency care for wounded patients with combat trauma of the extremities at Role 2 medical treatment facilities and during interhospital transportation.

Objective. To optimize perioperative analgesia regimens for wounded patients with combat trauma of the extremities at Role 2 medical treatment facilities and during interhospital transportation based on a comparative assessment of the impact of regional or systemic analgesia on pain intensity and cortisolemia levels over time.

Materials and Methods. A prospective study included 100 patients with isolated combat trauma of one extremity. Patients were divided into two groups: Group 1 (n = 50) received systemic analgesia only, while Group 2 (n = 50) received ultrasound-guided regional anesthesia. Pain intensity was assessed over time using a Visual Analog Scale (VAS), additionally the level of cortisol in plasma was also measured. Study parameters were registered in four stages: 1st stage – at the time of admission to the Role 2 medical treatment facilities; 2nd stage – at the completion of surgical intervention; 3rd stage – at the beginning of interhospital transportation; 4th stage – at the completion of interhospital transportation.

Results. Between the 1st and 2nd stages, both groups demonstrated significant changes in VAS and Cortisol levels ($p < 0.05$, respectively). At the 2nd stage, a significant intergroup difference was observed for VAS 2 ($p < 0.05$), whereas Cortisol 2 levels did not differ significantly between groups ($p = 0.17$). Between the 2nd and 3rd stages, Group 1 showed significant changes in both VAS and Cortisol values ($p < 0.05$ respectively), while in Group 2 no significant change in VAS was observed ($p = 0.11$), despite a significant change in Cortisol levels ($p < 0.05$). At the 3rd stage, intergroup differences remained significant for VAS 3 ($p < 0.05$), with no significant difference in Cortisol 3 levels ($p = 0.41$). Between the 3rd and 4th stages, significant changes in VAS and Cortisol were observed only in Group 1 ($p > 0.05$ respectively), whereas no significant changes were detected in Group 2 ($p = 0.07$ and $p = 0.38$ respectively). At the 4th stage, significant intergroup differences were found for both VAS 4 and Cortisol 4 ($p < 0.05$ respectively).

Conclusions. The study results confirm that optimizing perioperative analgesia regimens at Role 2 medical treatment facilities and during interhospital transportation allows for minimizing systemic stress response manifestations, significantly improving treatment outcomes for wounded patients, and remains a priority task of modern military medicine.

Keywords: combat trauma, gunshot wound, gunshot injury, regional anesthesia, pain.

УДК 616-001.45:616-089.5-031.83:616-071.4

Д. О. Тимчишин[1, 2], О. О. Буднюк[1]

ВПЛИВ РЕГІОНАРНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ БОЛЮ ТА РІВЕНЬ КОРТИЗОЛЕМІЇ У ПОРАНЕНИХ З БОЙОВОЮ ТРАВМОЮ КІНЦІВОК

[1] *Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*
[2] *Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна*

У статті представлено результати проспективного дослідження з визначення ефективності регіонарних аналгетичних блокад під час надання невідкладної допомоги пораненим із бойовою травмою кінцівок в умовах шпиталів Role 2 та під час міжгоспітального транспортування. До дослідження включено 100 поранених із бойовою травмою однієї кінцівки, яких розділено на дві групи: група 1 (n = 50) отримувала лише системну аналгезію, тоді як група 2 (n = 50) – регіонарну анестезію, що проводилася під ультразвуковим контролем. У динаміці фіксувалась інтенсивність болю та визначався рівень плазмового кортизолу. Результати дослідження підтверджують, що оптимізація схем періопераційного знеболювання в умовах шпиталів Role 2 та під час міжгоспітального транспортування дає можливість мінімізувати прояви системної стрес-відповіді, значно покращити результати лікування поранених та є пріоритетним завданням сучасної військової медицини.

Ключові слова: бойова травма, вогнепальне поранення, вогнепальна травма, регіонарне знеболення, біль.

© D. O. Tymchyshyn, O. O. Budniuk, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction

The full-scale war on the territory of Ukraine has revealed a number of problematic issues regarding treatment and evacuation measures for the wounded with combat trauma of the extremities [1]. Many questions exist regarding the organization of emergency anesthesiological care and pain management for the wounded in Role 2 hospitals, as well as during subsequent interhospital transportation. It is known that the provision of emergency care is characterized by the probability of mass casualties arriving simultaneously, since sanitary losses are distributed unevenly both geographically and in terms of the time of their occurrence [2].

Effective pain management and continuous monitoring of analgesic efficacy across all stages of medical evacuation are critical to preventing the chronicity of pain in wounded patients [3]. According to Kuchyn YuL et al. (2023), studying the specifics of pain in the wounded requires in-depth research, as the subjective sensations and emotional experiences a person feels during a wound in combat conditions have their own unique characteristics [4]. Today, numerous publications indicate that determining the concentration of cortisol, as an integral "stress hormone" over time, is a criterion for assessing the adequacy of anesthesia and analgesia [5; 6]. Despite the extensive study of the effect of anesthesia on stress markers in elective surgery, data on the changes in cortisolemia in urgent patients remain limited, where the plasma cortisol level is mostly analyzed as an indicator of inflammation and a predictor of complications. In the study by Bisschop PH et al. (2011) involving 143 patients who were admitted urgently due to hip fracture, an increase in the level of cortisolemia was detected in patients with concomitant cognitive deficit [7]. At the same time, Mohammed HSE et al. (2022) evaluated plasma cortisol in 90 patients with acute pancreatitis, and it was established that high starting indicators of cortisolemia are a prognostic marker of mortality reduction [8]. The number of works dedicated to the changes of stress markers for evaluating anesthesia and analgesia regimens in combat trauma remains insignificant. In particular, Frank M et al. (2025) analyzed the changes of cortisolemia in 32 wounded patients with combat trauma of the extremities during elective repeated surgical debridement of gunshot wounds, noting more stable indicators under conditions of a combination of regional anesthesia with sedation [9].

The implementation of regional analgesic blocks as part of multimodal pain therapy during medical evacuation, effectively reduces the intensity of acute pain, significantly lowering the risk of pain chronification while ensuring better long-term treatment outcomes and improved quality of life for the wounded [10]. In the study by Laitselart P et al. (2025), it is noted that the earliest possible implementation of regional analgesia for the wounded with combat trauma provides stable analgesia without impairment of consciousness and significant fluctuations in vital function parameters [11]. In the publication by Carness JM et al. (2017), the effectiveness of regional analgesia was analyzed during the medical evacuation of 84 wounded patients with combat trauma of the lower extremities. A significant reduction in opioid use was recorded in patients who underwent regional analgesic blocks [12]. To minimize the risk of complications of regional blocks, the use of ultrasound guidance is recommended, which changes the principles and approaches of modern regional anesthesia. However, uncertainty exists regarding the effectiveness and safety of regional analgesic blocks during the provision of emergency care to the wounded with combat trauma. It is believed that regional blocks are technically more complex manipulations, and their performance requires special knowledge and experience from the anesthesiologist [13]. In the publication of Moshkivskyi VM et al. (2023), it is indicated that in 46 wounded patients with combat trauma of the upper extremity, during treatment at the Role 2 level, the share of regional methods of analgesia was only 8%. It is noted that the time required to perform infiltration of nerves and plexuses with a local anesthetic solution and the onset time of anesthesia are sometimes not expedient in the event of a mass influx of wounded.

The scarcity of data in the medical literature regarding the study of the effectiveness of regional analgesia, including through the determination of stress marker dynamics, in wounded patients with combat trauma of the extremities during the provision of emergency care and during interhospital transportation, determined the relevance of this study.

Objective. To optimize perioperative analgesia regimens for wounded patients with combat trauma of the extremities at Role 2 medical treatment facilities and during interhospital transportation based on a comparative assessment of the impact of regional or systemic analgesia on pain intensity and cortisolemia levels over time.

Materials and Methods

This study was prospective in design. The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of Odesa National Medical University (Protocol No. 18 dated December 6, 2023). Written informed consent was obtained from all patients prior to their participation in the study.

The study included 100 wounded patients with combat trauma of the extremities who received emergency medical care during 2024–2025 at Role 2 medical treatment facilities (Kherson and Snihurivka, Mykolaiv region), followed by evacuation to higher levels of medical care (Mykolaiv and Odesa). Patients were allocated into two groups: the systemic analgesia group (Group 1, n = 50) and the regional analgesia group (Group 2, n = 50). All patients in the study groups were male. The study groups did not differ statistically in age (38.5 ± 9.4 years and 37.2 ± 9.3 years, respectively; p = 0.49), body mass index (BMI) (Me = 23.1 kg/m² (21.5; 26.6) and 24.1 kg/m² (22.1; 27.0), respectively; p = 0.36), or hemoglobin level (Me = 129.5 g/L (119; 137) and 133 g/L (122; 141), respectively; p = 0.22).

Pain intensity was evaluated over time using a visual analog scale (VAS, points), while the stress response marker level was evaluated by the concentration of cortisol in plasma (cortisol, nmol/l). Study parameters were recorded at four stages: 1) upon admission to the Role 2 medical treatment facilities; 2) after completion of surgery; 3) at the beginning of medical evacuation; 4) after completion of interhospital transportation.

Inclusion criteria were age over 18 years and the presence of a gunshot injury to an upper or lower extremity. Exclusion criteria were refusal to participate, critical patient condition, and a history of allergy to medications used in the study. Each group included 25 patients with combat trauma of upper extremity and 25 patients with combat trauma of lower extremity. In Group 1, surgical procedures were performed under intravenous anesthesia with either mechanical ventilation or preserved spontaneous breathing. In Group 2, combined anesthesia was administered (intravenous anesthesia and regional nerve blocks). A VF13-5 ultrasound transducer (4.1–12.1 MHz) connected to a SIEMENS ACUSON P500 ultrasound scanner (Germany) was used. A 0.5% bupivacaine solution was administered perineurally as the local anesthetic.

Regional analgesic blocks were performed immediately upon admission after assessment of injury severity and determination of the need for urgent surgical treatment using the Battlefield Advanced Trauma Life Support (BATLS) scale, which includes evaluation of three parameters: level of consciousness according to the Glasgow Coma Scale, systolic arterial blood pressure, and respiratory rate [15]. Each parameter was scored from 0 to 4 points. For the Glasgow Coma Scale, scores of 3, 4–5, 6–8, 9–12, and 13–15 corresponded to 0, 1, 2, 3, and 4 BATLS points, respectively. For systolic arterial blood pressure, values of 0, < 50, 50–75, 76–90, and > 90 mmHg corresponded to 0, 1, 2, 3, and 4 points, respectively. For respiratory rate, values of 0, < 5, 5–9, > 30, and 10–30 breaths per minute corresponded to 0, 1, 2, 3, and 4 points, respectively.

Based on the total score obtained, patient status was classified as follows: 0 points – deceased casualty; 1–3 points – moribund casualty; 4–10 points – casualty requiring immediate treatment; 11 points – casualty requiring immediate treatment, although a delay is possible; 12 points – delay of immediate treatment is acceptable. In cases where injury severity was assessed as 11–12 points according to the BATLS scale, regional analgesia was performed as the first intervention in the resuscitation area before any other medical procedures.

The algorithm and sequence of actions in the case of emergency regional anesthesia are shown in Figure 1.

To determine cortisol levels, venous blood samples were collected followed by serum separation using centrifugation. Cortisol concentration was measured by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at the Educational and Research Laboratory of Molecular Pathology of Odesa National Medical University. Reference values ranged from 140 to 600 nmol/L.

Statistical analysis was performed using Statistica 12.6 software. Normality of data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Data with a normal distribution are presented as mean ± standard deviation (M ± σ) and were compared using Student's t-test. In cases where the null hypothesis of normal distribution was rejected, data are presented as median (Me) and the 25th and 75th percentiles (*Q25; Q75*), and comparisons were performed using

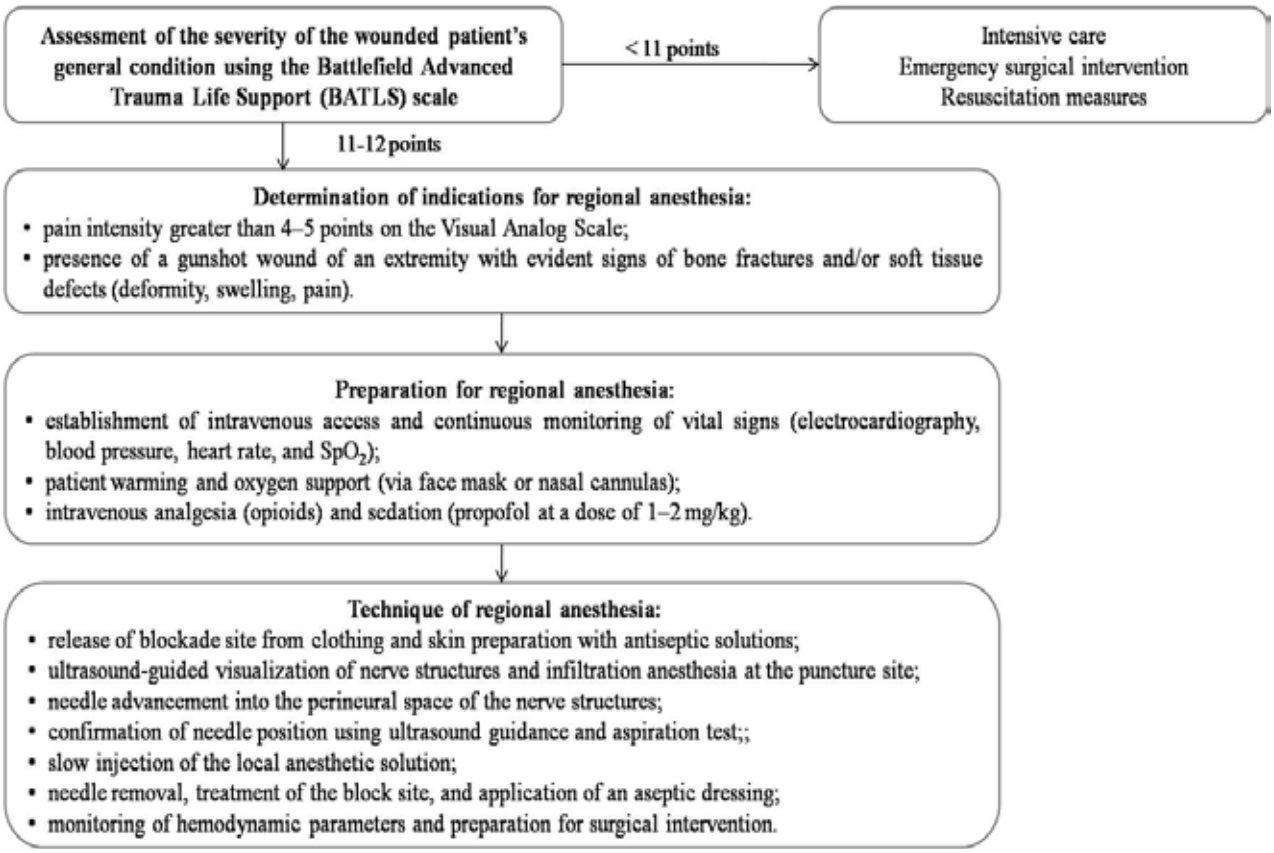


Fig. 1. Algorithm for conducting urgent regional anesthesia in wounded patients with combat trauma of the extremities

the Mann–Whitney U test. Changes over time were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Research results and their discussion

At the time of admission to the Role 2 hospital, a high level of pain intensity was observed: 64 patients reported pain intensity of 7 to 9 points on the VAS, corresponding to severe pain. Plasma cortisol levels exceeding reference values were detected in 78 patients. No statistically significant difference was found between VAS 1 values in Group 1 and Group 2 (Me = 7 points (6; 8) and Me = 7 points (6; 7), respectively; p = 0.57). A comparative analysis of pain intensity scores over time in the study groups is presented in Table 1.

Similarly, no statistically significant difference was observed between Cortisol 1 values (Me = 941.6 nmol/L (667.5; 1281) and Me = 826.3 nmol/L (671.3; 1124), respectively; p = 0.77). A comparative analysis of plasma cortisol levels over time in patients of study groups is presented in Table 2.

Elevated cortisol levels in wounded patients were interpreted as a manifestation of a stress-induced physiological response to pain, a component of the systemic inflammatory response to gunshot injury, and an expression of psychoemotional stress. Between 1st and 2nd stages of the study, a reduction in pain intensity was observed in both Group 1 and Group 2, with a statistically significant difference between VAS 1 and VAS 2 values ($p < 0.05$). A decrease in plasma cortisol levels was also observed in both groups; however, in Group 1 this decrease was not statistically significant (p = 0.7), whereas in Group 2 the difference between Cortisol 1 and Cortisol 2 values was statistically significant ($p < 0.05$). Comparison of VAS 2 values between Group 1 and Group 2 revealed a statistically significant difference (Me = 3 points (3; 4) and Me = 1 point (1; 2), respectively; $p < 0.05$). In contrast, no statistically significant difference was found between Cortisol 2 values (Me = 874.6 nmol/L (608.8; 1363) and Me = 811.8 nmol/L (550.6; 1027), respectively; p = 0.17). Changes in pain intensity and plasma cortisol levels during the perioperative period demonstrate the overall effectiveness of analgesia. However, the statistically significant difference in VAS 2 values between the study groups indicates greater analgesic efficacy of regional anesthesia as part of combined anesthesia techniques.

Between 2nd and 3rd stages of the study, Group 1 demonstrated a further reduction in pain intensity, with a statistically significant difference between VAS 2 and VAS 3 ($p < 0.05$). In contrast, Group 2 maintained consistently low pain intensity levels, with no statistically significant difference between VAS 2 and VAS 3 (p = 0.11). The changes in pain intensity are presented in Table 1. Results confirm the high effectiveness of postoperative analgesia

Table 1

Comparative analysis of pain intensity scores over time in the study groups

Patients of study groups	VAS 1 (points) Me (Q25; Q75)	VAS 2 (points) Me (Q25; Q75)	VAS 3 (points) Me (Q25; Q75)	VAS 4 (points) Me (Q25; Q75)	p*
Group 1 (n = 50)	7 (6; 8)	3 (3; 4)	3 (2; 3)	5 (4; 6)	p1–2 < 0.05 p2–3 < 0.05 p3–4 < 0.05
Group 2 (n=50)	7 (6; 7)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	p1–2 < 0.05 p2–3 = 0.11 p3–4 = 0.07
p**	0.57	< 0.05	< 0.05	< 0.05	

Note: ***p**** – the Wilcoxon signed-rank test was used to assess the statistical significance of differences between values over time; $p_{1–2}$ – significance of differences between VAS 1 and VAS 2 values; $p_{2–3}$ – significance of differences between VAS 2 and VAS 3 values; $p_{3–4}$ – significance of differences between VAS 3 and VAS 4 values. ***p*** – the Mann–Whitney U test was used to determine the statistical significance of differences between groups.

Table 2

Comparative analysis of plasma cortisol levels over time in the study groups

Patients of study groups	Cortisol 1 (nmol/L) Me (Q_{25}; Q_{75})	Cortisol 2 (nmol/L) Me (Q_{25}; Q_{75})	Cortisol 3 (nmol/L) Me (Q_{25}; Q_{75})	Cortisol 4 (nmol/L) Me (Q_{25}; Q_{75})	p*
Group 1 (n = 50)	941.6 (667.5; 1281)	874.6 (608.8; 1363)	175.1 (153.9; 185.9)	738.9 (547.8; 1393)	$p_{1–2}$ = 0.7 $p_{2–3}$ < 0.05 $p_{3–4}$ < 0.05
Group 2 (n=50)	826.3 (671.3; 1124)	811.8 (550.6; 1027)	169.8 (98; 341.8)	177.3 (157.6; 185.4)	$p_{1–2}$ < 0.05 $p_{2–3}$ < 0.05 $p_{3–4}$ = 0.38
p**	0.57	0.17	0.41	< 0.05	

Note: ***p**** – the Wilcoxon signed-rank test was used to assess the statistical significance of differences between values over time; $p_{1–2}$ – significance of differences between Cortisol 1 and Cortisol 2 values; $p_{2–3}$ – significance of differences between Cortisol 2 and Cortisol 3 values; $p_{3–4}$ – significance of differences between Cortisol 3 and Cortisol 4 values. ***p**** – the Mann–Whitney U test was used to determine the statistical significance of differences between groups.

regimens based on multimodal analgesia principles. Additionally, a reduction in plasma cortisol levels was observed in both groups (within reference values in 59 patients), with statistically significant differences between Cortisol 2 and Cortisol 3 values in both groups ($p < 0.05$). The observed cortisol level changes are presented in Table 2. The results indicate the adequate effectiveness of the prescribed anti-inflammatory therapy which along with patient reports reflects the change from hazardous conditions of intense combat activity to relative calm within a medical facility. Comparison of VAS 3 values between Group 1 and Group 2 revealed a statistically significant difference (Me = 3 points (2; 3) and Me = 1 point (1; 2), respectively; $p < 0.05$), indicating greater effectiveness of postoperative analgesia regimens incorporating regional analgesic blocks. However, no statistically significant difference was found between Cortisol 3 values (Me = 175.1 nmol/L (153.9; 185.9) and Me = 169.9 nmol/L (98; 341.8), respectively; $p = 0.41$).

Between the 3rd and 4th stages of the study, patients in Group 1 demonstrated an increase in pain intensity (44 patients reported VAS scores from 4 to 9 points), with a statistically significant difference between VAS 3 and VAS 4 ($p < 0.05$). An increase in plasma cortisol levels was also observed in Group 1 (36 patients exceeded reference values), with a statistically significant difference between Cortisol 3 and Cortisol 4 ($p < 0.05$). Most Group 1 patients reported increased pain intensity during medical transportation, particularly during vehicle movement over damaged road surfaces. While the in-hospital analgesic regimen was sufficiently effective (also supported by plasma cortisol levels as markers of stress response), systemic analgesics were less effective during transportation. Even additional opioid administration did not substantially improve analgesia during movement. The increase in plasma cortisol levels beyond reference values in Group 1 indicates significantly reduced patient comfort during interhospital transportation, primarily due to increased pain intensity. In contrast, patients in Group 2 demonstrated stable pain intensity and plasma cortisol levels, with no statistically significant differences between VAS 3 and VAS 4 or between Cortisol 3 and Cortisol 4 ($p = 0.07$ and $p = 0.38$ respectively). Comparison of VAS 4 values between Group 1 and Group 2 revealed a statistically significant difference (Me = 5 points (4; 6) and Me = 1 point (1; 2), respectively; $p < 0.05$); Comparison of Cortisol 4 values between Group 1 and Group 2 revealed a statistically significant difference (Me = 738.9 nmol/L (547.8; 1393) and Me = 177.3 nmol/L (157.6; 185.4), respectively; $p < 0.05$). These findings demonstrate significantly greater analgesic effectiveness in patients receiving regional analgesic blocks. The stability of plasma cortisol levels in Group 2 reflects greater patient comfort during interhospital transportation, attributable to the use of regional analgesic blocks in perioperative care.

Conclusions

According to the results of the study, in wounded patients with combat trauma of the extremities during interhospital transportation, no statistically significant changes were detected in the parameters of pain intensity ($p = 0.07$) and cortisolemia level ($p = 0.38$) against the background of using regional analgesia, which indicates the stability of antinociceptive protection.

The stability of pain intensity and cortisol level parameters in patients receiving regional analgesia indicates a longer-lasting and more effective analgesic effect compared with systemic analgesia. In contrast, during interhospital transportation, patients receiving systemic analgesia demonstrated a progressive increase in pain intensity and cortisol levels ($p < 0.05$), reflecting a pronounced physiological stress response to pain.

The obtained results confirm the feasibility of regional analgesia as an effective component of multimodal pain management in patients with combat-related extremity injuries, allowing a significant reduction in the manifestations of the systemic stress response both in Role 2 medical treatment facilities and during subsequent stages of medical evacuation.

REFERENCES

1. Burianov OA, Yarmoliuk YO, Derkach SO, et al. Optymizatsiia systemy likuvannia postrazhdalykh iz vohnepalnymy perelomamy dovhykh kistok [Optimization of the treatment system for casualties with gunshot fractures of long bones]. *Travma*. 2023;24(3):46–52 (In Ukrainian). https://doi.org/10.22141/1608-1706.3.24.2023.953.
2. Badiuk MI, Zhupan BB, Soliaryk VV, Kovyda DV. Optymizatsiia likuvalno-evakuatsiinoho zabezpechennia viiskovykh chastyn Zbroinykh Syl Ukrainy operatyvno-taktychnoho rivnia v umovakh antyterorystychnoi operatsii [Optimization of medical and evacuation support of military units of the Armed Forces of Ukraine of operational-tactical level in the conditions of anti-terrorist operation]. *Viisk Med Ukrainy*. 2015;1(15):11–15 (In Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vmuk_2015_15_1_4.
3. Kuchyn IL, Posternak HI, Govsieiev DO, Gybalo RV. Factors that influence the negative results of treatment of combatants' pain after mine-blast wounds during the war in Ukraine. *Clin Prev Med*. 2023;5:34–41. https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2023.05.
4. Kuchyn I, Horoshko V. Chronic pain in patients with gunshot wounds. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):47. https://doi.org/10.1186/s12871-023-02005-3.
5. Tharp WG, Breidenstein MW, Friend AF, Bender SP, Raftery D. The neuroendocrine stress response compensates for suppression of insulin secretion by volatile anesthetic agents: An observational study. *Physiol Rep*. 2023;11(4):e15603. https://doi.org/10.14814/phy2.15603.
6. Ismail S, Ahmed A, Hoda MQ, Asghar S, Habib A, Aziz A. Mid-axillary transversus abdominis plane block and stress response after abdominal hysterectomy: A randomized controlled placebo trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(7):768–776. https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001413.
7. Bisschop PH, de Rooij SE, Zwinderman AH, et al. Cortisol, insulin, and glucose and the risk of delirium in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1692–1696. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03575.x.

8. Mohammed HSE, Ramadan HK, El-Mahdy RI, Ahmed EH, Hosni A, Mokhtar AA. The Prognostic Value of Different Levels of Cortisol and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Early Acute Pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2022;363(5):435–443. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.09.014.
9. Frank M, Kuchyn I, Bielka K, Klys Y, Shukurlu I. Optional sedation during surgical treatment of combat-related limb injury under regional anaesthesia: an observational cohort study. *BMJ Mil Health*. 2025;171(2):military-2025-003018. https://doi.org/10.1136/military-2025-003018.
10. Strokan AM, Dmytriiev DV, Khomenko AM. From battlefield to chronic pain: risk factors after combat-related extremity injuries – a multicenter cohort study. *Clin Prev Med*. 2026;1:41–47. https://doi.org/10.31612/2616-4868.1.2026.05.
11. Laitselart P, Hellander S, Josse F, et al. Regional anaesthesia in combat settings: a position paper from military physicians. *BMJ Mil Health*. 2025;171(2):military-2025-002988. https://doi.org/10.1136/military-2025-002988.
12. Carness JM, Wilson MA, Lenart MJ, Smith DE, Dukes SF. Experience with Regional Anesthesia for Analgesia During Prolonged Aeromedical Evacuation. *Aerosp Med Hum Perform*. 2017;88(8):768–772. https://doi.org/10.3357/AMHP.4760.2017.
13. McKendrick M, Sadler A, Taylor A, et al. The effect of an ultrasound-activated needle tip tracker needle on the performance of sciatic nerve block on a soft embalmed Thiel cadaver. *Anaesthesia*. 2021;76(2):209–217. https://doi.org/10.1111/anae.15211.
14. Moshkivskyi VM, Larionov VV. Anesteziolohichne zabezpechennia rekonstruktyvno-plastychnykh operatsii pry polistrukturnii vohnepalnii travmi peredplichchia ta kysti [Anesthesiologic management of reconstructive and plastic surgeries for polystructural gunshot injury of the forearm and hand]. *Ukr Zh Viiskovoi Med*. 2023;1(4):94–103 (In Ukrainian). https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1(4)-094.
15. Battlefield Advanced Trauma Life Support (BATLS). *J R Army Med Corps*. 2001;147(3):314–321. https://doi.org/10.1136/jramc-147-03-12.

Дата надходження статті до редакції: 05.01.2026.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування tdo84@ukr.net

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

UDC 618.145:618.177(048.8)
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-12

A. G. Volianska https://orcid.org/0000-0003-4572-3141
H. V. Shytova https://orcid.org/0009-0003-4732-3587
G. L. Lavrynenko https://orcid.org/0000-0001-7545-4152
O. Yu. Kormilets https://orcid.org/0009-0004-8574-6510

IMPACT OF ENDOMETRIOSIS ON OVARIAN RESERVE AND FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION: A REVIEW OF CURRENT EVIDENCE

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 618.145:618.177(048.8)

A. G. Volianska, H. V. Shytova, G. L. Lavrynenko, O. Yu. Kormilets
IMPACT OF ENDOMETRIOSIS ON OVARIAN RESERVE AND FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION: A REVIEW OF CURRENT EVIDENCE
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
Objective. To evaluate the impact of endometriosis on ovarian reserve and to analyze the mechanisms underlying its detrimental effects on ovarian function based on current literature.

Materials and Methods. This review included original studies, systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines published in Ukrainian and English. Relevant publications were identified by searching PubMed, Scopus, Google Scholar, and the Cochrane Library using keywords such as endometriosis, fertility, pathophysiology, endometrioma, ovarian reserve, and surgery.

Results and Discussion. The review summarizes current evidence on endometriosis-associated infertility, focusing on the impact of endometriomas on ovarian reserve. Ovarian endometriosis negatively affects ovarian reserve and reproductive outcomes. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a key marker in clinical assessment. Most studies demonstrate reduced AMH levels in patients with endometriomas even before surgery, indicating primary ovarian damage caused by chronic inflammation, oxidative stress, fibrosis, and mechanical follicular loss. Comparative analyses show that combined surgical approaches are associated with lower recurrence rates and higher spontaneous pregnancy rates than ablative techniques. However, reproductive prognosis should not rely solely on AMH. Evidence suggests its limited predictive value for spontaneous conception, while a comprehensive assessment of infertility factors provides more accurate prediction of reproductive outcomes.

Conclusions. Endometriosis-associated infertility is multifactorial. Management should be individualized and based on an integrated evaluation of clinical, historical, hormonal, ultrasonographic, and surgical factors to improve reproductive outcomes.
Keywords: endometriosis, infertility, gynecologic surgery, gynecology, gynecological surgery.

УДК 618.145:618.177(048.8)

А. Г. Волянська, Г. В. Шитова, Г. Л. Лавриненко, О. Ю. Кормілець
ВПЛИВ ЕНДОМЕТРІОЗУ НА ОВАРІАЛЬНИЙ РЕЗЕРВ І РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЖІНОК: ОГЛЯД СУЧАСНИХ ДАНИХ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
Мета роботи – оцінити вплив ендометріозу на овариальний резерв і механізми впливу захворювання на стан яєчників за даними літератури. Проаналізовано оригінальні дослідження, огляди, метааналізи та клінічні настанови (PubMed, Scopus, Google Scholar та Cochrane). Результати дослідження показали, що ендометріоз яєчників негативно впливає на овариальний резерв і репродуктивні результати пацієнток із безпліддям. Рівень АМГ знижений у пацієнток з ендометріомами до оперативного втручання, що свідчить про ураження овариальної тканини через запалення, оксидативний стрес, фіброз тканини яєчника та його механічне руйнування. Комбіновані хірургічні технології мають кращі результати щодо рецидивів і вагітності. Прогноз настання спонтанної вагітності не слід базувати лише на показниках АМГ. Пацієнки з ендометріоз-асоційованим ендометріозом потребують мультифакторного підходу.
Ключові слова: ендометріоз, безпліддя, оперативна гінекологія, гінекологія, гінекологічна хірургія.

© A. G. Volianska, H. V. Shytova, G. L. Lavrynenko et al., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction

Genital endometriosis is a disease characterized by the presence of endometrioid epithelium and/or stroma outside the endometrium and myometrium and is usually accompanied by an inflammatory process. Endometriosis affects approximately 10% of women of reproductive age and is known for its impact on women's quality of life. Approximately 25–50% of infertile women are affected by endometriosis. Endometriosis is one of the challenges of modern reproductive medicine. The causes of infertility can be explained by several mechanisms, including disruption of pelvic anatomy, impaired pelvic hemostasis, ovarian dysfunction, and impaired fertilization [1]. However, meta-analyses based on assisted reproductive technology (ART) have shown that, in general, ART outcomes are partially impaired in infertile women with endometriosis. It is important to note a consistent trend toward a higher cycle cancellation rate and a lower mean number of oocytes retrieved per cycle. Moreover, a recent ART-based study demonstrated that the difference in success rates between patients with and without endometriosis is limited or absent when comparing women according to the number and quality of embryos obtained [2]. Overall, these data suggest that, from a reproductive perspective, the most concerning aspect in patients with endometriosis may be ovarian dysfunction rather than endometrial abnormalities, which interfere not only with natural conception but also with conception via ART. The mechanisms of endometriosis-associated infertility are not yet fully understood. Of particular interest in this context is the investigation of the impact of endometriosis on healthy ovarian tissue and female reproductive function.

Objective. To investigate the effect of endometriosis on ovarian reserve and to evaluate the mechanisms of the disease's negative impact on ovarian function based on an analysis of current literature data.

Materials and Methods

The study included original research articles, systematic reviews and meta-analyses, as well as clinical guidelines in Ukrainian and English. A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Google Scholar, and the Cochrane Library using the keywords: endometriosis, fertility, pathophysiology, endometrioma, ovarian reserve, surgery. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009) and was approved by the Bioethics Commission of Odesa National Medical University (Protocol No. 18 dated 06.12.2023).

Research results and their discussion

Endometriosis predominantly develops in women of reproductive age and regresses after menopause or oophorectomy, indicating its estrogen-dependent growth. It is known that approximately 190 million women and adolescent girls worldwide are affected by this disease during their reproductive years, and in some women, clinical manifestations persist even after menopause [3].

The exact prevalence of endometriosis remains unclear; however, epidemiological data range from 2% to 10% in the general female population and up to 50% among women with a history of infertility, making genital endometriosis one of the leading causes of impaired conception in women. The etiology of endometriosis is still not fully understood. A considerable number of potential predictors of its pathogenesis have been proposed; however, no single triggering mechanism has been identified, suggesting a multifactorial nature of the disease. Among the factors increasing the risk of endometriosis, the following are commonly distinguished: genetic factors, hormonal imbalance, immune dysfunction, menstrual disorders (menstruation lasting more than 8 days, shortened menstrual cycles, early menarche), and gynecological procedures (diathermocoagulation, cesarean section, myomectomy, and induced abortion). There is still no consensus regarding the etiopathogenesis of endometriosis; therefore, several theories of its origin have been proposed [3; 4].

The theory of retrograde menstruation (implantation theory) was first described in 1921 by J. A. Sampson. It is the oldest hypothesis explaining the etiology of endometriosis. This theory suggests that endometriosis develops as a result of the retrograde flow of viable endometrial cells through the fallopian tubes into the peritoneal cavity during menstruation, provided that the fallopian tubes are patent [5]. Studies have shown that in non-human primate models, endometriosis can be induced by inoculating autologous menstrual endometrial tissue into the peritoneal cavity of baboons and macaques, mimicking retrograde menstruation. After a single inoculation of menstrual endometrial tissue into the pelvic cavity, up to 46% of animals developed pelvic endometriosis, whereas after two consecutive cycles of inoculation, peritoneal endometriotic lesions developed in 100% of animals. These lesions were histologically and clinically similar to ectopic endometriotic lesions in humans [6]. In humans, retrograde menstruation may be triggered by factors such as uterine retroversion, gynecological interventions and surgeries, childbirth, heavy physical activity, psychological and emotional stress, sexual intercourse during menstruation, and cervical canal atresia. The implantation theory is widely accepted but insufficiently supported, as studies show that retrograde menstruation occurs in 75–90% of women with patent fallopian tubes, while not all of these women are diagnosed with endometriosis [7].

The metaplastic theory suggests that endometriosis arises from ectopic cells that abnormally transdifferentiate or transform into endometrial-like cells. According to this theory, endometriosis develops as a result of metaplasia of specialized cells present in the mesothelial lining of the visceral and parietal peritoneum, pleura, endothelium of lymphatic vessels, renal tubular epithelium, and other tissues. It is assumed that hormonal or immunological factors stimulate the transformation of normal peritoneal tissue or cells into endometrioid tissue.

Ectopic endometrial tissue has also been detected in female fetuses, and it has been suggested that endometriosis may result from defective embryogenesis. According to this theory, residual embryonic cells from the Wolffian or Müllerian ducts persist and develop into estrogen-

producing endometriotic lesions. However, this theory is considered questionable, as endometriotic lesions are found in areas outside the Müllerian developmental pathway [8].

In most women with endometriosis (20–45%), the menstrual cycle remains regular. Sex hormone concentrations remain largely unchanged. However, a correlation between polycystic ovary syndrome and endometriosis has been reported. As a result, patients with endometriosis may exhibit disruption of the sequence of gonadotropin-releasing hormone secretion [9]. Estrogen exposure is believed to promote the development and growth of endometriotic lesions, as evidenced by the higher prevalence of endometriosis in women of reproductive age. It is known that endometrioid heterotopic cells are hormonally responsive, exhibiting proliferative and, to a lesser extent, secretory changes and desquamation, leading to hemorrhage and even cyst formation. It has also been demonstrated that hormones do not act directly on cells of hormone-dependent organs. Their effects are mediated through growth factors, gene expression, specific oncoproteins, cytokines, interleukins, and an imbalance between proliferation and apoptosis. Therefore, recent scientific studies consider endometriosis a pseudotumorous process that, under certain conditions, has the potential for malignant transformation [10].

A working hypothesis suggests that in women who develop endometriosis, the immune system is unable to recognize antigenic ectopic cells and mount an appropriate immune response. However, in response to the presence of gene fragments, the concentration and proportion of macrophages and neutrophils increase in the peritoneal fluid of women with endometriosis, and these cells are a major source of elevated pro-inflammatory and chemotactic cytokines. In addition, macrophages represent the main source of angiogenic mediators, including TNF-α and IL-8. It has been shown that neutrophils from healthy women, when incubated with plasma or peritoneal fluid from women with endometriosis, demonstrate a reduced rate of apoptosis compared with those from the control group [11]. This study clearly demonstrated the possible presence of anti-apoptotic factors in the plasma and peritoneal fluid of women with endometriosis, which are less concentrated in women without the disease. It also showed that neutrophils in women with endometriosis may be more resistant to spontaneous apoptosis than neutrophils from the control group. These findings further support the concept of a dysregulated immune response in women with endometriosis. In addition, conflicting results from two independent studies make it difficult to define the role of dendritic cells in the pathogenesis of endometriosis [12]. Further studies are required to clarify their function. A reduced cytotoxic activity of natural killer (NK) cells has also been observed in the peritoneal environment. Immunosuppression has been identified in both normal endometrial stromal cells and endometriotic stromal cells. This suggests that normal endometrium has an inherent immunosuppressive capacity against NK cell cytotoxicity, which may facilitate embryo implantation. In women with endometriosis, this immunosuppressive effect on NK cell cytotoxicity is enhanced, potentially creating favorable conditions in the peritoneal environment for the survival, adhesion, and subsequent growth of endometriotic lesions within the abdominal cavity [13]. Although the role of cytokines and chemokines in the development of endometriotic lesions has been established, it remains insufficiently studied. This is explained by the fact that these modulators are highly pleiotropic proteins exhibiting a wide range of functions. Since these aberrant immune responses are further influenced by the unique hormonal environment in which they develop, it is difficult to definitively determine their role in the pathogenesis of endometriosis. Indeed, endometriosis is sometimes classified as an autoimmune disease due to the detection of anti-endometrial antibodies in the serum of affected women. However, the role of adaptive immunity, including T-helper cells and B-cells, requires further investigation [14].

Although each theory has its relevance, endometriosis is a multifactorial disease characterized by a systemic inflammatory response and a chronic, often progressive course. Despite relatively high prevalence rates and increasing clinical relevance due to a rising incidence, the etiology and pathogenesis of this disease remain incompletely understood and are the subject of ongoing research.

The classification of endometriosis distinguishes three subtypes or forms based on localization and morphological characteristics (phenotypes): peritoneal (superficial) endometriosis, ovarian endometriosis (endometrioma), and deep infiltrating endometriosis, as well as possible combinations of these forms. Superficial peritoneal endometriosis rarely causes pronounced clinical symptoms, is located on the surface of pelvic organs and the parietal peritoneum, and in most cases corresponds to minimal or mild disease according to the revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) classification [15]. It is well known that, despite normal pelvic anatomy, superficial endometriosis may negatively affect female fertility [16]. However, it remains unclear whether superficial endometriosis is associated with a reduction in ovarian reserve.

Ovarian endometriomas, or so-called “chocolate cysts”, arise as a result of invagination of the ovarian surface epithelium and represent the most common form of ectopic endometrial tissue within the ovary. Ovarian endometriomas account for 35% of all benign ovarian cysts. In one-third of cases, endometriomas are bilateral, which significantly worsens reproductive prognosis. The origin of endometriomas and their negative impact on ovarian reserve are explained by a complex and heterogeneous pathogenesis. An endometrioma is a cystic ovarian lesion derived from endometrial glands and stroma containing thick, dark-brown fluid, commonly referred to as a “chocolate cyst” [17]. Although the exact pathogenesis of endometrioma remains unclear, three main theories have been proposed. According to Hughesdon’s study, endometriomas are pseudocysts formed from retained menstrual debris due to bleeding from active implants on the ovarian surface. Other theories describe coelomic metaplasia of the ovarian epithelium (the theories of Nisolle and Donnez) and invasion of endometrial implants into functional ovarian cysts with subsequent development of endometrioma; however, the

origin of the cyst fluid remains unclear (the theory of Jain and Dalton) [17; 18]. Numerous studies report an association between endometrioma and infertility, but a definitive causal relationship requires further investigation and confirmation. Increasing attention is being paid to the potentially deleterious effects of endometriomas on ovarian physiology. Long-standing ovarian endometriosis is associated with persistent inflammation leading to cortical ovarian fibrosis, resulting in follicular loss and smooth muscle cell metaplasia. It is also known that endometrioma fluid contains high concentrations of iron, reactive oxygen species (ROS), transforming growth factor beta (TGF-β), and proteolytic enzymes, which exert additional detrimental effects on ovarian tissue. These substances diffuse into surrounding tissues, further promoting fibrosis, smooth muscle metaplasia, and reduction of the ovarian cortical stroma, ultimately leading to follicular depletion. In addition, the endometrioma itself and its content exert a mechanical effect on the ovary by stretching its tissue, leading to impaired vascularization due to cortical compression [18; 19].

Several studies have demonstrated the negative impact of deep and ovarian endometriosis on ovarian reserve parameters. In a prospective cohort study, Uncu et al. reported that women with endometriomas had a lower ovarian reserve, as evidenced by lower anti-Müllerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC), compared with healthy women [20]. A more recent study from the same group also showed that women with ovarian endometriosis experienced a more rapid progressive decline in serum AMH levels compared with healthy control groups [21].

Deep infiltrating endometriosis is a rare form of the disease in which endometriotic lesions, morphologically similar to endometrium, infiltrate beneath the peritoneum and its surface, most often forming fibrotic nodules. These lesions are capable of invading adjacent structures and disrupting normal anatomy; therefore, they frequently require surgical treatment. Deep endometriosis combined with ovarian endometriomas represents one of the most severe forms of the disease, associated with significant adverse reproductive outcomes. Current evidence indicates that the combination of these pathological processes has a synergistically negative effect on female reproductive function, as it simultaneously affects both oocyte quality and the morphofunctional state of the pelvic organs [22]. The problem of ovarian reserve depletion in women of reproductive age with endometriosis is one of the most relevant issues in modern gynecology. According to many researchers, ovarian endometriomas pose a particular threat to ovarian reserve and are often associated with deep endometriosis, being diagnosed in 17–44% of all endometriosis cases. It has been shown that even small endometriomas are associated with reduced ovarian potential [23].

Diagnosis of endometriosis. In patients with different forms of endometriosis, conventional treatment methods are often insufficiently effective, requiring the use of modern multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches. The most important step is accurate determination of the localization and extent of the disease. According to recent guidelines from leading professional societies (ESHRE, ACOG, ESGE), laparoscopy is no longer considered the "gold standard" for diagnosis. The main currently used diagnostic tools include clinical assessment (medical history, evaluation of pain syndrome, menstrual and reproductive disorders), transvaginal ultrasound (TVUS), magnetic resonance imaging (MRI), laparoscopy, and assessment of ovarian reserve.

TVUS is one of the leading imaging methods for pelvic pathology. According to current recommendations (ESHRE 2022, ESGE 2022), it is recognized as a first-line diagnostic tool for endometriosis, as it allows detection of both ovarian endometriomas and deep infiltrating lesions. In contrast to laparoscopy, this method is non-invasive, accessible, safe, and reproducible.

MRI is considered the method of choice for diagnosing deep endometriosis, particularly in cases of extrapelvic involvement and when planning complex reconstructive surgery. It allows detailed assessment of the extent of infiltration of the bowel, bladder, and parametrial tissues. Laparoscopy with histological verification remains one of the most accurate diagnostic methods; however, it is no longer regarded as the "gold standard" and is now used primarily for therapeutic purposes.

Laboratory markers (CA-125, HE4) have an auxiliary role: they are useful for disease monitoring and assessment of disease course but are not specific. Assessment of ovarian reserve (AMH, AFC by ultrasound, inhibin B, FSH, estradiol) is mandatory in patients with reproductive plans [24].

For comprehensive evaluation of reproductive potential in women with endometriosis-associated infertility, modern clinical practice widely uses the concept of a fertility index. This parameter integrates patient history, age, duration of infertility, previous pregnancy outcomes, and the morphofunctional state of the pelvic organs, allowing prediction of the likelihood of spontaneous conception or conception via assisted reproductive technologies (ART). The endometriosis fertility index (EFI), developed by Adamson and Pasta in 2010, is particularly widely used in patients with deep endometriosis combined with ovarian endometriomas. The EFI allows standardized estimation of the probability of spontaneous pregnancy after surgical treatment. The index is calculated based on a combination of clinical and intraoperative findings: tubal status, ovarian reserve, presence of adhesions, and extent of endometriosis assessed using the r-ASRM classification. Each parameter is assigned a score, and the total score ranges from 0 to 10, where low values (0–3) indicate a poor fertility prognosis, and high values (7–10) indicate a high probability of pregnancy. The EFI has considerable clinical value [25]. It enables clinicians to make evidence-based decisions regarding treatment strategy, including the appropriateness of surgical intervention, prediction of spontaneous conception, or timely referral to in vitro fertilization (IVF). Thus, integration of EFI with AMH and ultrasound assessment of AFC represents a modern approach to comprehensive evaluation of reproductive potential. It combines morphological, functional, and clinical parameters, provides high prognostic accuracy, and allows personalized treatment strategies for patients with

severe forms of endometriosis and ovarian endometriomas.

The issue of reduced not only quantity but also quality of oocytes in patients with endometriosis remains unresolved. The first reports on the causes of altered reproductive function and the impact of endometriosis on follicular quality appeared in 1976. This study was the first to describe degenerative oocytes identified during morphological examination in patients with endometrioma [26]. The evaluation of the impact of endometriosis on oocyte quality, both from a clinical and biological perspective, is important, as to some extent this effect may be associated with adverse pregnancy outcomes, which are more frequently observed in patients with endometriosis [27].

Morphological changes in the ovaries associated with endometriosis-related fibrosis have attracted considerable attention from researchers. Fibrosis associated with endometrioma is characterized by hyperactivation of myofibroblasts and excessive deposition of extracellular matrix components. It has been shown that fibrosis induced by endometrioma promotes scar formation and damages the surrounding ovarian cortical tissue, leading to reduced ovarian reserve and dysmenorrhea [28]. The role of ectopic endometrial stromal cells in the development of endometrioma-associated fibrosis has been demonstrated. These cells act as precursors of myofibroblasts within endometrioma lesions. In another study, ovaries with endometriomas demonstrated increased fibrosis, loss of cortex-specific stroma, and lower follicular density compared with contralateral healthy ovaries ($6.3 \pm 4.1/mm^3$ versus $25.1 \pm 15.0/mm^3$) [29].

Takeuchi et al. identified excessive activation of primordial follicles and defined this process as a mechanism of follicular reserve depletion in ovarian endometriosis. Primordial follicle activation is considered an irreversible process and leads to depletion of the follicular reserve. The authors demonstrated that the number of primordial follicles decreases, whereas the number of primary, secondary, antral, and growing follicles increases in ovaries with endometrioma [30].

An increased level of granulosa cell apoptosis has also been observed in women with endometriosis; however, the possible mechanism leading to cell loss has not yet been established.

In addition to quantity, oocyte quality is of great importance in endometriosis. Oocyte quality is reflected in oocyte morphology and its ability to complete maturation and fertilization processes [31]. The method of assessing oocyte and embryo quality is based on morphological criteria, which are subjective and therefore insufficiently accurate. According to pathomorphological studies, women with endometriosis exhibit various oocyte dysmorphisms, including loss of cortical granules, thickening of the zona pellucida, reduction in the number and quality of cytoplasmic mitochondria, and chromatin decentralization. Wu Y. et al., in a retrospective cohort study, evaluated the impact of endometrioma on the quality and quantity of oocytes, embryo quality, and live birth rate during IVF/ICSI [31, 32]. It was found that women with endometrioma had significantly lower AFC, AMH levels, ovarian sensitivity index, oocyte maturation and fertilization rates, blastocyst formation rate, number of retrieved oocytes, and available embryos compared with the control group ($p < 0.05$). The findings of this study confirmed that ovarian endometrioma negatively affects both the quantity and quality of oocytes but does not influence overall pregnancy outcomes in women undergoing IVF/ICSI.

Some molecular studies confirm the negative impact of endometriosis on the growth, steroidogenic activity, and function of granulosa cells. Estradiol (E2) is crucial for follicular and oocyte development, allowing the oocyte to reach the mature metaphase II stage and become capable of fertilization. The negative impact of endometriosis on normal granulosa cell physiology has been extensively described by several researchers. For example, in a study by Shi et al. (2022), sequencing of granulosa cells from patients with endometrioma and from healthy women revealed increased gene expression in the WNT signaling pathway, which is associated with cell proliferation, death, and migration [33].

In addition to changes in E2 concentration, particular attention is given to impaired tissue response to progesterone. A study by Flores et al. showed that in patients with endometriosis who do not respond to progestin therapy, progesterone receptor levels are significantly lower than in patients who respond to such therapy. Reduced expression of progesterone receptors in endometriosis is considered both a marker and a cause of progesterone resistance [34].

Follicles are the main functional units responsible for the formation and development of oocytes. Follicular fluid (FF) is the fluid that fills the antral follicular cavity and provides the microenvironment for oocyte development and maturation. It contains important metabolites such as growth factors, cytokines, energy substrates, steroids, lipids, and cholesterol. These metabolites are crucial for oocyte growth and development. Numerous studies have been published on the effects of endometriosis on various growth factors present in FF [35].

Cytokines are small soluble signaling proteins best known for their immunoregulatory properties but increasingly recognized as growth factors regulating cell proliferation, differentiation, and function. Interleukins (ILs) are a subgroup of cytokines that exhibit an abnormal profile in endometriosis. Ovarian endometrioma may lead to follicular inflammation and oxidative stress. To date, several studies have investigated cytokine levels in FF of ovaries affected by endometrioma. For example, in 2020, Iland et al. found elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2) and IL-8 in FF produced by ovaries affected by endometriosis. IL-8 is also a cytokine-chemokine; its main biological activity is the recruitment and activation of neutrophils, thereby inducing inflammation. The authors also determined that fewer oocytes were produced in ovaries affected by endometriosis (mean ± SD = 4.6 ± 2.3) compared with ovaries from the control group (7.9 ± 5.6). IL-6 is a pro-inflammatory cytokine that promotes the initiation and progression of endometriosis through a cytokine network and is predominantly produced by macrophages [43]. A significant number of studies have assessed the concentration of this cytokine and the number of macrophages in the peritoneal fluid of women with confirmed endometriosis. Researchers concluded that

elevated IL-6 concentration is a prognostically valuable biomarker of endometriosis. Godsi et al. demonstrated that IL-6 concentration is significantly increased in peritoneal fluid of women with endometriosis [36].

Oxidative stress can induce inflammation. At the same time, inflammation can lead to oxidative stress. Thus, the level of oxidative stress in the ovarian cortical tissue surrounding endometriotic cysts is significantly higher than in dermoid cysts. Kunitomi et al. demonstrated that endoplasmic reticulum dysfunction induced by high oxidative stress in granulosa cells of ovaries with endometrioma mediates apoptosis of these cells, leading to ovarian dysfunction in patients with endometriosis [37]. This suggests that endometriosis affects oocyte quality by inducing oxidative stress in granulosa cells. In addition to reduced oocyte quality, oxidative stress may also impair ovulation. Reactive oxygen species generated as a result of oxidative stress disrupt ovarian cortical vascularization and contribute to meiotic abnormalities and chromosomal instability, thereby reducing oocyte quality [38].

In patients with endometriosis, analysis of iron-related composition has revealed higher levels of oxidative substances such as 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, ROS, peroxynitrite ion, nitric oxide, and malondialdehyde, and lower levels of antioxidant substances such as superoxide dismutase, catalase, vitamins A, C, and E, and reduced glutathione. Iron is an essential trace element in biological processes (oxygen transport and storage in tissues, hormone synthesis, mitochondrial energy metabolism, and adenosine triphosphate production), but iron overload may increase oxidative stress through the Fenton reaction ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$). This leads to damage of DNA, lipids, and proteins, and subsequently to cell death.

Iron overload may occur due to activated macrophages causing erythrocyte destruction, which in turn results from periodic bleeding from ectopic endometrial lesions and retrograde menstruation. Numerous studies on iron expression and hemoglobin variants have demonstrated the presence of hemoglobin, heme, or free iron in ovarian endometriotic cysts, peritoneal fluid, or follicular junctions in patients with endometriosis. Furthermore, it has been shown that iron content in follicles adjacent to endometriotic cysts is higher than in contralateral intact ovaries. The total iron content decreases in the following order: follicles proximal to the endometrioma, follicles distal to the endometrioma, and healthy ovarian follicles. These data suggest that iron contained within ovarian endometriomas may freely diffuse from the cyst wall and reach granulosa cells.

The concentration of transferrin, a protein required to maintain normal free iron levels, is reduced in follicular junctions in women with endometriosis-associated infertility. The authors also noted that iron overload and transferrin deficiency induce excess ROS, disrupt spindle integrity, and promote chromosomal instability, which may affect the number and maturation of oocytes retrieved from women with endometriosis. The authors further emphasized that iron overload and transferrin deficiency lead to ROS excess, disrupt spindle integrity, and promote chromosomal instability, which may affect both the number and maturation of oocytes obtained from women with endometriosis [39; 40].

Ferroptosis is a form of cell death at the intersection of iron regulation and ROS metabolism. Endometriosis is considered to be closely associated with ferroptosis mediated by iron-dependent oxidative stress. Granulosa cells in follicles play a key role in oocyte maturation, which depends on the intrafollicular microenvironment. Iron overload and transferrin deficiency have been detected in follicular fluid of women with both infertility and endometriosis. Ferroptosis of granulosa cells induced by an imbalance between iron concentration and transferrin impairs oocyte quality and negatively affects reproductive function. Ferroptosis is characterized not only by functional changes (e.g., increased lipid peroxide content) but also by morphological alterations. Mitochondria are considered important participants in iron metabolism and ROS production. Ferroptosis is accompanied by mitochondrial swelling and changes in mitochondrial cristae. Iron overload in endometriotic cysts decreases GPX4 expression and induces lipid peroxidation, which may trigger ferroptosis of granulosa cells, impair oocyte maturation and blastocyst formation, and consequently lead to infertility [41; 42].

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs capable of modulating gene expression. They interact with messenger RNA (mRNA), inhibiting translation or inducing its degradation. Increased miRNA expression suppresses translation via mRNA, whereas decreased miRNA expression may enhance the expression of genes encoded by the corresponding mRNA. Unlike other epigenetic mechanisms, miRNAs regulate gene expression at the post-transcriptional level and are detected both intracellularly and extracellularly.

Many studies have focused on the role of microRNAs in infertility caused by endometriosis. Over the past ten years, microarray analysis of endometrial tissue (ectopic and eutopic) has identified more than 20 microRNAs associated with endometriosis, the dysregulation of which leads to infertility. Thus, these microRNAs can be classified according to infertility-related processes. Dysregulation of miR-543 and miR-135a/b leads to impaired embryo implantation. Dysregulation of miR-2861, miR-488, miR-141-3p, miR-205-5p, miR-138, miR-370-3p, miR-34a/b/c, miR-9, miR-451, miR-210-3p, miR-27b-3p, miR-92a leads to increased proliferation of ectopic endometrium and decreased apoptosis of cells within endometriotic lesions. Altered expression of miR-29c, miR-194-3p, miR-34a/b/c, miR-196a, miR-125b, and miR-92a in endometrial cells leads to progesterone resistance, while miR-33b, miR-370-3p, miR-196a, and miR-194-3p prevent endometrial decidualization [43; 44]. However, further studies are required to confirm the role of microRNAs in the diagnosis of endometriosis.

Diagnostic and treatment approaches in patients with infertility associated with deep endometriosis combined with ovarian endometriomas. Deep endometriosis combined with ovarian endometriomas is one of the most complex forms of pathology, characterized by chronic pain, anatomical distortion of pelvic organs, and a significant reduction in reproductive potential. Further studies have shown that women with deep endometriosis may also

suffer from reduced ovarian reserve [45]. Pacchiarotti et al. compared AMH levels in women with stage III–IV endometriosis according to the rASRM classification and in fertile healthy women. In their study, women with stage III–IV rASRM endometriosis had significantly lower AMH levels, indicating a negative impact of deep lesions on ovarian reserve. Shebl et al. also demonstrated a negative correlation between the severity of endometriosis and serum AMH levels. It is important to note that in their study, women with minimal or mild endometriosis had AMH levels similar to those of the control group. A possible explanation for the negative impact of deep or severe endometriosis on ovarian reserve is significant pelvic inflammation, which may impair ovarian function. Laparoscopy alone does not take into account modern ovarian reserve biomarkers such as AMH and AFC and is therefore most often used in combination with other parameters for a more accurate assessment of reproductive potential [45; 46]. The endometriosis fertility index (EFI) does not directly include biochemical and morphological markers of ovarian reserve, which limits its accuracy in predicting fertility, especially in patients with combined forms of endometriosis and ovarian endometriomas.

AMH and AFC complement the EFI, allowing a more accurate assessment of ovarian reserve. AMH reflects the number of small preantral and early antral follicles in the growth phase and is a stable marker even within a single menstrual cycle. AFC, determined by TVUS in the early follicular phase, reflects the available antral follicles capable of responding to stimulation and allows assessment of the spatial distribution of follicles within the ovaries.

The integration of EFI with AMH and AFC enables more precise prediction of reproductive potential and the likelihood of spontaneous pregnancy or the effectiveness of ART. For example, a woman with a high EFI, normal AMH levels, and a sufficient number of antral follicles has a high probability of successful pregnancy, even in the presence of severe forms of endometriosis. Conversely, a low EFI combined with reduced AMH and low AFC indicates the need for rapid transition to ART, as spontaneous pregnancy is unlikely. A key aspect of integrated assessment is treatment personalization. The combined use of EFI, AMH, and AFC allows for: evidence-based planning of surgical interventions on the ovaries and pelvic organs, determination of optimal timing for transition to ART, prediction of ovarian stimulation and IVF outcomes, and reduction of unnecessary surgical procedures and ovarian reserve loss. However, current evidence indicates that AMH, although an important marker of quantitative ovarian reserve assessment, has limited predictive value for spontaneous pregnancy and live birth. Low AMH levels are not always associated with reduced natural fertility, as they do not reflect oocyte quality and other key factors of reproductive potential [47].

The choice of therapeutic strategy in endometriosis depends on age, duration of infertility, severity of symptoms, and reproductive plans. Medical therapy is an important component of comprehensive endometriosis management; however, current guidelines emphasize that it does not restore spontaneous fertility and is used primarily for symptom control and preparation for reproductive technologies. According to ESHRE (2022), ACOG (2023), and ESGE (2022) recommendations, medical treatment of patients with deep endometriosis combined with ovarian endometriomas should be individualized and include the following groups of drugs: progestins and progestin-containing agents, combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and antagonists, other drugs, and experimental approaches. Medical therapy is not a method of improving fertility; therefore, in patients with reproductive intentions it is used only as an adjunct or as preparation for ART [48]. In women with severe pain syndrome, medical treatment may stabilize the condition and facilitate preparation for surgery or ovulation induction. The optimal approach is a combination of medical symptom control with individualized planning of surgical treatment and ART, ensuring the highest possible chance of achieving reproductive goals.

Surgical treatment remains a key component of comprehensive management of patients with severe forms of endometriosis, particularly when deep endometriosis is combined with ovarian endometriomas [48; 49]. The primary goal of the intervention is the removal of as many pathological lesions as possible while simultaneously restoring pelvic anatomy and preserving functional ovarian and fallopian tube tissue. Surgical treatment of endometriosis is used as part of infertility management protocols and yields favorable outcomes. It has been shown that 35–50% of infertile women have concomitant endometriosis. Laparoscopy remains the preferred method but is used for therapeutic rather than diagnostic purposes. The procedure is performed by a qualified multidisciplinary team (reproductive gynecologist, colorectal surgeon, urologist when the urinary system is involved) [49].

Surgical correction of adhesions involving the fallopian tubes and ovaries restores normal anatomy and helps improve fertility. Due to an excess of prostaglandins, proteases, and cytokines (inflammatory, angiogenic, and neurogenic) within endometriotic lesions, alterations in peritoneal fluid occur, which impair ciliary activity in the fallopian tubes and normal sperm function. Restoration of normal anatomy through adhesiolysis ensures adequate tubal patency and oocyte capture by the fimbriae [50].

Some studies emphasize that even after surgical treatment of deep endometriosis with endometriomas, the risk of reduced ovarian reserve remains high, since cyst removal is often accompanied by loss of a portion of functional ovarian tissue [50; 51]. This poses a complex clinical challenge of balancing the need to eliminate anatomical barriers while preserving ovarian potential. The decision regarding the extent of surgical intervention is based on disease severity and endometrioma size. Surgical treatment of ovarian endometriomas plays a leading role in the comprehensive management of patients with endometriosis-associated infertility. The aim of the intervention is removal of the pathological lesion, reduction of pain, and creation of conditions for restoration or preservation of reproductive function. At the same time, any ovarian manipulation is associated with a risk of diminished ovarian reserve; therefore, the choice of technique must be based on a balance between efficacy and safety.

In current practice, several main types of surgical interventions are used. Cystectomy is considered the "gold standard" for surgical treatment of endometriomas. This technique involves removal of the cyst capsule using blunt or sharp dissection, followed by coagulation of vessels in the cyst bed area. The advantages of this method include a low recurrence rate and long-term effectiveness; however, its disadvantage is the loss of a portion of healthy ovarian tissue, which may lead to a significant reduction in AMH levels and AFC, especially after repeated procedures [51; 52].

Ablation involves destruction of the inner cyst wall without complete removal of the capsule. Bipolar coagulation, laser energy (CO_2, diode), argon plasma, or plasma energy are used. The main advantage is reduced trauma to healthy ovarian tissue, allowing preservation of a larger proportion of ovarian reserve. The disadvantage is a significantly higher risk of endometrioma recurrence compared with cystectomy. A combined approach involves partial removal of the cyst capsule followed by ablation of the remaining wall. This strategy minimizes follicular loss while reducing recurrence rates, making it a promising option for women with reproductive plans [53].

Drainage and sclerotherapy are less commonly used methods that involve aspiration of cyst contents followed by injection of sclerosing agents (ethanol, tetracycline, etc.) or coagulation of the cyst wall. Advantages include minimal invasiveness and technical simplicity; however, the high recurrence rate limits its use. It may be considered as a temporary solution or in patients with high surgical risk. In a study involving 100 women who underwent laparoscopic cyst removal or drainage, recurrence rates were 4% and 84%, respectively. Cyst wall excision is superior to fenestration and ablation, as it reduces the risk of reoperation. It also reduces the severity of postoperative dysmenorrhea, dyspareunia, and non-cyclic pelvic pain [54].

Partial oophorectomy is indicated for large, multilocular, or recurrent endometriomas when preservation of intact ovarian tissue is not possible. The procedure allows radical removal of endometriotic lesions but is associated with a significant loss of ovarian reserve. It is mainly used in patients of advanced reproductive age or in the absence of prospects for natural conception. A radical method is applied in cases of extensive ovarian involvement, multiple recurrences, or suspicion of malignant transformation. It is rarely performed in women of reproductive age and is more commonly used in the perimenopausal period [55].

During surgical intervention for ovarian endometrioma removal, especially in young women, the issue of maximal preservation of healthy ovarian tissue remains highly relevant.

Research findings show that laparoscopic cystectomy for endometrioma reduces ovarian reserve regardless of hemostatic methods used after cyst removal.

After laparoscopic endometrioma excision, suturing demonstrated better outcomes in terms of ovarian reserve damage compared with bipolar electrocoagulation. Therefore, to prevent premature ovarian depletion, the use of hemostatic sutures is recommended, especially in young and infertile women.

The recurrence rate of ovarian endometriomas ranges from 9.6% to 45.5%. The surgeon must balance adequate lesion removal with iatrogenic reduction of ovarian reserve.

Analysis of AMH levels after surgical treatment of ovarian endometriosis showed a significant reduction in AMH concentration – by 24% after unilateral surgery and up to 67% after bilateral surgery.

The superiority of excision over electrocoagulation ablation was demonstrated in an interim meta-analysis of 7 studies, where excision was associated with a significantly lower risk of symptom recurrence and a significantly reduced recurrence rate (relative risk (RR) 0.50; 95% confidence interval (CI) 0.26–0.97; $p = 0.04$).

Recurrence rates after excision were also lower compared with laser vaporization (RR 0.33; 95% CI 0.12–0.88; $p = 0.03$). The rate of spontaneous pregnancy after excision was significantly higher compared with electrocoagulation (RR 2.64; 95% CI 1.49–4.69; $p < 0.001$) [56].

Thus, modern surgical management of ovarian endometriomas is based on an individualized approach with priority given to preservation of ovarian reserve.

Combined techniques are becoming increasingly popular, combining a relatively low recurrence rate with minimal damage to functional ovarian tissue. Personalized selection of surgical intervention based on patient age, AMH level, extent of disease, and reproductive plans is essential for optimal treatment outcomes [55, 56].

Conclusions

Despite the important role of AMH as a marker of the quantitative state of the follicular apparatus, current studies indicate its limited prognostic value for spontaneous pregnancy.

Therefore, assessment of reproductive potential should not rely solely on AMH levels but should be performed considering a combination of clinical, anamnesis-based, hormonal, ultrasound, and laparoscopic data.

Modern surgical management of endometriosis-associated infertility in combination with ovarian endometriomas should be based on a personalized approach with maximal emphasis on preservation of ovarian reserve.

A promising direction to achieve these goals is the use of combined surgical techniques that integrate a low recurrence rate with minimal negative impact on functional ovarian tissue.

Thus, the modern strategy for managing patients with endometriosis-associated infertility should be based on a multifactorial approach taking into account clinical, anamnesis-based, hormonal, ultrasound, and surgical parameters, which will improve reproductive outcomes in these patients.

REFERENCES

1. European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis: ESHRE guideline [Internet]. Brussels: ESHRE; 2022 [cited 2026 Jun 16]. Available from: https://www.eshre.eu.

2. Korchynska OO, Mashtepa AM, Voloshyna UV, Petrenko TH. Endometrioz yak odna iz suchasnykh problem u hinekologii ta akusherstvi [Endometriosis as one of the contemporary problems in gynecology and obstetrics]. *Ukraina Zdorovia Natsii*. 2015;2(34):204–215 (In Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2015_2_21.
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA, et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5.
4. Roberti Maggiore UL, Chiappa V, Ceccaroni M, et al. Epidemiology of infertility in women with endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;92:102454. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102454.
5. Viganò P, Caprara F, Giola F, Di Stefano G, Somigliana E, Vercellini P. Is retrograde menstruation a universal, recurrent, physiological phenomenon? A systematic review of the evidence in humans and non-human primates. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(3):hoae045. https://doi.org/10.1093/hropen/hoae045.
6. Black V, Bafligil C, Greaves E, Zondervan KT, Hellner K. Modelling endometriosis using in vitro and in vivo systems. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2):580. https://doi.org/10.3390/ijms26020580.
7. Vercellini P, Piccini M, Caprara F, Cetera GE, Viganò P, Somigliana E. Potential anatomical determinants of retrograde menstruation: a comprehensive narrative review. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(4):104345. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104345.
8. Czubak P, Herda K, Niewiadomska I, Putowski L, Łańcut M, Masłyk M. Understanding endometriosis: a broad review of its causes, management, and impact. *Int J Mol Sci*. 2025;26(18):8878. https://doi.org/10.3390/ijms26188878.
9. Naeem I, Khan A, Fatima N, Shahid A, Khan S, Ullah H. Polycystic ovarian syndrome: a risk factor for non-communicable diseases – pathophysiological insights and clinical implications. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23(1):41. https://doi.org/10.1186/s13048-025-01741-z.
10. Ou Y, Wang H, Zhou C, et al. Endometriosis-associated infertility: multi-omics insights into pathogenesis and precision therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1613334. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1613334.
11. Shifon SS, Tyrinova TI, Veretelnikova TV, Pasman NP, Chernykh ES. Endometriosis as an immune-mediated disease: pathogenetic mechanisms and therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2025;16:1727183. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1727183.
12. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018;24(9):748–762. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004.
13. Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615. https://doi.org/10.3390/ijms20225615.
14. Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):945–955. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.017.
15. Mathyk BA, Cetin E, Youssef Y, et al. Beyond the surface: Does stage I–II endometriosis impact fertility? Exploring the challenges of mild disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;102:102501. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102501.
16. Qi Q, Li Y, Chen Z, et al. Update on the pathogenesis of endometriosis-related infertility based on contemporary evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1558271. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1558271.
17. Muzii L, Galati G, Mattei G, et al. Expectant, medical, and surgical management of ovarian endometriomas. *J Clin Med*. 2023;12(5):1858. https://doi.org/10.3390/jcm12051858.
18. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261–275. https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255.
19. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):217–230. https://doi.org/10.1093/humupd/dmt053.
20. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2140–2145. https://doi.org/10.1093/humrep/det123.
21. Younis JS, Shapso N, Izhaki I. Is ovarian reserve reduction following endometriotic cystectomy predicted? The implication for fertility preservation counseling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:996531. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.996531.
22. Abike F, Tanoglu FB, Sidar G. Deep pelvic endometriosis: clinical features, diagnosis, and treatment – a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;312(6):1857–1869. https://doi.org/10.1007/s00404-025-08187-0.
23. Aslan K, Yıldız Ş, Demir B, et al. Impact of endometrioma management strategies on ovarian reserve: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1631108. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1631108.
24. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD009591. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2.
25. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1609–1615. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035.
26. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):515–522. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1614.
27. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013;120(11):1308–1320. https://doi.org/10.1111/1471-0528.12366.

28. Zhang Q, Duan J, Liu X, Guo SW. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;428:1–16. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.03.015.
29. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;96(3):685–691. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.064.
30. Takeuchi A, Koga K, Satake E, et al. Endometriosis triggers excessive activation of primordial follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5547–5554. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00281.
31. Wu Y, Yang R, Lan J, Jiao X, Zhang Q. Ovarian endometrioma negatively impacts oocyte quality and quantity but not pregnancy outcomes in women undergoing IVF/ICSI treatment: a retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:739228. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.739228.
32. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):809–825. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv035.
33. Dai Y, Lin X, Liu N, et al. Integrative analysis of transcriptomic and metabolomic profiles reveals abnormal phosphatidylinositol metabolism in follicles from endometriosis-associated infertility patients. *J Pathol*. 2023;260(3):248–260. https://doi.org/10.1002/path.6079.
34. Flores VA, Vanhie A, Dang T, Taylor HS. Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4561–4568. https://doi.org/10.1210/jc.2018-01227.
35. Regiani T, Cordeiro FB, Costa LVT, et al. Follicular fluid alterations in endometriosis: label-free proteomics by MS(E) as a functional tool for endometriosis. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61(5):263–276. https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1037025.
36. Ghodsi M, Hojati V, Attaranzadeh A, Saifi B. Evaluation of IL-3, IL-5, and IL-6 concentration in the follicular fluid of women with endometriosis: a cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(3):213–220. https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i3.10713.
37. Kunitomi C, Harada M, Takahashi N, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(1):40–52. https://doi.org/10.1093/molehr/gaz066.
38. Singh AK, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reprod Toxicol*. 2013;42:116–124. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.005.
39. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238. https://doi.org/10.1155/2017/7265238.
40. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2431–2432. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.068.
41. Li Y, Zhou W, Ding J, et al. Integrative single-cell analysis reveals iron overload-induced senescence and metabolic reprogramming in ovarian endometriosis-associated infertility. *Adv Sci (Weinh)*. 2025;12(11):e2417528. https://doi.org/10.1002/advs.202417528.
42. Ni Z, Li Y, Song D, et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity. *Cell Death Dis*. 2022;13(7):579. https://doi.org/10.1038/s41419-022-05037-8.
43. Yland J, Carvalho LFP, Beste M, et al. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(3):399–408. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.12.005.
44. Shekibi M, Heng S, Nie G. MicroRNAs in the regulation of endometrial receptivity for embryo implantation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6210. https://doi.org/10.3390/ijms23116210.
45. Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M. Evaluation of serum anti-Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;172:62–64. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.003.
46. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Anti-Muellerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(11):713–716. https://doi.org/10.3109/09513590903159615.
47. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):688–701. https://doi.org/10.1093/humupd/dmu020.
48. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839–852. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
49. Zaporozhan VM, Hladchuk IZ, Rozhkovska NM, et al. Hlybokyi endometrioz: ohliad suchasnykh rekomendatsii ta vlasni dani [Deep endometriosis: a review of modern recommendations and own data]. *Reprod Endocrinol*. 2022;(2):26–36 (In Ukrainian). https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.274979.
50. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666–682. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z.
51. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(3):591–598. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031.
52. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciantonio M, Marchetti C, Perniola G, Benedetti Panici P. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2190–2198. https://doi.org/10.1093/humrep/deu199.

53. Rius M, Gracia M, Ros C, et al. Impact of endometrioma surgery on ovarian reserve: a prospective, randomized, pilot study comparing stripping with CO2 laser vaporization in patients with bilateral endometriomas. *J Int Med Res*. 2020;48(6):0300060520927627. https://doi.org/10.1177/0300060520927627.
54. Muzii L, Achilli C, Lecce F, et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril*. 2015;103(3):738–743. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.101.
55. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD004992. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004992.pub4.
56. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048–1079. https://doi.org/10.1210/er.2018-00242.

Дата надходження статті до редакції: 15.12.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування alla.volyanska@onmedu.edu.ua

UDC 615.225.2:616-03
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-13

M. M. Perepeliuk https://orcid.org/0009-0001-8521-2285

PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS IN HEPATOLOGY AND VENOUS THROMBOEMBOLISM: REAL-WORLD EVIDENCE ANALYSIS (2016–2025)

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 615.225.2:616-03

M. M. Perepeliuk

PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS IN HEPATOLOGY AND VENOUS THROMBOEMBOLISM: REAL-WORLD EVIDENCE ANALYSIS (2016–2025)

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Background. Statins, as inhibitors of HMG-CoA reductase, exert pleiotropic effects beyond lipid lowering, including endothelial-protective, anti-inflammatory, and antifibrotic properties relevant to liver diseases and venous thromboembolism (VTE).

Objective. To summarize real-world evidence on the pleiotropic effects of statins in hepatology, define the "therapeutic window" in cirrhosis, and evaluate their role in VTE prevention.

Materials and Methods. A structured literature search was performed in PubMed for the period 2016–2025 using predefined keywords related to statins, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, portal hypertension, and VTE. A total of 261 publications were identified, of which 35 met the inclusion criteria. To minimize bias, studies employing modern pharmacoepidemiological approaches were prioritized, including propensity score matching, time-lag analysis, and sensitivity analyses.

Results. Statin therapy is associated with improved intrahepatic hemodynamics through KLF2 signaling and nitric oxide pathways, as well as antifibrotic effects mediated by Rho-kinase inhibition. In real-world cohort studies, statin use has been linked to reduced risks of cirrhosis decompensation, hepatocellular carcinoma, and mortality, particularly in patients with compensated disease. The concept of a "therapeutic window" suggests the most favorable benefit-risk balance in patients with Child–Pugh class A cirrhosis. In the context of VTE, statins demonstrate modest effects in primary prevention but a more consistent reduction in recurrence risk. Observational data support a favorable safety profile and challenge the concept of "statin phobia."

Conclusions. Statins may be considered as adjunctive therapy in selected patients with chronic liver disease and increased thrombotic risk. The greatest benefit appears to be observed in compensated stages of disease, while further randomized controlled trials are needed to establish causality and refine clinical indications.

Keywords: statins; pleiotropic effects; liver cirrhosis; venous thromboembolism; real-world evidence.

УДК 615.225.2:616-03

М. М. Перепелюк

ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ СТАТИНІВ У ГЕПАТОЛОГІЇ ТА ЗА НАЯВНОСТІ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЙ: АНАЛІЗ РЕАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ (2016–2025)

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Анотація. У статті представлено аналіз плейотропних ефектів статинів у гепатології та за наявності венозних тромбоемболій (ВТЕ), що базується на даних PubMed за період 2016–2025 рр. Розглянуто молекулярні механізми гепатопротекції. Наведено докази ефективності статинів у зниженні ризику декомпенсації цирозу печінки та профілактиці гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів із вірусними гепатитами. Окрему увагу приділено зниженню частоти первинних та рецидивуючих ВТЕ в умовах реальної практики.

Ключові слова: статини; плейотропні ефекти; цироз печінки; венозна тромбоемболія; реальна практика.

Introduction

Statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors) have remained the cornerstone of cardioprotection over the past decades. However, accumulating evidence from the last decade indicates that their biological role extends far beyond their lipid-lowering effect. The pleiotropic effects of statins, primarily endothelial-protective, anti-inflammatory, and antifibrotic, open new perspectives for the treatment of liver diseases and vascular complications, particularly venous thromboembolism (VTE).

According to the systematic analysis by Abdulrazzak et al. (2025), statins demonstrate a unique ability to modulate intrahepatic hemodynamics, making them potential candidates for the treatment of portal hypertension, in contrast to many other non-cardiological applications where the evidence base remains controversial [1]. Of particular importance is their effect on the Rho-kinase signaling pathway and the expression of the transcription factor KLF2, which ensures restoration of sinusoidal endothelial function through activation of nitric oxide synthesis.

In the cohort study by Simon et al. (2019), therapy with lipophilic statins was shown to be associated with a statistically significant reduction in the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) and mortality among patients with chronic viral hepatitis, without direct assessment of the effect on fibrosis progression [2]. This correlates with findings from large real-world cohort studies demonstrating a significant

© M. M. Perepeliuk, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

reduction in liver-related mortality among patients with comorbid conditions.

The meta-analysis by Kunutsor et al. (2017), which included randomized and observational studies, showed that statin use was associated with a moderate reduction in the risk of a first episode of VTE, particularly deep vein thrombosis; the authors suggest that this effect may be partially explained by the pleiotropic anti-inflammatory and antithrombotic properties of statins, although the results characterized by heterogeneity [3].

Despite encouraging scientific findings, a certain degree of "statinophobia" still persists in clinical practice, driven by concerns regarding the hepatotoxicity of these drugs. This creates a barrier to the use of the pathogenetic potential of statins in patients at high risk of decompensation of liver diseases and vascular catastrophes.

The objective of the study was to summarize current data on the pleiotropic effects of statins in real-world clinical practice, to determine the "therapeutic window" for their safe use in liver cirrhosis, and to assess their role in the prevention of VTE. To achieve this aim, the methodological reasons for discrepancies between the results of observational and randomized controlled trials (RCTs) were analyzed, and the sources of systematic bias in the assessment of non-cardiological effects were identified.

Materials and Methods

The search for scientific publications was conducted in the specialized medical database PubMed for the period from January 2016 to December 2025. The following keywords and their combinations were used: statins, real-world, VTE, cirrhosis, portal hypertension, HCC, HBV, HCV, MASLD/NAFLD.

The initial search in the PubMed database using the specified search terms identified 261 unique publications. The search was performed using combinations of keywords with the filters "humans" and "adults 19+". Based on relevance criteria, 35 articles were selected for full-text analysis. All sources included in the final review were identified in the PubMed database, ensuring their compliance with international standards of biomedical peer review and the transparency of the evidence base.

The studies reviewed employed methods to minimize the "healthy user" effect by balancing patient groups according to age, sex, disease severity, and concomitant comorbidities. The analyzed publications included time-lag analysis to eliminate immortal time bias by establishing a fixed waiting period before the initiation of drug effect assessment. Sensitivity analyses were performed to evaluate the robustness of the results to potential unmeasured confounding factors. Relative risk (RR) and odds ratio (OR) estimates were summarized using 95% confidence intervals. The topic of the scientific study was approved at a meeting of the Department of Internal Medicine No. 2 with Postgraduate Education (Protocol No. 7 dated May 20, 2025).

Research results and their discussion

1. Methodological evolution of real-world practice analysis

One of the most widely discussed topics in modern pharmacoepidemiology is the discrepancy between the results of RCTs and observational studies. In this context, Karim et al. (2016) as well as Suissa et al. (2020) have described in detail the mechanisms of time-related biases, in particular "immortal time bias," which may lead to an overestimation of drug effects in previous studies [4; 5]. This bias occurred when the time from diagnosis to the initiation of statin therapy was incorrectly attributed to the treatment period, which artificially inflated survival.

However, analysis of publications from 2021–2025 demonstrated a shift toward a qualitatively new methodology, namely the use of propensity score–based balancing methods and time-dependent models. In a large observational study, Mahmud et al. (2022) showed that after multivariable adjustment, statin use is associated with a reduced risk of severe complications of cirrhosis, including acute-on-chronic liver failure [6].

Similarly, in contemporary cohort analyses focused on VTE, the use of adjusted models demonstrated that statin therapy may be associated with a reduced risk of VTE recurrence even after accounting for potential confounding factors [7].

Taken together, these data suggest a probable contribution of pleiotropic mechanisms of statins, although a causal relationship requires further confirmation.

2. Molecular pathways of hepatoprotective action

Modern hepatology considers statins not as lipid-lowering agents, but as modulators of hepatic microcirculation through the regulation of endothelial protective signaling pathways, particularly those related to KLF2 signaling. Experimental data suggest that these mechanisms may improve sinusoidal endothelial function and increase nitric oxide bioavailability via eNOS-dependent pathways [8].

In the setting of cirrhosis, which is characterized by sinusoidal endothelial dysfunction and reduced NO-dependent vasodilation, such effects may potentially contribute to a reduction in intrahepatic vascular resistance and a moderate decrease in portal pressure, without significant changes in systemic arterial pressure [1; 9].

The antifibrotic effects of statins are likely partly related to modulation of RhoA/Rho-kinase-dependent signaling pathways, which, according to experimental data, may limit the activation of hepatic stellate cells and their transformation into a myofibroblast-like phenotype. These mechanisms are associated with reduced fibrogenic activity and extracellular matrix production. In the context of portal hypertension, this may potentially contribute to a reduction in the dynamic component of intrahepatic vascular resistance, although a direct causal relationship between these molecular effects and clinical hemodynamic changes in humans has not yet been definitively established [10; 11].

To date, there is no clinically proven effect of statins on M1/M2 polarization of Kupffer cells in humans. However, experimental data suggest that statin therapy may induce anti-inflammatory changes in the liver through effects on macrophage-mediated inflammatory pathways. In particular, in a diet-induced mouse model of nonalcoholic steatohepatitis, atorvastatin administration led to suppression of NF-κB-dependent signaling, a reduction in the number of F4/80-positive macrophages, and decreased

severity of hepatic inflammation. This indicates the ability of statins to modify the inflammatory microenvironment of the liver through effects on macrophage functional status [12].

3. Differentiated approach to molecule selection: lipophilicity versus hydrophilicity

The clinical discussion regarding the choice between atorvastatin, simvastatin and rosuvastatin in hepatological practice is based on their physicochemical properties. Given their higher membrane permeability, lipophilic statins may theoretically reach not only hepatocytes but also non-parenchymal liver cells, including stellate cells, which is considered a possible explanation for differences in their pleiotropic effects compared with hydrophilic analogues [13].

Epidemiological data and meta-analyses suggest that the use of lipophilic statins may be associated with a more pronounced reduction in the risk of HCC compared with hydrophilic analogues, although a causal relationship has not been established. Experimental models also demonstrate that atorvastatin may exert a stronger effect on cellular signaling pathways and gene expression related to hepatic carcinogenesis, which may potentially explain these clinical observations [14; 15].

Hydrophilic statins, in particular rosuvastatin and pravastatin, are characterized by minimal metabolism via the CYP3A4 isoform of cytochrome P450, which potentially reduces the risk of interactions with drugs affecting this cytochrome system. At the same time, their transport into hepatocytes largely depends on transporter proteins (primarily OATP1B1 and BCRP); therefore, during combination therapy, particularly with direct-acting antiviral agents or antiretroviral drugs, increased systemic exposure may occur, requiring dose adjustment and assessment of potential drug–drug interactions. Thus, the choice between hydrophilic and lipophilic statins in hepatological practice is determined not only by cytochrome-mediated metabolism but also by the profile of transport interactions and the specific concomitant therapy regimen [16; 17].

4. Clinical efficacy and safety of statins in liver cirrhosis

Analyses of large national cohorts from Taiwan, Sweden, and the United States indicate that statin use in patients with chronic liver diseases is associated with a reduced risk of clinical progression, including cirrhosis decompensation, development of HCC, and overall mortality. Although the magnitude of the effect varies between studies, most real-world data demonstrate a relative risk reduction of approximately 30–50%, supporting the potential clinical benefit of statins in this population [18; 19].

The concept of a "therapeutic window" for statin use in liver cirrhosis suggests the most favorable benefit-risk ratio in patients with compensated disease (Child–Pugh class A), whereas in more advanced stages of cirrhosis (classes B/C), the safety profile of these drugs requires greater caution and an individualized dosing approach. In particular, clinical studies indicate that in patients with decompensated cirrhosis, statin use may be associated with an increased risk of adverse effects, which is dose-dependent and requires careful clinical and laboratory monitoring [20; 21].

With deterioration of liver function (Child–Pugh classes B/C), pharmacokinetic changes in statins occur, including reduced hepatic clearance and increased systemic exposure, which in turn may be associated with an increased risk of myopathy and other adverse events [20].

Of particular interest is the potential effect of statins on the risk of portal vein thrombosis, a common complication of cirrhosis and portal hypertension. Real-world clinical data indicate that statin use is associated with a statistically significant reduction in the incidence of portal vein thrombosis; in a propensity score-matched analysis, the risk was reduced by approximately 76% (HR ≈ 0.24), suggesting a possible protective effect of this drug class [22]. Although the magnitude of the association appears clinically significant, it should be interpreted in light of potential residual confounding and selection bias inherent to real-world cohort studies, which does not allow the observed effect to be unequivocally interpreted as causal.

5. Oncoprevention strategy in relation to hepatocellular carcinoma

Experimental studies in HCC models have shown that inhibition of the mevalonate pathway by statins disrupts the geranylgeranylation processes of small guanosine triphosphate-binding regulatory proteins of the Ras/Rho family, which may suppress oncogenic signaling cascades and tumor cell proliferation [23].

Accumulated clinical data suggest that statin use is associated with a reduced risk of HCC development in populations with chronic liver diseases [24].

The most pronounced cancer-protective signal is observed in patients with chronic hepatitis B or C, including cohorts of patients with cirrhosis, although a causal relationship has not been definitively established [14; 25].

Registry-based studies indicate that lipophilic statins (in particular atorvastatin and simvastatin) may be associated with a more pronounced reduction in HCC risk compared with hydrophilic analogues, which is potentially attributed to differences in tissue permeability and intracellular effects [2].

Recent systematic analyses also suggest a possible association between statin use and a lower risk of biliary tract cancer, although these data remain predominantly observational [26].

6. Steatotic liver disease (SLD) and overcoming "statin phobia"

For a long time, elevated transaminase levels were considered a relative contraindication to statin therapy; however, current data show that most such changes are transient, asymptomatic, and often normalize even without drug discontinuation, reflecting hepatic adaptation rather than true injury [27].

Clinical observations demonstrate that moderate increases in ALT/AST during statin therapy are rarely associated with clinically significant drug-induced hepatitis or liver failure [28].

In patients with SLD, statin use is associated with a reduction in fibrosis progression according to vibration-controlled transient elastography data. However, existing studies are mostly observational in nature; therefore, the observed effects should be interpreted as associations rather than proven direct antifibrotic treatment [29].

From the perspective of clinical hepatology, statins are now considered safe in most patients with chronic liver diseases when appropriate clinical monitoring is provided [30]. The current management concept for such patients does not imply avoidance of statins due to moderate transaminase fluctuations, but rather an individualized balance between cardiovascular benefit and the rare risk of hepatotoxicity [31].

7. VTE and the hemostatic system

The pleiotropic effect of statins on the hemostatic system is considered one of the potential mechanisms for reducing venous thrombotic risk; however, current data suggest that this effect is likely mediated through a combination of metabolic and anti-inflammatory mechanisms [32].

Clinical studies have shown that statin therapy may modify the tissue factor pathway of coagulation, in particular through a reduction in factor VII activity and changes in levels of tissue factor inhibitors, thereby creating a less procoagulant profile. At the same time, these changes are not uniformly expressed across all populations and do not allow the effect to be interpreted as a direct inhibition of coagulation in vivo in every patient [32].

In addition to effects on the coagulation cascade, statins have antiplatelet properties: in clinical studies in patients with hypercholesterolemia, simvastatin reduced platelet aggregation and levels of platelet activation markers (in particular sP-selectin and sCD40L), which may potentially contribute to a reduction in thrombotic risk [33].

In a large nationwide Danish population cohort (601,011 individuals initiating statin therapy and 1,803,033 comparison participants), initiation of statin therapy was associated with a small reduction in the risk of a first episode of VTE (adjusted hazard ratio approximately 0.95), indicating a weak but statistically significant preventive effect [34].

In contrast, in a large retrospective real-world cohort from Indiana (United States) including 192,908 patients with prior VTE, statin use was associated with approximately a 25% lower risk of recurrence (OR approximately 0.75), suggesting a more pronounced potential of statins in secondary prevention of thrombotic events [35].

Thus, statin therapy is associated with a small reduction in the risk of a first VTE and a more pronounced effect in secondary prevention; however, the existing evidence base, predominantly derived from observational studies, supports their use as a potential additional pharmacological approach rather than an alternative to anticoagulant prophylaxis.

Conclusions

The pleiotropic effects of statins extend beyond their lipid-lowering action and encompass key pathogenetic mechanisms of liver diseases and vascular complications. The endothelioprotective, anti-inflammatory, and antifibrotic effects provide a biological basis for considering statins as a potential adjuvant therapeutic tool, although most available evidence is currently based on observational studies.

In hepatology, the most consistent clinical associations are observed in patients with compensated forms of chronic liver diseases, where real-world data demonstrate an association between statin therapy and a reduced risk of cirrhosis decompensation, development of HCC, and mortality. This suggests that the potential benefit of statins is most likely realized at stages of preserved liver function, when the benefit-risk ratio is optimal.

Current data revise traditional concepts regarding statin hepatotoxicity in SLD and other chronic liver conditions. Moderate elevations in transaminases are usually transient and rarely associated with clinically significant liver injury, allowing statins to be considered a safe strategy when appropriate clinical monitoring is provided.

In VTE prevention, the effect of statins differs depending on the clinical context: in primary prevention, only a small reduction in the risk of a first VTE episode is observed, whereas in secondary prevention a more consistent association with reduced recurrence risk is seen, which is likely related to their effects on coagulation balance, platelet activation, and systemic inflammation.

Overall, statins should be considered not as an alternative to standard treatment methods, but as a potential multiorgan risk modifier. Their use is most justified as part of combination therapy in selected patients, while the determination of optimal treatment regimens requires further prospective randomized studies.

REFERENCES

1. Abdulrazzak E, Fakhoury B, Jaan A, et al. Statin therapy and portal pressure reduction in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2025;45(10):e70326. https://doi.org/10.1111/liv.70326.
2. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a nationwide Swedish population. *Ann Intern Med.* 2019;171(5):318–327. https://doi.org/10.7326/M18-2753.
3. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4(2):e83–e93. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30184-3.
4. Karim ME, Gustafson P, Petkau J, Tremlett H. Comparison of statistical approaches for dealing with immortal time bias in drug effectiveness studies. *Am J Epidemiol*. 2016;184(4):325–335. https://doi.org/10.1093/aje/kwv445.
5. Suissa S, Dell'Aniello S. Time-related biases in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(9):1101–1110. https://doi.org/10.1002/pds.5083.
6. Mahmud N, Chapin S, Goldberg DS, Reddy KR, Taddei TH, Kaplan DE. Statin exposure is associated with reduced development of acute-on-chronic liver failure in a Veterans Affairs cohort. *J Hepatol*. 2022;76(5):1100–1108. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.034.
7. Li R, Yuan M, Yu S, et al. Effect of statins on the risk of recurrent venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021;165:105413. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105413.
8. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as a new indication for statins. *Gut*. 2020;69(5):953–962. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318237.

9. Alvarado-Tapias E, Brujats A, Puente A, et al. Hemodynamic effects of carvedilol plus simvastatin in cirrhosis with severe portal hypertension and suboptimal response to β-blockers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Hepatology*. 2025;82(1):140–154. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001148.
10. Gratacós-Ginès J, Pose E. Role of statins in cirrhosis and portal hypertension. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023;22(2):50–57. https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000015.
11. Rodríguez S, Raurell I, Torres-Arauz M, García-Lezana T, Genescà J, Martell M. A nitric oxide-donating statin decreases portal pressure with a better toxicity profile than conventional statins in cirrhotic rats. *Sci Rep*. 2017;7:40461. https://doi.org/10.1038/srep40461.
12. Lastuvkova H, Alaei Faradonbeh F, Schreiberova J, et al. Atorvastatin modulates bile acid homeostasis in mice with diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6468. https://doi.org/10.3390/ijms22126468.
13. Zhang X, Lou D, Fu R, Wu F, Zheng D, Ma X. Association between statins types with incidence of liver cancer: an updated meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2024;31(6):762–775. https://doi.org/10.2174/0929867330666230701000400.
14. Li X, Sheng L, Liu L, Hu Y, Chen Y, Lou L. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):98. https://doi.org/10.1186/s12876-020-01222-1.
15. Tarar ZI, Farooq U, Inayat F, et al. Statins decrease the risk of hepatocellular carcinoma in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *World J Exp Med*. 2024;14(4):98543. https://doi.org/10.5493/wjem.v14.i4.98543.
16. Caro L, Prueksaritanont T, Fandozzi CM, et al. Evaluation of pharmacokinetic drug interactions of the direct-acting antiviral agents elbasvir and grazoprevir with pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin in healthy adults. *Clin Drug Investig*. 2021;41(2):133–147. https://doi.org/10.1007/s40261-020-00974-8.
17. Balasubramanian R, Maideen NMP. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and their drug interactions involving CYP enzymes, P-glycoprotein and OATP transporters: an overview. *Curr Drug Metab*. 2021;22(5):328–341. https://doi.org/10.2174/1389200222666210114122729.
18. Chang FM, Wang YP, Lang HC, et al. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: a population-based study. *Hepatology*. 2017;66(3):896–907. https://doi.org/10.1002/hep.29172.
19. Sharma R, Simon TG, Hagström H, et al. Statins are associated with a decreased risk of severe liver disease in individuals with noncirrhotic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(4):749–759.e19. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.017.
20. Marrache MK, Rockey DC. Statins for treatment of chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(3):200–207. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000716.
21. Pose E, Napoleone L, Amin A, et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):31–41. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30320-6.
22. Amjad W, Jiang Z, Lai M. Statin use in cirrhosis and its association with incidence of portal vein thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;39(5):955–963. https://doi.org/10.1111/jgh.16495.
23. Ogura S, Yoshida Y, Kurahashi T, et al. Targeting the mevalonate pathway is a novel therapeutic approach to inhibit oncogenic FoxM1 transcription factor in human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2018;9:21022–21035. https://doi.org/10.18632/oncotarget.24781.
24. Wang Y, Wang W, Wang M, Shi J, Jia X, Dang S. A meta-analysis of statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:5389044. https://doi.org/10.1155/2022/5389044.
25. Ruan J, Fang Y, Zhang X, Zhang Q, Song J. Statins exposure and adverse events in participants with chronic viral hepatitis: a meta-analysis based on cohort studies. *npj Gut and Liver*. 2025;2(1):7. https://doi.org/10.1038/s44355-025-00020-4.
26. Cheung KS, Yeung YWM, Wong WS, Li B, Seto WK, Leung WK. Statins associate with lower risk of biliary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2023;12(1):557–568. https://doi.org/10.1002/cam4.4942.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526–2539. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy182.
28. Kim HS, Lee SH, Kim H, et al. Statin-related aminotransferase elevation according to baseline aminotransferases level in real practice in Korea. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(3):266–272. https://doi.org/10.1111/jcpt.12377.
29. Zhou XD, Kim SU, Yip TCF, et al. Long-term liver-related outcomes and liver stiffness progression of statin usage in steatotic liver disease. *Gut*. 2024;73(11):1883–1892. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333074.
30. Sung S, Al-Karaghouli M, Kalainy S, Cabrera Garcia L, Abraldes JG. A systematic review on pharmacokinetics, cardiovascular outcomes and safety profiles of statins in cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:120. https://doi.org/10.1186/s12876-021-01704-w.
31. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38–e81. https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073.
32. Rao AK, Del Carpio-Cano F, Janapati S, et al. Effects of simvastatin on tissue factor pathway of blood coagulation in STATCOPE (simvastatin in the prevention of COPD exacerbations) trial. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1709–1717. https://doi.org/10.1111/jth.15282.

33. Barale C, Frascaroli C, Senkeev R, Cavalot F, Russo I. Simvastatin effects on inflammation and platelet activation markers in hypercholesterolemia. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6508709. https://doi.org/10.1155/2018/6508709.
34. Skajaa N, Szépligeti SK, Horváth-Puhó E, Ghanima W, Hansen JB, Sørensen HT. Initiation of statins and risk of venous thromboembolism: population-based matched cohort study. *Thromb Res.* 2019;184:99–104. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.003.
35. Stewart LK, Sarmiento EJ, Kline JA. Statin use is associated with reduced risk of recurrence in patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2020;133(8):930–935.e8. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.12.032.

Дата надходження статті до редакції: 12.01.2026.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування doknik@ukr.net

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

УДК 618.3-06-089
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-14

В. О. Заболотнов[1] https://orcid.org/0000-0001-8901-6209
С. В. Гордійчук[1] https://orcid.org/0000-0003-4609-7613
В. Й. Шатило[1] https://orcid.org/0000-0001-7362-4787
О. О. Хватова[1] https://orcid.org/0000-0002-5388-3121
А. В. Гайченко[2] https://orcid.org/0000-0003-2653-7386

ГОСТРИЙ ЖИВІТ У ВАГІТНИХ У ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ (З КЛІНІЧНИМИ ВИПАДКАМИ)

[1] Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради, Житомир, Україна
[2] Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

УДК 618.3-06-089

В. О. Заболотнов[1], С. В. Гордійчук[1], В. Й. Шатило[1], О. О. Хватова[1], А. В. Гайченко[2]
ГОСТРИЙ ЖИВІТ У ВАГІТНИХ У ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ (З КЛІНІЧНИМИ ВИПАДКАМИ)
[1] Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради, Житомир, Україна
[2] Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

Метою роботи є аналіз клінічних випадків гострого живота під час вагітності з визначенням ключових діагностичних помилок, тактичних рішень і практичних висновків.

Результати. Розглянуто випадки: розрив матки після консервативної міомектомії; спонтанний гемоперитонеум за доношеної вагітності (SHiP), який зажадав негайного хірургічного втручання – кесаревого розтину, субтотальної екстирпації матки; гостра кишкова непрохідність у терміні вагітності 26 тижнів, пов'язана з міомою матки, інверсією матки, обтурацією малого таза, обтурацією товстого кишечника; епіплоїчний апендицит у 36 тижнів вагітності.

Висновки. Гострий живіт під час вагітності є потенційно загрозливим для життя станом і складною мультифакторною клінічною ситуацією, що поєднує фізіологічно змінену анатомію, модифіковані лабораторні показники й високий ризик швидкої декомпенсації матері та плода.

Ключові слова: гострий живіт, третій триместр вагітності.

UDC 618.3-06-089

V. O. Zabolotnov[1], S. V. Gordiychuk[1], V. Y. Shatylo[1], O. O. Khvatova[1], A. V. Haichenko[2]
ACUTE ABDOMEN IN PREGNANT WOMEN IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY (WITH CLINICAL CASES)
[1] Zhytomyr Medical Institute of Zhytomyr Regional Council, Zhytomyr, Ukraine
[2] Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Acute abdomen during pregnancy is a complex clinical problem that combines a high risk of obstetric complications with the need to differentiate between a wide range of surgical and non-obstetric conditions. The incidence of non-obstetric urgent pathology in pregnant women is low, but it poses a significant threat to the life of the mother and fetus in case of diagnostic delay.

Aim. The aim of this study is to analyze clinical cases of acute abdomen during pregnancy, identifying key diagnostic errors, tactical decisions, and practical conclusions.

Results. The following cases were examined: uterine rupture following conservative myomectomy; spontaneous hemoperitoneum in a full-term pregnancy (SHiP), which required immediate surgical intervention – a cesarean section and subtotal hysterectomy; acute intestinal obstruction at 26 weeks of gestation associated with uterine myoma, uterine inversion, pelvic obstruction, and colonic obstruction; omental appendicitis at 36 weeks of gestation.

Clinical lesson: underestimation of uterine scarring and delay in surgical intervention increase the risk of massive blood loss. Endometriosis may be associated with spontaneous hemoperitoneum during pregnancy (SHiP), which requires immediate surgical intervention. Myomatous nodes can cause atypical urgent symptoms that mimic surgical intestinal pathology. Epiploic appendicitis is a rare but possible cause of acute pain during pregnancy

© В. О. Заболотнов, С. В. Гордійчук, В. Й. Шатило та ін., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Clinical cases demonstrate that: atypical course does not exclude catastrophic pathology, a wait-and-see approach in hemodynamic instability is dangerous, and a multidisciplinary approach should be applied at an early stage.

Conclusions. Acute abdomen during pregnancy is a potentially life-threatening condition and a complex multifactorial clinical situation that combines physiologically altered anatomy, modified laboratory parameters, and a high risk of rapid decompensation of the mother and fetus. Delay in diagnosis and surgical intervention is associated with a significant increase in maternal and perinatal morbidity.

Keywords: acute abdomen, third trimester of pregnancy.

Вступ

Виникнення гострого живота під час вагітності супроводжується насамперед високим відсотком акушерських ускладнень, створює хірургічні проблеми.

Гострий живіт, який виникає під час вагітності, може мати багато можливих причин [1; 2]. Будь-яка причина гострого живота може збігатися з вагітністю. Діагностичний підхід до вагітних пацієнток із сильним болем у животі дуже схожий на підхід до невагітних пацієнток із гострим животом [3]. Однак під час інтерпретації результатів анамнезу та фізикального обстеження необхідно враховувати фізіологічні зміни, пов'язані з вагітністю [4; 5].

З прогресуванням вагітності кишечник зміщується латерально та вгору (наприклад, апендикс може перемістится у верхній правий квандрант (рис. 1). Відбуваються фізіологічні зміни серцево-судинної системи під час вагітності: збільшується частота серцевих скорочень, серцевий викид, об'єм крові та знижується системний судинний опір. Наслідками цього є гранична тахікардія, фізіологічна анемія та ознаки крововтрати з'являються пізно. Щодо гематологічних показників, то спостерігається збільшення кількості еритроцитів та лейкоцитів, що, зі свого боку, зумовлює лейкоцитоз із зсувом ліворуч і може замаскувати запалення. Під час вагітності є схильність до венозного тромбозу та виникає гіперкоагуляційний стан [6].

Фізіологічні зміни дихальної системи під час вагітності включають збільшення дихального об'єму та хвилинної вентиляції легень, тоді як функціональна залишкова ємність зменшується. Це призводить до швидкої деоксигенації, прискорення частоти дихання та появи суб'єктивної задишки. Фізіологічним станом під час вагітності є компенсований респіраторний алкалоз.

Основні причини гострого живота під час вагітності:

- причини, пов'язані з вагітністю (акушерські);
- причини, не пов'язані з вагітністю (неакушерські);
- посилюється вагітністю;
- екстраабдомінальна етіологія (табл. 1).

Гострий апендицит. У 1848 році Генкок повідомив про перший випадок гострого апендициту, що ускладнив вагітність у 12 тижнів. Наразі частота гострого апендициту вагітних жінок становить від 0,04 до 0,2%. Далі за частотою йдуть холецистит, панкреатит та кишкова непрохідність. Понад 45% пацієнток спробували консервативне лікування (антибіотикотерапію та дренування), проте у 74% із них така терапія виявилася неефективною, і згодом їм знадобилося хірургічне втручання (мінімально інвазивне або відкрите) [7].

Захворювання жовчного міхура. Жовчнокам'яна хвороба є другим за поширеністю показанням до хірур-

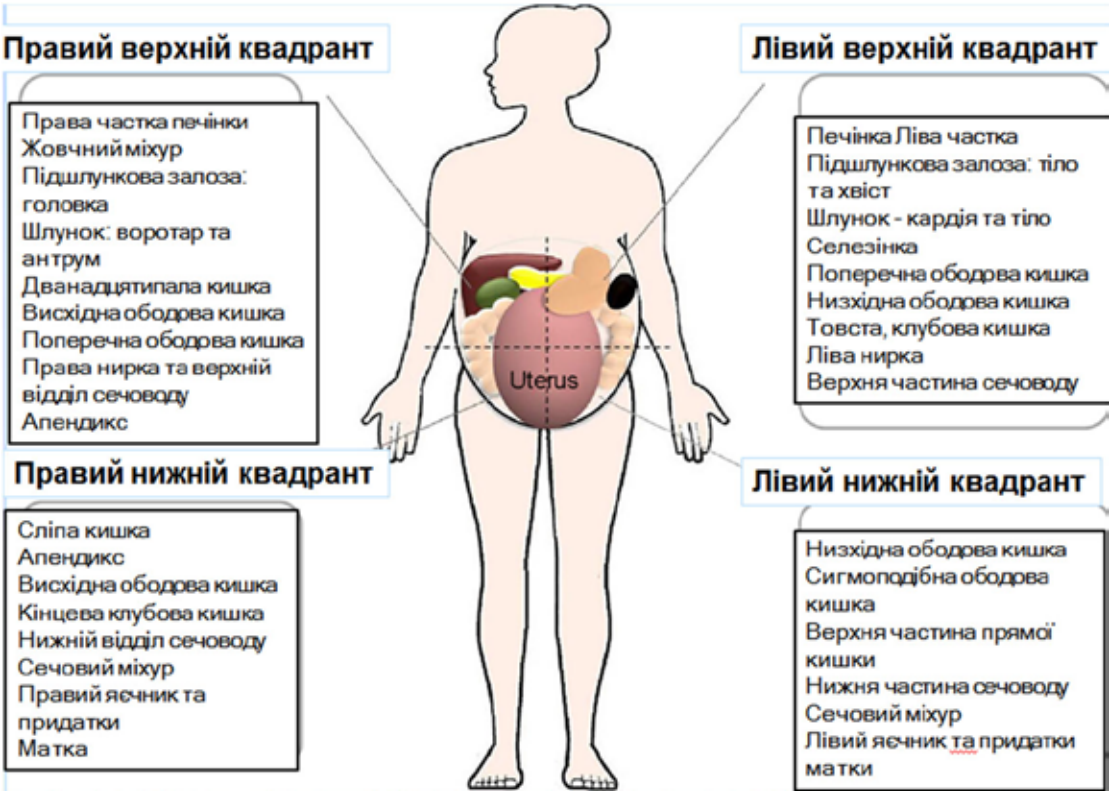


Рис. 1. Анатомічні співвідношення відповідно до різних квадрантів черевної порожнини [6]

Таблиця 1

Етіологія гострого болю в животі під час вагітності зі змінами [6]

Причини, пов'язані з вагітністю (акушерські)	Причини, не пов'язані з вагітністю (неакушерські)	Посилюється вагітністю	Екстраабдомінальна етіологія
Позаматкова вагітність, молярна вагітність, кіста яєчника (перекрут, крововилив, розрив), перекрут фаллопієвих труб, дегенерація / некроз лейоміоми матки, біль у круглій зв'язці, відшарування плаценти, гостра жирова дистрофія печінки; черевна вагітність, синдром HELLP, розрив матки, перекрут матки, розрив прямого м'яза живота, діастаз симфізу, внутрішньочеревна кровотеча	**Хірургічне лікування** Апендицит, холецистит, біліарна колька, гострий панкреатит, виразкова хвороба, сечокам'яна хвороба, кишкова непрохідність, запальне захворювання кишечника (ІВО), розрив аневризми, травма, некроз жирових підвісок сигмоподібної кишки **Медичне лікування** Гастроентерит, порфірія, серпоподібноклітинна криза, тромбоз глибоких вен	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, захворювання жовчного міхура, гострий цистит, гострий пієлонефрит, біль у м'язах та суглобах	Біль у серці, плевритичний біль, зловживання психоактивними речовинами або абстинентний синдром, інфекція оперізувального герпесу

гічного втручання під час вагітності. Гострий холецистит може вражати до 20% жінок до 40 років [1; 4].

Гострий панкреатит, що ускладнює вагітність, зустрічається рідко, з частотою 1/10 000 вагітностей, і найчастіше виникає в третьому триместрі.

Найчастіше це самообмежувальне захворювання, але воно може прогресувати до більш важкого стану, пов'язаного з поліорганною недостатністю, шоком і смертю. Материнська смертність становить 1%, а частота передчасних пологів – близько 20% [6].

Тонкокишкова непрохідність під час вагітності трапляється надзвичайно рідко, настільки, що окремий хірург загальної практики, ймовірно, спостерігає лише один-два випадки протягом своєї кар'єри. Це потенційно важкий неакушерський хірургічний стан, який може бути пов'язаний з несприятливими наслідками для матері та плода [3].

Метою роботи є аналіз клінічних випадків гострого живота під час вагітності з визначенням ключових діагностичних помилок, тактичних рішень і практичних висновків.

Матеріали та методи дослідження

Розглянуто 4 випадки розвитку гострого живота у третьому триместрі вагітності: розрив матки після консервативної міомектомії; спонтанний гемоперитонеум за доношеної вагітності (SHiP); гостра кишкова непрохідність у вагітної з міомою матки, інверсією матки й обтурацією товстого кишечника; епіплоїчний апендицит у 36 тижнів вагітності. У дослідженні проведено ретроспективний аналіз зазначених випадків із забезпеченням анонімності пацієнтів та дотриманням вимог комісії з біоетики (згідно з Протоколом № 2 від 12 травня 2025 року).

Для кожного клінічного випадку здійснено аналіз анамнестичних даних, клінічної симптоматики, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, особливостей диференційної діагностики, лікувальної тактики, оперативного втручання та материнських і перинатальних наслідків. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та рекомендацій CARE Guidelines щодо опису клінічних випадків. Під час підготовки матеріалу забезпечено повну анонімність пацієнтів та конфіденційність персональних даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Перший клінічний випадок

Тридцятидворічна повторно вагітна. Перша вагітність закінчилася викиднем у першому триместрі вагітності у 2020 році. У 2018 році виконано лапароскопічну резекцію правого яєчника з приводу ендометріоїдної кісти і консервативну міомектомію (зі слів жінки, маленький вузлик по передній стінці і хірург їй сказав, що на це не варто звертати увагу). Вагітна відвідувала жіночу консультацію, за період вагітності нікого не зацікавив протокол операції, а діагноз «рубець на матці» був відсутній. Планувалося розродження в міському пологовому будинку (другий рівень) через природні пологові шляхи [8].

О 3:00 на тлі доношеної вагітності у жінки раптово виник гострий біль у животі. Через виражений больовий синдром пацієнтка не могла перебувати в положенні на спині. Вона була госпіталізована до міського пологового будинку, де її обстежили та спостерігали за її станом протягом 11 годин. Отримала інфузію в обсязі 600–800 мл зі спазмолітиками і спазмалгон. Виконано УЗД черевної порожнини: у черевній порожнині рідина, в ділянці печінки мальформації.

Проконсультована хірургом: гострої хірургічної патології не виявлено. Жінка спрямована в обласний пологовий будинок із діагнозом «вагітність 40 тижнів. Пологи І, очікувані. Гостра правобічна колька. Асцит». Через 12 годин від початку прояву гострої клінічної симптоматики жінку доставили до обласного пологового будинку. Через погіршення показників гемодинаміки та стану плода її було терміново госпіталізовано до операційної. У черевній порожнині виявлено близько 2 літрів крові, а в ділянці дна матки ближче до лівого маткового кута – розрив довжиною до 7 см (рис. 2).

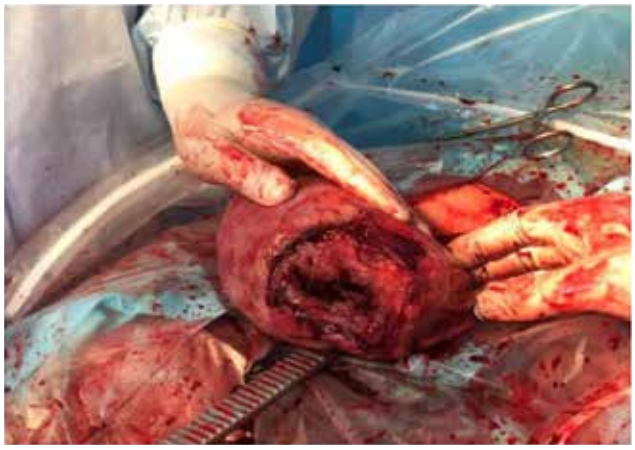


Рис. 2. Розрив матки

Місце розриву було дещо прикрите сальником і щільним згустком крові, який організувався і був вагою 600 г (мальформація в ділянці печінки). Рана на матці вшита. Під час хірургічного втручання клініка травматично-геморагічного шоку (рис. 3). Рівень гемоглобіну в операційній на висоті кровотечі становив 61 г/л. Об'єм трансфузії становив 3500 мл розчинів: Ер маса – 526 мл, плазма – 560 мл, колоїди –700 мл, кристалоїди – 1700 мл.

Клінічний урок: недооцінка рубця на матці та затримка оперативного втручання підвищують ризик масивної крововтрати. Недооцінка анамнезу оперативних втручань на матці може призвести до фатальних наслідків. Рубець на матці повинен розглядатися як фактор високого ризику незалежно від його локалізації та розміру первинного втручання.

Другий клінічний випадок

Жінкам з ендометріозом нерідко повідомляють, що вагітність може бути корисною стратегією для лікування симптомів зменшення прогресування захворювання, оскільки «псевдовагітність», викликана гормональною терапією, позитивно впливає на симптоми [9].

Існують свідчення впливу ендометріозу на вагітність та акушерський результат [9; 10]. Проте обмежені дані низької або помірної якості свідчать про те, що динаміка ендометріоїдних гетеротопій під час вагітності є мінливою: від їхнього повного зникнення до активного росту. Отже, можна зробити висновок, що вагітність не забезпечує систематичного покращення стану жінок з ендометріозом, тому пацієнткам не слід рекомендувати припиняти періодичні огляди та/або медикаментозне лікування після пологів.

Рис. 3. Відновлена (ушитий розрив) матка. Матку збережено

Пацієнткам не слід рекомендувати вагітність із єдиною метою лікування ендометріозу, оскільки вона не завжди приводить до полегшення симптомів чи стримування прогресування захворювання. Під час вагітності ендометріоми можуть змінювати свою структуру. У разі виявлення атипової ендометріоми під час УЗД вагітним рекомендується направляти пацієнток до спеціалізованих центрів із відповідним рівнем кваліфікації [10].

Можливі ускладнення під час вагітності, зумовлені вже наявним ендометріозом, пов'язані з ушкодженням таких органів та систем:

1) ендометріоми;
2) шлунково-кишкового тракту;
3) сечовидільної системи;
4) матки
5) судинного русла: спонтанний гемоперитонеум під час вагітності (SHiP).

Хоча етіологія спонтанного гемоперитонеуму під час вагітності (SHP) все ще залишається загадковою, його поява, здається, частіше зустрічається в разі ендометріозу. Кровотеча виникає з тазових ендометріозних імплантатів або через розрив судин, які найчастіше розташовані на задній поверхні матки або в параметрії. Це відбувається переважно в третьому триместрі вагітності (до 42 днів після пологів) і пов'язане з високою материнською та перинатальною захворюваністю / смертністю. Ні стадія ендометріозу, ні попередня хірургічна ерадикація ендометріозних уражень не були пов'язані зі ступенем тяжкості SHiP. Типова клінічна картина включає гострий біль у животі, гіповолемічний шок та ознаки дистресу плода, що приблизно у 94,5% випадків потребує екстреної діагностичної лапаротомії, яку переважно поєднують із кесаревим розтином [11–14].

Госпіталізовано вагітну в доношеному терміні зі скаргами на гострий, розлитий біль по всьому животу, що виник раптово. Під час огляду виявлено, що матка різко болюча при пальпації, френікус-симптом позитивний.

Виконано екстрену лапаротомію. У черевній порожнині виявлено до 1 літра крові. Проведено кесарів розтин (рис. 4), матку вшито. При ревізії органів малого таза по задньобічній поверхні праворуч виявлено гематому розміром 7 × 2 × 3 см та множинні поверхневі атипові судини (площа змінених судин – 7 × 6 см), цілісність яких було порушено у 2–3 місцях (джерело кровотечі) (рис. 5–6). Ліворуч по задній поверхні матки візуалізовано аналогічні зміни (площа – 5 × 6 см) із ділянкою крововиливу (рис. 7). Зважаючи на площу ураження матки та збереження високого ризику повторної кровотечі, виконано гістеректомію (видалення матки). Післяопераційний період без особливостей.

Рис. 4. Гемоперитонеум

Рис. 5. Правий кут матки гематома 7 × 2 × 3 см

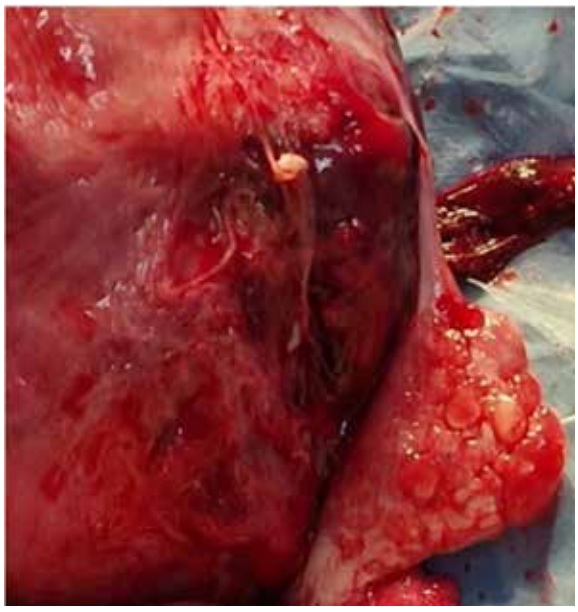


Рис. 6. Задньо-бічна поверхня матки праворуч множинні поверхневі атипові судини (площа змінених судин 7 × 6 см), цілісність яких порушена у 2–3 місцях (джерело кровотечі)

Рис. 7. Задньо-бічна поверхня матки ліворуч

Висновок патогістологічного обстеження про ушкоджену ділянку: локальна мальформація судин задньої стінки.

Клінічний урок: ендометріоз може асоціюватися зі спонтанним гемоперитонеумом під час вагітності (SHiP), що потребує негайного хірургічного втручання.

Третій клінічний випадок

У 1984 році до відділення екстреної гінекології м. Сімферополя звернулася 36-річна вагітна в терміні 26 тижнів зі скаргами на раптовий сильний біль у животі.

Під час вагінального-дворучного обстеження звернуло на себе увагу те, що шийка матки визначалася високо біля крижів, а по провідній осі таза пальпувалася стінка матки. Під час госпіталізації симптоми подразнення очеревини чітко не визначалися. У процесі спостереження (протягом 2 годин) симптоми подразнення очеревини стали позитивними. За результатами рентгенологічного обстеження виявлено «чаші Клойбера».

Діагноз: вагітність 24–26 тижнів. Загроза переривання вагітності. Гостра кишкова непрохідність.

Ухвалено рішення про проведення лапаротомії.

1. Після виконання лапаротомії виявлено інверсію шийки матки на 90 градусів у бік крижів. У дні матки виявлено субсерозний міоматозний вузол матки 8 × 9 см. Який «упирався» в лоно (рис. 8).
2. Проведено репозицію матки.
3. Виконано міомектомію.
4. Ранова поверхня на матці мала округлу форму розміром 6 × 6 см, максимальна глибина – до 1–1,5 см.
5. Викроєно ділянку великого сальника, краї сальника вшито.
6. Відокремлену ділянку сальника розміщено над раною на матці та пришито по периметру.

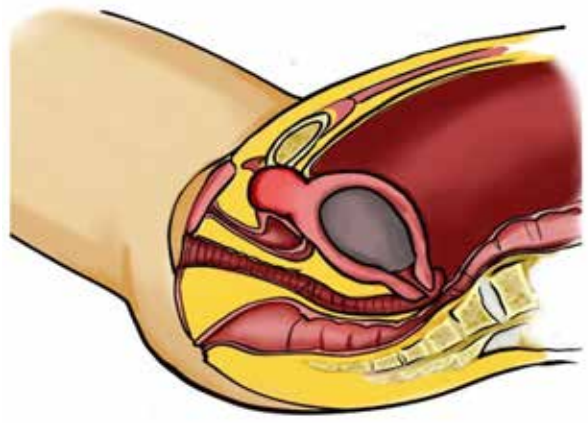


Рис. 8. Інверсія шийки матки на 90 градусів у бік крижів. Субсерозний міоматозний вузол у дні матки 8 × 9 см, який «упирався» в лоно

Після досягнення терміну пологів виконано кесарів розтин у плановому порядку. Хід операції – стандартний. При ревізії матки: ділянка, де раніше розташовувався міоматозний вузол, візуально не відрізнялася від навколишнього міометрія.

Клінічний урок: міоматозні вузли можуть спричиняти атипову ургентну симптоматику, що імітує хірургічну патологію кишечника.

Четвертий клінічний випадок

20.08.2025 р. о 16:05 до пологового будинку госпіталізовано вагітну з діагнозом: Вагітність VI, 36 тижнів. Пологи IV, очікувані. Загроза передчасних пологів. Холецистопанкреатит у стадії загострення. Сідничне передлежання плода. Багатоводдя. Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії.

Призначено спазмолітичну терапію: папаверин 2,0 – платифілін 2,0 фіз. розчин 200 мл крапельно. Дротаверин 2,0 в/м, Но-шпа 2.0 в/м.

В анамнезі: у 2012 р. виконано лапаротомне правобічне оперативне втручання з приводу апоплексії правого яєчника. У терміні 35 тижнів – ГРЗ без гіпертермії, лікувалася амбулаторно (дораміцин 5 днів) Показники лабораторного дослідження: ЗАК – лейкоциті 11,69 х 10^9/л, паличкоядерні – 2. Біохімічне обстеження без особливостей. Загальний аналіз сечі без особливостей.

21.08.2025 під час доплерографічного обстеження в матковій артерії виявлено нульовий діастолічний кровотік, у плода візуалізація утруднена через вимушене положення жінки. О 14:00 збирається консиліум у зв'язку з появою болю по лівому фланку живота.

Зважаючи на розвиток невідкладного стану плода, консиліум лікарів прийняв рішення виконати розродження шляхом кесаревого розтину в ургентному порядку.

21.08.2025, 15:30. Кесарів розтин, плід 3330 г, 52 см. Під час операції виявлено виражений злуковий процес: тіло матки на всьому протязі уздовж правого ребра, дно та частково ліві додатки інтимно зрощені з вісцеральним листком очеревини. При ревізії черевної порожнини в ділянці сигмоподібної кишки виявлено два щільно-еластичні утвори, в операційну викликано хірурга. Після повторної ревізії виявлено наявність двох некротизованих жирових підвісок сигмоподібної кишки. Некротизовані підвіски видалено та відправлено на патогістологічне дослідження (рис. 9).

Рис. 9. Некротизовані підвіски сигмоподібної кишки

Некроз жирових відростків сигмоподібної кишки, також відомий як епіплоїчний апендицит, є болючим станом, за якого жировий відросток товстої кишки запалюється й відмирає через недостатнє кровопостачання [15]. Це доброякісне захворювання, хоча воно може імітувати більш серйозні проблеми, як-от апендицит, дивертикуліт або навіть інфаркт.

Клінічний урок: епіплоїчний апендицит є рідкісною, але можливою причиною гострого болю під час вагітності.

Висновки

Гострий живіт під час вагітності є потенційно загрозливим для життя станом і складною мультифакторною клінічною ситуацією, що поєднує фізіологічно змінену анатомію, модифіковані лабораторні показники й високий ризик швидкої декомпенсації матері та плода. Зволікання з діагностикою та оперативним втручанням асоціюється з достовірним зростанням материнської та перинатальної захворюваності.

Клінічні випадки демонструють, що атиповий перебіг не виключає катастрофічної патології, очікувальна тактика за гемодинамічної нестабільності є небезпечною, мультидисциплінарний підхід повинен застосовуватися на ранньому етапі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Taylor D, Smith CV, Perry RL. Acute Abdomen and Pregnancy. *Medscape* [Internet]. 2024. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/195976-overview.
2. Skelhorne-Gross GEA, Walker M, Rajendran L, et al. Pregnant patients requiring emergency general surgery: a scoping review of diagnostic and management strategies. *Can J Surg*. 2025;68(3):E190–E213. https://doi.org/10.1503/cjs.012524.
3. Dhamecha R, Pajai S, Bhasin T. Acute Abdomen in Pregnancy: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. *Cureus*. 2023;15(6):e40125. https://doi.org/10.7759/cureus.40125.
4. Alsadery HA, Bamalan OA, Aljubran HJ, Albaish LJ, Al Ghanim BZ. Non-obstetric Acute Abdomen in Pregnancy: a Review of Literature. *Med Arch*. 2023;77(4):293–298. https://doi.org/10.5455/medarh.2023.77.293-298.
5. Pecorella G, Sparic R, Morciano A, et al. Mastering nonobstetric surgery in pregnancy: insights, guidelines evaluation, and point-by-point discussion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;168(2):472–483. https://doi.org/10.1002/ijgo.15810.
6. Zachariah SK, Fenn M, Jacob K, Arthungal SA, Zachariah SA. Management of acute abdomen in pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2019;11:119–134. https://doi.org/10.2147/IJWH.S151501.
7. Choi JJ, Mustafa R, Lynn ET, Divino CM. Appendectomy during pregnancy: follow-up of progeny. *J Am Coll Surg*. 2011;213(5):627–632. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.016.
8. Zabolotnov VO, Astreyko OV, Olefir LZ, Sorokotyaga R. Obstetric complications in women who underwent conservative myomectomy before pregnancy. *Reprod Health Woman*. 2022;(8):45–51 (In Ukrainian). https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273295.
9. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis: Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology [Internet]. 2022. Available from: https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis.
10. Uluilelata M, Ormandy J. Spontaneous haemoperitoneum in pregnancy complicated by a pulmonary embolus: a case report. *Case Rep Womens Health*. 2025;47:e00722. https://doi.org/10.1016/j.crwh.2025.e00722.
11. Leeners B, Damaso F, Ochsenbein-Kolble N, Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis-facts or fiction? *Hum Reprod Update*. 2018;24(3):290–299. https://doi.org/10.1093/humupd/dmy004.
12. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):70–103. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv045.
13. Leone Roberti Maggiore U, Inversetti A, Schimberni M, Vigano P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):895–912. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.036.
14. Lier MCI, Malik RF, Ket JCF, Lambalk CB, Brosens IA, Mijatovic V. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis – A systematic review of the recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:57–65. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.012.
15. Chiabai O, Dragean CA. Acute Pain in Right Iliac Fossa during Pregnancy. *J Belg Soc Radiol*. 2022;106(1):19. https://doi.org/10.5334/jbsr.2748.

Дата надходження статті до редакції: 20.12.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування vitaliyzabolotnov@gmail.com

UDC 615.4(02):355.1
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-15

O. B. Pankevych https://orcid.org/0000-0002-1702-8689
B. P. Hromovyk https://orcid.org/0000-0002-6459-6021

PHARMACEUTICAL SAFETY OF THE STATE: RESULTS OF EXPERT ASSESSMENT

State Nonprofit Company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine

UDC 615.4(02):355.1

O. B. Pankevych, B. P. Hromovyk
PHARMACEUTICAL SAFETY OF THE STATE: RESULTS OF EXPERT ASSESSMENT
State Nonprofit Company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine

Introduction. In the context of current threats posed by the full-scale Russian armed aggression, approaches to understanding the development of the state's pharmaceutical safety (PS) require more in-depth investigation.

The aim of the work. To investigate the state of PS in Ukraine based on the views of the expert community, identify its components by importance, and determine how PS integrates into the national security system and contributes to the achievement of the UN Sustainable Development Goals.

Materials and methods. Scientific, analytical, legislative, and regulatory sources on national security and PS in Ukraine were used, incorporating methods including observation, survey, mathematical statistics, comparison, and generalization.

Results. Based on an expert evaluation conducted with the participation of 166 specialists drawn from scientific research, education, and practical pharmacy, a ranking was established to determine the relative importance and priorities of PS components. Additionally, the study assessed the degree of interrelation and influence these components exert on national security in the context of PS. Furthermore, the significance of advancing PS in alignment with the United Nations Sustainable Development Goals was identified.

Conclusions. The state of PS in Ukraine has been assessed in terms of its multidimensional structure, the interconnectedness of its components, and their influence on national security. A close connection between PS and the UN Sustainable Development Goals has been established, underscoring the need for a systemic approach to its development.

Keywords: national security, its components and priorities, pharmaceutical safety, pharmaceutical sector of the healthcare system, sustainable development goals.

УДК 615.4(02):355.1

О. Б. Панькевич, Б. П. Громовик
СТАН ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ БЕЗПЕКИ ДЕРЖАВИ: РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРТНОГО ОЦІНЮВАННЯ
ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна

У статті на підставі експертного оцінювання 166 фахівцями, задіяних у науково-освітній та практичній фармації, з'ясовано стан фармацевтичної безпеки України з погляду її структури, спорідненості та впливовості складників національної безпеки, Цілей сталого розвитку ООН.

Ключові слова: національна безпека та її складники, фармацевтична безпека, фармацевтичний сектор галузі охорони здоров'я, цілі сталого розвитку.

Introduction

Pharmaceutical safety (PS) is aimed at meeting the population's needs for equitable access to quality pharmaceutical care based on the principles of sustainable development of the pharmaceutical sector within the healthcare system. It is an integral component of the national security system. In this context, PS functions as an integral component of the national security system, combining both an independent dimension and multifaceted connections with other elements [1].

Modern challenges caused by the full-scale Russian armed aggression significantly transform the national security system of Ukraine and its components, highlighting the need to reconsider approaches to the development of PS.

Elbe S. introduced the term "pharmaceuticalization of security," which defines medicines as instruments of social stability, thereby expanding the understanding of PS: from drug quality control to the management of societal risks [2]. Pharmacy is increasingly integrating its activities with global frameworks – the UN Sustainable Development Goals, the Joint External Evaluation tool, and the One Health approach, emphasizing its key role in strengthening the resilience of health systems and ensuring security in response to pandemics and other threats [3]. In the same vein, the European Commission proposed Regulation COM

© O. B. Pankevych, B. P. Hromovyk, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

(2025) 102, which establishes a regulatory framework for risk monitoring and ensuring the security of supply of critically important medicines [4].

Research also shows that transparency and accountability in pharmaceutical systems are key mechanisms of PS, as they reduce corruption risks, guarantee the quality of medicines, and strengthen patient trust [5]. At the same time, the WHO in its 2025–2030 roadmap identified strategic directions for ensuring access to safe and high-quality medicines and medical technologies, enhancing the resilience of pharmaceutical systems, harmonizing regulatory standards, and developing local production, which should reduce the risks of shortages and healthcare inequalities [6].

The importance of PS issues also attracts the attention of Ukrainian scholars. Since the mid-2010s, the theoretical foundations of PS have been actively developed in academic works [7–11]. However, the structure and hierarchy of PS components have not yet been systematically defined, its interrelation with other elements of national security has not been established, and alignment with the UN Sustainable Development Goals until 2030 has not been achieved. These gaps determine the relevance of the present study.

The aim of the work. To investigate the state of PS in Ukraine based on the views of the expert community, identify its components by importance, and determine how PS integrates into the national security system and contributes to the achievement of the UN Sustainable Development Goals.

Materials and Methods

The research materials included scientific, analytical, legislative, and regulatory sources related to national security and PS in Ukraine. The study employed a methodological approach to expert surveying on social security issues [12], as well as methods such as observation, survey combined with the expert evaluation, mathematical statistics, comparison, and generalization.

For the survey and a priori ranking, a questionnaire was developed including socio-demographic characteristics of the experts and seven groups of evaluation questions. For the characterization of the level of PS, a five-point Likert scale was used: 5 = particularly threatening; 4 = threatening; 3 = moderately threatening/moderately safe; 2 = safe; and 1 = completely safe.

Validation of the questionnaire, i.e., the extent to which the questionnaire items correspond to the research problem, was conducted in two stages:

based on the discussion of the questionnaire by means of brainstorming among the academic staff of the Department of Organization and Economics of Pharmacy at Danylo Halytsky Lviv National Medical University (LNMU);

approved by the Ethics Committee on Scientific Research, Experimental Development, and Scientific Work at LNMU (Protocol No. 9, dated October 22, 2024).

The survey was conducted using Google Forms between October 24, 2024, and January 24, 2025, on a voluntary and anonymous basis. The sample was formed according to the "snowball" principle (i.e., each participant recruited other participants to complete the questionnaire). All respondents provided informed consent, and the completion time did not exceed 15 minutes.

The questionnaire was distributed among academic and teaching staff of higher pharmaceutical education institutions (LNMU, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, O.O. Bohomolets National Medical University, Lviv Polytechnic National University, Odessa National Medical University, and Lesya Ukrainka Volyn National University) as well as specialists from pharmacy chains (D.S., Apteka Puls, ANC, Podorozhnyk, Apteka Optovykh Ts.).

A total of 166 respondents participated in the survey. Given the unknown size of the general population, the sample volume was determined to be sufficient. According to Cochran's formula, with a 95% confidence interval and maximum variation ($p = 0.5$), the margin of error for the sample is 7.6%. In line with modern methodological recommendations, a margin of error within 5–10% is considered scientifically acceptable for drawing strategic conclusions [13].

Research results and their discussion

As shown in Figure 1, more than nine out of ten respondents (95.2%) were female. Nearly four-fifths (79.5%) held a pharmacist's educational qualification. More than one-fifth (22.3%) had an academic degree, and approximately three-quarters (72.3%) worked in practical pharmacy.

The survey participants represented various age groups and lengths of professional experience, both academic and practical. The largest group consisted of specialists with extensive professional experience (30.1%). They were followed by mid-career professionals (23.5%), early-career professionals (20.5%), and those with established careers (15.5%). A smaller proportion of respondents belonged to the group with long-term professional experience (11.4%).

Thus, the conducted survey enables the assessment of the studied PS issues, taking into account the opinions of a sufficiently representative expert community based on their socio-demographic profile.

According to the importance ranking, all 15 components of PS received high ratings ranging from 42.8% to 88.6% (Table 1). This evaluation interval can be conditionally divided into five groups.

Respondents assigned drug safety and patient safety to the first group (88.6% and 87.3%, respectively). The high significance of these components is explained by the fact that they directly determine human life and health and have critical consequences in case of violations. At the same time, they reflect both societal and professional consensus: patient safety is the core of pharmaceutical activity and a key benchmark for the development of the PS system.

The second group combined the safety of medical devices and other pharmacy assortment products, the safety of pharmaceutical professionals, and the safety of pharmaceutical services, with ratings of 74.7%, 74.1%, and 72.9%, respectively. Their ratings turned out to be somewhat lower, since their impact on the patient is indirect. At the same time, these components determine the overall level of PS: the safety of medical devices and other pharmacy assortment products minimizes

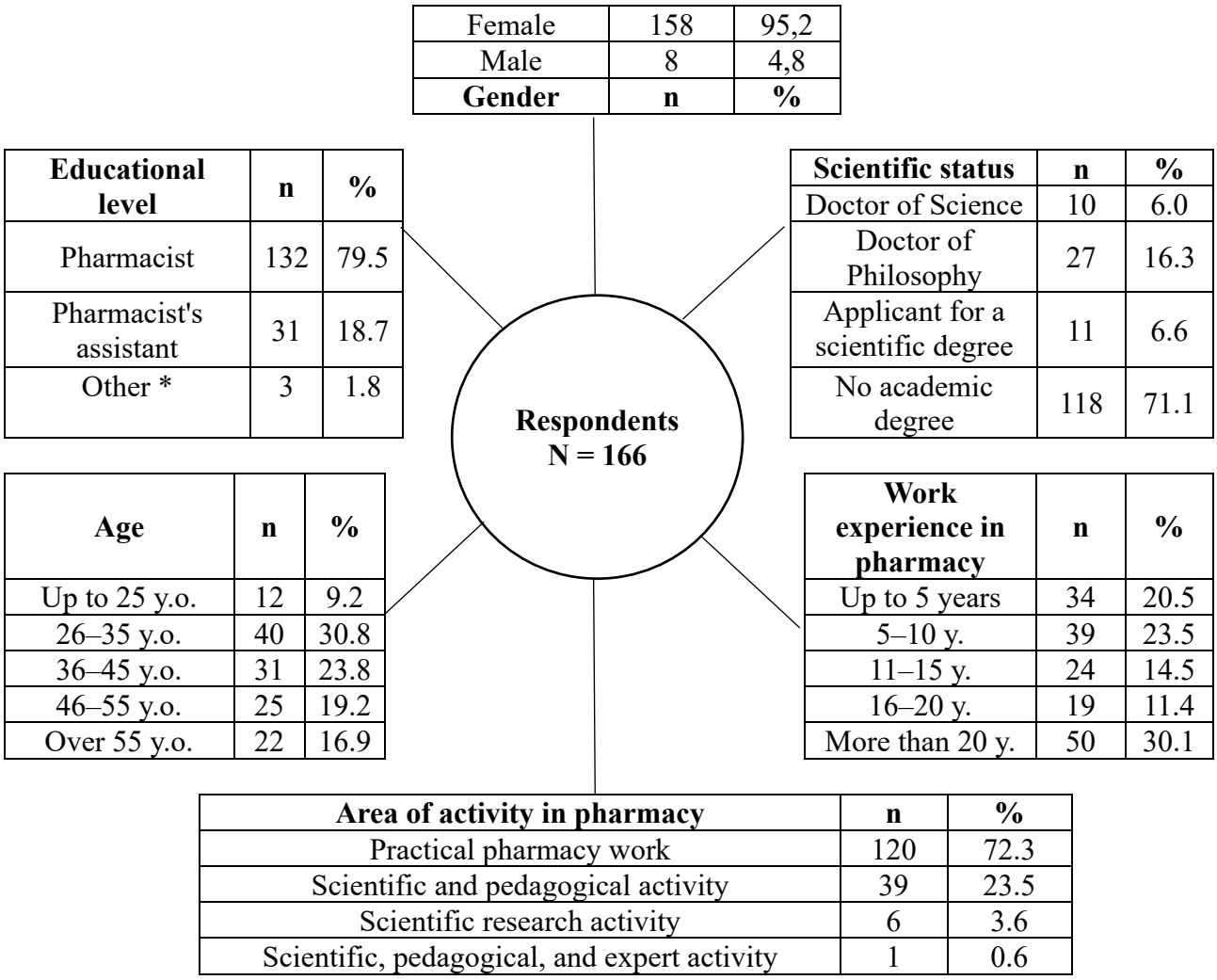


Fig. 1. Characteristics of the respondents' socio-demographic profile:

* – without pharmaceutical education

Table 1

Ranking of the importance of PS components in Ukraine

PS component name	Significance	
	n	share, %
1	2	3
The first group		
Drug safety	147	88.6
Patient safety	145	87.3
The second group		
Safety of medical devices and other pharmacy assortment products	124	74.7
Safety of pharmaceutical professionals	123	74.1
Safety of pharmaceutical services	121	72.9
The third group		
Implementation of state medical care guarantee programs regarding pharmaceutical provision	108	65.1
State regulation and self-regulation of the pharmaceutical sector of the healthcare industry and pharmaceutical activities	107	64.5
The fourth group		
Information and educational activities among the population on drug safety and pharmaceutical waste management	103	62.0
Logistics services – ensuring that patients receive the necessary medicines in the required dose, quality, cost, location, and time	98	59.0

Continuation of table 1

1	2	3
Innovation in the development of the pharmaceutical sector of the healthcare industry	96	57.8
Stockpiling of medicines and medical devices for organizing pharmaceutical provision of the population and healthcare institutions during peacetime and wartime emergencies	93	56.0
Safety of pharmaceutical organizations	89	53.6
The fifth group		
Pharmageddon**	77	46.4
Import dependence, primarily concerning active pharmaceutical ingredients necessary for the production of essential medicines	74	44.6
Integration of concepts such as pharmaceutical care, good pharmaceutical practices, the "ten-star pharmacist," social pharmacy, and social responsibility	71	42.8
*Risks arising from financial ties between pharmaceutical companies and physicians, regulatory authorities, professional organizations, patient groups, and medical journals, aimed at granting undue advantages and downplaying harm from specific medicines, as well as threats related to pharmaceutical biotechnology, drug falsification, and the disposal and neutralization of pharmaceutical waste.		

potential risks for patients; the safety of pharmaceutical professionals ensures professional competence and reduces the risk of errors; the safety of pharmaceutical services builds public trust.

The third group comprised the implementation of state medical care guarantee programs and the state regulation and self-regulation of the pharmaceutical sector of the healthcare system and pharmaceutical activities, rated at 65.1% and 64.5%, respectively. The significance of these components is lower, as they are perceived as institutional mechanisms that create conditions for PS but do not have a direct impact on the patient. At the same time, their importance is strategic – without effective regulation and state guarantees, it is impossible to ensure the systemic resilience of PS.

The fourth group consisted of information and educational activities among the population, logistics services, innovation in the development of the pharmaceutical sector, stockpiling of medicines and medical devices for emergency situations during peacetime and wartime, with corresponding ratings of 62.0%, 59.0%, 57.8%, 56.0%, and 53.6%, respectively. Their significance is lower because they are not always directly perceived by the patient. However, these components define the long-term systemic resilience of PS: the availability of medicines at the right time and place, the competitiveness of the pharmaceutical sector, preparedness for crisis situations, and the development of a culture of safe medicine use.

The fifth group included pharmageddon, import dependence, and the integration of diverse pharmaceutical management concepts (46.4%, 44.6% and 42.8%, respectively). The low scores can be explained by the fact that these components are perceived as distant or systemic risks, which are not always evident in pharmaceutical practice. At the same time, they are critically important for the systemic resilience of PS: "pharmageddon" concentrates risks of corruption, falsification, and the impact of pharmaceutical waste; import dependence makes the pharmaceutical sector vulnerable to global crises; the integration of managerial pharmaceutical concepts shapes a unified professional identity and standards. This group outlines strategic risks and defines the long-term prospects for the development of PS.

On its part, PS, as a component of national security, is influenced by all its other elements. As shown in Table 2, experts, having evaluated all elements of national security, recognized the closest affinity of PS with human security and vital (medical) security. This view is shared by 71.1% and 62.7% of experts, respectively. This is consistent, given that PS is intrinsically linked to human life and health.

At least half of the respondents acknowledged the interconnection of PS with information security (58.4%), social security (57.8%), biological and environmental safety (both 50.6%), and economic security (49.4%). While these indicators lack the immediate impact of human and medical security, they establish the institutional, social, environmental, and economic framework within which PS can evolve in a systemic manner.

About two quarters of experts also noted public safety and order, as well as state security (42.2% and 39.2%, respectively), which reflects the recognition of the role of these components of national security in strengthening the resilience of PS.

The weight of the affinity with the PS of other components of national security ranges from 18.7% to 36.1% and indicates that some experts understand national security as a complex system of interconnectedness of its elements. Such a distribution demonstrates that experts recognize PS as part of a complex system of interconnections among elements of national security, where even less obvious components matter in the long-term perspective.

To confirm the reliability of the results at this stage of the survey, respondents were asked to assess the above-mentioned components of national security in terms of their complete lack of influence on the state of PS. As shown in Table 2, according to the experts, the set of other components does not affect the state of PS at a level exceeding two quarters, specifically ranging from 8.4% (economic security) to 40.4% (security against terrorism). A correlation analysis between the ranks of national security components in terms of affinity with PS and non-

Table 2

Degree of affinity and influence of national security components in relation to PS

Components of national security	Affinity with PS			Do not affect the state of PS		
	n	share, %	rank	n	share, %	rank
Human security	118	71.1	1	17	10.2	16
Vital (medical) safety	104	62.7	2	14	8.4	18.5
Information security	97	58.4	3	19	11.4	14
Social security	96	57.8	4	19	11.4	14
Biological safety	84	50.6	5	21	12.7	12
Environmental safety	84	50.6	6	29	17.5	11
Economic security	82	49.4	7	14	8.4	18.5
Public safety and order	70	42.2	8	36	21.7	8
State security	65	39.2	9	16	9.6	17
Military security	60	36.1	10	19	11.4	14
Transport security	53	31.9	11	42	25.3	7
Energy security	44	26.5	12	35	21.1	9.5
Cybersecurity	43	25.9	13	49	29.5	3
International security	39	23.5	14	46	27.7	4.5
Technological security	36	21.7	15	43	25.9	6
Food security	35	21.1	16	46	27.7	4.5
Customs security	34	20.5	17	35	21.1	9.5
Security against terrorism	31	18.7	18.5	67	40.4	1
Political security	31	18.7	18.5	55	33.1	2
The correlation coefficient r = –0.82						

influence on the state of PS yielded a Pearson correlation coefficient [14] of r = –0.82. The high absolute value of the coefficient indicates a strong relationship between the responses to the two questions, i.e., a high consistency of respondents' opinions.

As for the level of PS, according to the five-point Likert scale only 7.2% of experts considered it particularly threatening, while at least one-fifth (21.7%) regarded it as threatening. More than half (53%) assessed the situation as moderately threatening/moderately safe. Those who considered the level of PS safe and completely safe accounted for 14.5% and 3.6% of experts, respectively. Based on the weighted arithmetic average, the overall level of PS was assessed at 3.1 points. Thus, based on the normative evaluation scale, which distinguishes between positive, negative, and mixed assessments [15], the level of PS in Ukraine is characterized by a mixed evaluation and reflects an intermediate stage between a threatening and a safe level.

By a decree of the President of Ukraine, with the aim of ensuring the national interests of Ukraine in the context of sustainable development of the economy, civil society, and the state, 17 UN Sustainable Development Goals (SDGs) to be achieved by 2030 were adopted for implementation [16, 17]. Therefore, the expert survey included an assessment of the significance of sustainable development processes in promoting the development of PS in Ukraine.

As shown in Table 3, only 7 respondents, or 4.2%, did not express a clear opinion on this issue.

However, at least four-fifths of experts (82.5%) identified Goal 3 – Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages – as the most significant in terms of contributing to the development of PS in Ukraine. This is explained by its intrinsic alignment with the essence of PS.

More than two-thirds of respondents (68.1%) highlighted Goal 4 – Quality education, i.e., ensuring inclusive and equitable quality education, including pharmaceutical education, and promoting lifelong learning opportunities. Half of the experts (54.2%) gave preference to Goal 8 – Promote sustained economic growth, full and productive employment, and decent work, while nearly half (48.8%) identified Goal 1 – End poverty – as significant. This alignment is consistent, since quality education, sustainable economic growth, and poverty alleviation establish the fundamental basis on which the resilience of PS relies.

More than two-fifths of respondents recognized the significance of the following three goals for the development of PS: Goal 16 – Peace, justice and strong institutions, which refers to building peaceful and inclusive societies, ensuring access to justice for all, and creating effective, accountable and inclusive institutions at all levels (44%); Goal 12 – Responsible consumption and production (42.8%); and Goal 17 – Partnerships for the goals, i.e., strengthening global partnerships to support the achievement of the Sustainable Development Goals (40.4%). Collectively, these goals establish the framework for the systemic advancement of PS, reflecting experts' recognition of the significance of institutional trust, international collaboration, and responsible resource utilization.

The significance of the interconnection with Sustainable Development Goals 2, 5–7, 9–11, 13–15 ranges from 13.3% to 31.3%, confirming that a considerable proportion of experts understand the strengthening of PS through the achievement of the Sustainable Development Goals. The lower scores for goals related to climate, energy, infrastructure, and gender equality can be explained by their indirect impact on PS. At the same time, experts

Table 3

Ranking of the UN Sustainable Development Goals by their significance in promoting the development of PS in Ukraine

Goal number	Goal title	Significance	
		n	share, %
Goal 3	Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages	137	82.5
Goal 4	Ensure inclusive and equitable quality education and promote lifelong learning opportunities	113	68.1
Goal 8	Promote sustained, inclusive and sustainable economic growth, full and productive employment and decent work for all	90	54.2
Goal 1	End poverty in all its forms everywhere	81	48.8
Goal 16	Promote peaceful and inclusive societies for sustainable development, provide access to justice for all	73	44.0
Goal 12	Ensure sustainable consumption and production patterns	71	42.8
Goal 17	Strengthen the means of implementation and revitalize the global partnership for sustainable development	67	40.4
Goal 9	Build resilient infrastructure, promote inclusive and sustainable industrialization and foster innovation	52	31.3
Goal 2	End hunger, achieve food security and improved nutrition, and promote sustainable agriculture	51	30.7
Goal 11	Make cities and human settlements inclusive, safe, resilient and sustainable	47	28.3
Goal 15	Protect, restore and promote sustainable use of terrestrial ecosystems	46	27.7
Goal 13	Take urgent action to combat climate change and its impacts	40	24.1
Goal 6	Ensure availability and sustainable management of water and sanitation for all	36	21.7
Goal 7	Ensure access to affordable, reliable, sustainable and modern energy for all	35	21.1
Goal 14	Conserve and sustainably use the oceans, seas and marine resources for sustainable development	34	20.5
Goal 10	Reduce inequality within and among countries	27	16.3
Goal 5	Achieve gender equality and empower all women and girls	22	13.3
No response		7	4.2

acknowledge that even these goals are components of a broader system that shapes PS. Their influence is less evident in the short term; however, they determine the long-term resilience and strategic orientation of PS.

Conclusions

The state of PS in Ukraine has been assessed in terms of its multidimensional structure, the interconnectedness of its components, and their influence on national security. A close connection between PS and the UN Sustainable Development Goals has been established, underscoring the need for a systemic approach to its development.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Hromovyk BP, Pankevych OB. The role and place of pharmaceutical security in the national security system. *Odesa Med J*. 2024;(4):78–83 (In Ukrainian). https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-13.
2. Elbe S. The pharmaceuticalisation of security: Molecular biomedicine, antiviral stockpiles, and global health security. *Rev Int Stud*. 2014;40(5):919–938. https://doi.org/10.1017/S0260210514000151.
3. Saxena K, Balani S, Srivastava P. The role of pharmaceutical industry in building resilient health system. *Front Public Health*. 2022;10:964899. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.964899.
4. European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council laying down a framework for strengthening the availability and security of supply of critical medicinal products (COM(2025) 102 final). Brussels: European Commission; 2025. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52025PC0102.
5. Thompson A. Transparency and accountability in pharmaceutical and health systems: Implications for patient trust and safety. *J Pharm Health Serv Res*. 2025;16(1). https://doi.org/10.1093/jphsr/rmaf003.
6. World Health Organization. Access to safe, effective and quality-assured health products and technologies: Roadmap for WHO action 2025–2030. Geneva: WHO; 2025. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240112049.
7. Datsko AY, Datsko OI. Teoretyko-metodolohichni zasady formuvannia farmatsevtychnoi bezpeky derzhavy [Theoretical and methodological principles of forming pharmaceutical safety of the state]. In: Hromovyk BP, editor. Modern aspects of pharmaceutical practice in Ukraine: collective monograph. Lviv: Liga-Press; 2014. p. 11–36 (In Ukrainian).

8. Voronina IS. Pharmaceutical security as a component of economic security of the state in terms of innovative models of social and economic development. *Pravo Innovatsiine Suspilstvo*. 2016;2(7):24–28 (In Ukrainian). Available from: https://apir.org.ua/wp-content/uploads/2016/12/Voronina7.pdf.
9. Belous-Sergeeva S. Research of pharmaceutical security as a component of economic security of the state. *Visuomenes Saugumas Viesoji Tvarka*. 2020;25:5–15. https://doi.org/10.13165/PSPO-20-25-01.
10. Tkachenko N, Pankevych O, Mahanova T, Hromovyk B, Lesyk R, Lesyk L. Human Healthcare and Its Pharmacy Component from a Safety Point of View. *Pharmacy (Basel)*. 2024;12(2):64. https://doi.org/10.3390/pharmacy12020064.
11. Tkachenko NO, Mysyura SS. Expert assessment of the quality of pharmaceutical information in the area of patient safety and pharmaceutical safety. *Farm Zh*. 2024;(5):3–25 (In Ukrainian). https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.01.
12. Novikova OF, Sydorchuk OG, Pankova OV, et al. Stan ta perspektyvy sotsialnoi bezpeky v Ukraini: ekspertni otsinky [State and prospects of social security in Ukraine: expert assessments]: monograph. Kyiv-Lviv: LRIDU NANU; 2018. 184 p. (In Ukrainian).
13. Kang M, Ragan BG, Park JH. Issues in outcomes research: an overview of randomization techniques for clinical trials. *J Athl Train*. 2008 Apr-Jun;43(2):215–21. https://10.4085/1062-6050-43.2.215.
14. Janse RJ, Hoekstra T, Jager KJ, Zoccali C, Tripepi G, Dekker FW, et al. Conducting correlation analysis: important limitations and pitfalls. *Clin Kidney J*. 2021;14(11):2332–2337. https://doi.org/10.1093/ckj/sfab085.
15. Bigunova NO. On the normative scale of evaluation. *Nova Filolohiia*. 2021;81(1):25–32 (In Ukrainian). https://doi.org/10.26661/2414-1135-2021-81-1-4.
16. United Nations. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. New York: UN; 2015. Available from: https://sdgs.un.org/2030agenda.
17. President of Ukraine. Ukaz Prezydenta Ukrainy vid 30 veresnia 2019 roku No. 722/2019 “Pro Tsili staloho rozvytku Ukrainy na period do 2030 roku” [Decree of the President of Ukraine On the Sustainable Development Goals of Ukraine for the period up to 2030 dated September 30, 2019 No. 722/2019]. 2019. (In Ukrainian). Available from: https://www.president.gov.ua.

Дата надходження статті до редакції: 11.07.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування pankevych.lviv@gmail.com

УДК 616.15-073.27:616.61:615.014.24
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-2-16

Н. Є. Чемодурова[1] https://orcid.org/0000-0002-3501-9567
В. А. Туркіна[1] https://orcid.org/0000-0002-0660-8485
А. М. Філіпська[1] https://orcid.org/0000-0002-5759-1521
Н. І. Гудзь[1, 2] https://orcid.org/0000-0002-2240-0852

ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ЛОСЬЙОНІВ З МІНОКСИДИЛОМ ТА РОЗЧИНІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ: АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ТЕСТУВАННЯ НА ТОКСИЧНІСТЬ (МЕТОД HET-CAM)

[1] ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна
[2] Опольський університет, Ополе, Польща

УДК 616.15-073.27:616.61:615.014.24

Н. Є. Чемодурова[1], В. А. Туркіна[1], А. М. Філіпська[1], Н. І. Гудзь[1, 2]

ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ЛОСЬЙОНІВ З МІНОКСИДИЛОМ ТА РОЗЧИНІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ: АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ТЕСТУВАННЯ НА ТОКСИЧНІСТЬ (МЕТОД HET-CAM)

[1] ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна
[2] Опольський університет, Ополе, Польща

Метою дослідження була оцінка подразнювальної дії лосьйонів, що містять 5% і 10% міноксидилу та концентратів для гемодіалізу з оцтовою і лимонною кислотами. Як тест-об'єкт використано судини хоріоалантоїсної оболонки курячих ембріонів з використанням цифрової мікрокамери. Випробування показало, що лосьйони зі вмістом 5% та 10% міноксидилу проявили виражену подразнювальну дію, концентрат для гемодіалізу з оцтовою кислотою проявив помірну подразнювальну дію, з лимонною кислотою – слабку подразнювальну дію.

Для широкого впровадження альтернативного тесту HET-CAM в Україні необхідна його імплементація на державному рівні на підставі масиву даних, отриманих для різних за складом та фізико-хімічними характеристиками засобів.

Ключові слова: подразнювальна дія, тест HET-CAM, міноксидил, концентрати для гемодіалізу.

UDC 616.15-073.27:616.61:615.014.24

N. Ye. Chemodurova[1], V. A. Turkina[1], A. M. Filipska[1], N. I. Hudz[1, 2]

SAFETY ASSESSMENT OF MINOXIDIL LOTIONS AND HEMODIALYSIS SOLUTIONS: ALTERNATIVE TOXICITY TESTING METHODS (HET-CAM METHOD)

[1] State Nonprofit Company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine
[2] University of Opole, Opole, Poland

Introduction. The HET-CAM test was developed for the assessment of the irritation potential of cosmetic, chemical and pharmaceutical products. A good correlation between the results of the HET-CAM test and the in vivo test was found in numerous experiments.

The aim of this work was to evaluate the irritant effect of 5% and 10% minoxidil lotions and acetic and citric acid hemodialysis concentrates on chicken embryo chorioallantoic membrane using a digital microcamera to objectify the research results.

Materials and research methods. Incubated eggs were used. Vessel lysis, hemorrhage, and coagulation were monitored at the chorioallantoic membrane. According to the degree and time of vascular damage the irritation caused by the substance under study was evaluated. The resulting irritation index is used as a criterion for the classification of the irritant activity of the tested substance. Data were described using the median (Me) and interquartile range.

Results and their discussion. After exposure to a lotion containing 5% minoxidil, vessel lysis began at 120 seconds, spot hemorrhages – at 30 seconds in all observations; coagulation – at 120 seconds in one observation. Exposure to a lotion containing 10% minoxidil caused vascular bleeding at 30 seconds in one observation, at 120 seconds in two observations, coagulation at 30 seconds and the lysis – at 120 seconds in all observations. Hemodialysis concentrates with acetic acid had a moderate irritating effect, and citric acid had a mild irritating effect.

Conclusions. The implementation of modern digital technologies of test visualization in the HET-CAM test allows for highly detailed photo-fixation and accurate interpretation of the results. It proves its effectiveness, expediency and informative value, which contributes to the improvement of alternative research methods.

Keywords: irritant effect, HET-CAM test, minoxidil, hemodialysis concentrates.

Вступ

Упровадження у всі сфери життєдіяльності людства інноваційних технологій обумовлює створення нової парадигми вивчення безпеки хімічних речовин. Це передбачає організацію системи тестування хімічних речовин із залученням моделей як in vitro, так і in silico, що вирішує етичні проблеми, пов'язані з використанням класичних тестів на лабораторних тваринах. Розробка й застосування альтернативних методів у медико-біологічних дослідженнях сприяє якісно новому рівню розвитку у сфері доклінічних випробувань, зокрема і в Україні.

© Н. Є. Чемодурова, В. А. Туркіна, А. М. Філіпська та ін., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Тест HET-CAM (Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane) – альтернативний метод оцінки подразнювального потенціалу косметичної, хімічної, фармацевтичної продукції (речовин і рецептур) [1; 2; 3], який донедавна не застосовувався в Україні. Водночас у численних експериментах було виявлено хорошу кореляцію між результатами тесту HET-CAM і класичним тестом Draize на очах кролів [4; 5]. Хоріоалантоїсна оболонка курячого ембріона (ХАО) – це складна високосудинна ембріональна мембрана, подібна до васкуляризованих тканин слизової оболонки людини, упродовж випробування хімічні речовини перебувають з нею у прямому контакті і зміни пошкодження судин є ознаками подразнювального потенціалу [6; 7].

Введення на ринок фармацевтичних та косметичних засобів передбачає оцінку їх подразнювальної активності на слизові оболонки для уникнення небажаних ризиків виникнення побічних ефектів.

Для корекції різних форм алопецій на косметичному ринку України реалізуються засоби у вигляді лосьйонів зі вмістом від 2 до 15% міноксидилу, який є фармацевтичним інгредієнтом – периферичним вазодилататором, забороненим для використання в косметичній продукції [8]. Проявами поширених побічних ефектів є: підвищена чутливість, гіперемія, сухість, подразнення шкіри, свербіж, лущення, контактний дерматит, висип у місці нанесення, подразнення та свербіж очей, алергічні шкірні реакції [9].

Головною функцією діалізного розчину є корекція основних показників хімічного складу крові хворого з уремією до нормальних фізіологічних величин. На кафедрі технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького були розроблені концентрати для гемодіалізу з аліфатичними карбоновими кислотами (оцтовою і лимонною), які загальновідомі своєю подразнювальною активністю [10].

Метою роботи була оцінка подразнювальної дії лосьйонів, що містять 5% і 10% міноксидилу та концентратів для гемодіалізу з оцтовою і лимонною кислотами на судинах хоріоалантоїсної оболонки курячих ембріонів.

Матеріали та методи дослідження

Тестування проводили відповідно до протоколів ICCVAM [11] та методичних вказівок «Оцінка подразнювальної дії хімічних речовин на хоріоалантоісній оболонці курячого ембріона (test HET-CAM)» [12].

Тест на ХАО розглядається як етично прийнятний, оскільки на 9–10-й день ембріогенезу, коли проводиться тестування, нервова тканина курячого ембріона ще не сформована і робота з ним не суперечить правовим та біоетичним нормам [13]. Роботу виконано відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького й затверджено на засіданні Вченої ради фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10 від 24 червня 2014 року). Це дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи (номер державної реєстрації 0116U004500).

Для дослідження кожної випробувальної речовини та негативного і позитивного контролів проводили по три спостереження. Лосьйони зі вмістом 5% та 10% міноксидилу оцінювали в нативному стані. Концентрати для гемодіалізу придатні до застосування лише в розведенні й після нейтралізації, тому для випробувань їх попередньо розводили водою для ін'єкцій та додавали 8,4%-й розчин натрію гідрокарбонату у співвідношенні 1 : 32,775 : 1,225 . Для отримання мінімальних і максимальних рівнів подразнення проводили випробування стерильного 0,9%-го розчину хлориду натрію як негативного контролю та 1%-го розчину додецилсульфату натрію як позитивного контролю.

За реакціями на ХАО спостерігали упродовж 300 секунд. Для точної і об'єктивної інтерпретації результатів дослідження судин хоріоалантоїсної оболонки курячого ембріона, що піддавалася впливу випробувальної речовини, у динаміці використовувалася цифрова мікрокамера, яка дає можливість здійснювати фотофіксацію з високим ступенем деталізації. Цифрова мікрокамера з кратністю оптики до 200х обладнана мегапіксельною камерою з роздільною здатністю 1,3 МП і комплектується програмою DinoCapture 2.0 – Windows.

Відслідковувалися такі реакції та зміни на ХАО: лізис судин, геморагії, коагуляція. Подразнення, викликане досліджуваною речовиною, оцінювали відповідно до ступеня судинних пошкоджень і часу, необхідного для виникнення змін у балах (табл. 1).

Отриманий індекс подразнення є критерієм для класифікації подразнювальної активності випробовуваної речовини (табл. 2).

Експериментальні дані описані за допомогою медіани (Me) і міжквартильного розмаху.

Результати дослідження та їх обговорення

Тестування 0,9%-го розчину хлориду натрію як негативного контролю показало лізис судин в одному спостереженні на 300-й секунді експерименту. Тестування 1%-го розчину додецилсульфату натрію як позитивного контролю показало лізис судин на 30-й секунді в усіх спостереженнях експерименту; точкові крово-

Таблиця 1

Критерії оцінки результатів випробування

Ефект	Бал		
	30 секунд	120 секунд	300 секунд
Лізис	5	3	1
Геморагії	7	5	3
Коагуляція	9	7	5

Таблиця 2

Класифікація подразнювальної дії хімічної речовини за значенням індексу подразнення

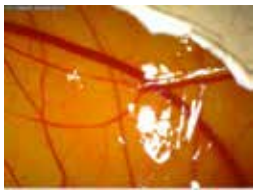
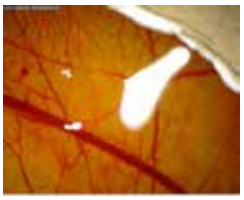
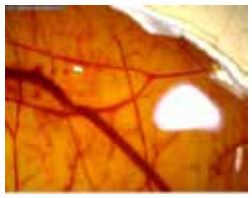
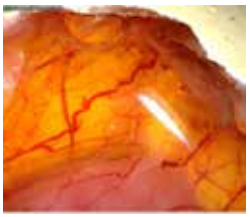
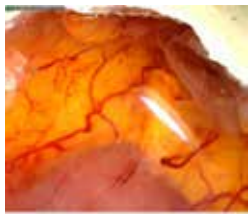
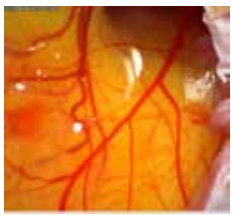
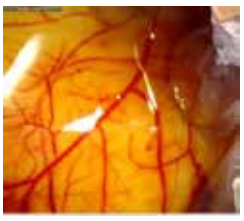
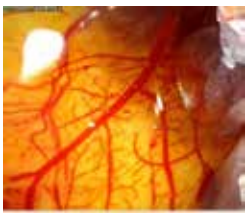
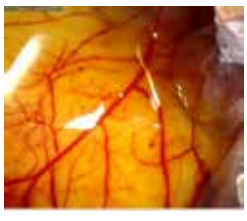
Індекс подразнення (у балах)	Категорія розвитку подразнювальної дії
0–0,9	Не викликає подразнювальної дії
1–4,9	Слабка подразнювальна дія
5–8,9	Помірна подразнювальна дія
9–21	Виражена подразнювальна дія

виливи й утворення геморагій у двох спостереженнях на 30-й секунді та в одному на 120-й секунді експерименту (табл. 3).

За результатами досліджень судин ХАО після впливу лосьйону, що містить 5% міноксидилу, в усіх спостереженнях на 30-й секунді почалися точкові кро-

Таблиця 3

Фотофіксація реакцій та змін на ХАО негативного і позитивного контролю

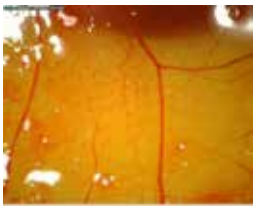
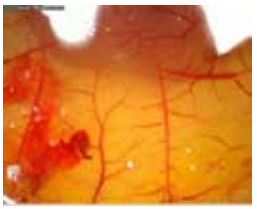
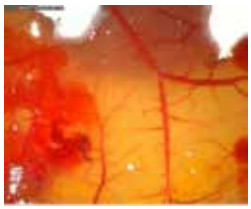
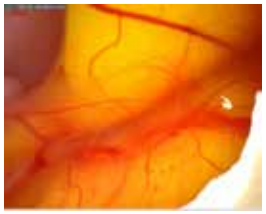
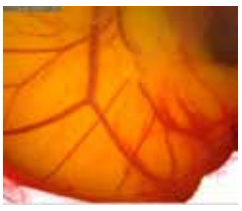
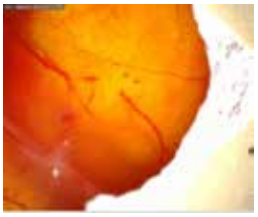
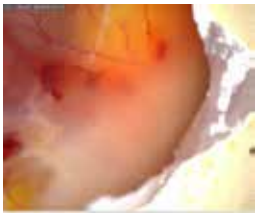
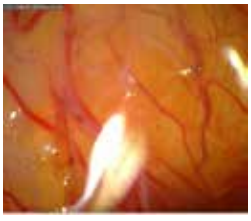
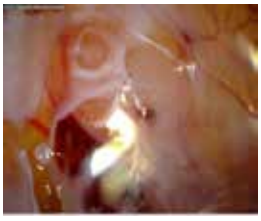
№ з/п тесту	Час експозиції			
	0 секунд	30 секунд	120 секунд	300 секунд
0,9%-й розчин хлориду натрію – **негативний контроль**				
ХАО № 1				
ХАО № 2				
ХАО № 3				
1%-й розчин додецилсульфату натрію – позитивний контроль				
ХАО № 1				
ХАО № 2				
ХАО № 3				

вовиливши судин із подальшим утворенням геморагій та на 120-й секунді експозиції почався лізис судин. В одному спостереженні лосьйон викликав коагуляцію на 120-й секунді експерименту. Вплив на судини ХАО лосьйону, що містить 10% міноксидилу, в усіх спостереженнях на 30-й секунді експозиції проявився початком коагуляції і лізисом судин. В одному спостереженні на 30-й секунді лосьйон викликав точкові крововиливи, та у двох спостереженнях відбувся крововилив судин на 120-й секунді експерименту (табл. 4).

Аналіз судин ХАО після впливу розведеного концентрату для гемодіалізу з оцтовою кислотою показав зростання кровонаповнення судин та точкові крововиливи в одному спостереженні на 30-й секунді, в другому – на 120-й секунді і в третьому – на 300-й секунді експерименту. Під час спостереження судин ХАО після впливу розведеного концентрату для гемодіалізу з лимонною кислотою точкові крововиливи зафіксовані на 120-й секунді в одному спостереженні та у двох на 300-й секунді; в одному спостереженні

Таблиця 4

Фотофіксація реакцій та змін на ХАО лосьйонів зі вмістом 5% та 10% міноксидилу

№ з/п тесту	Час експозиції			
	0 секунд	30 секунд	120 секунд	300 секунд
Лосьйон зі вмістом 5% міноксидилу				
ХАО № 1				
ХАО № 2				
ХАО № 3				
Лосьйон зі вмістом 10% міноксидилу				
ХАО № 1				
ХАО № 2				
ХАО № 3				

почався лізис судин на 300-й секунді експерименту (табл. 5).

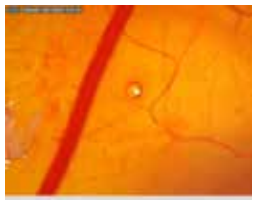
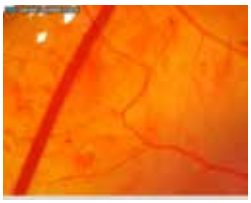
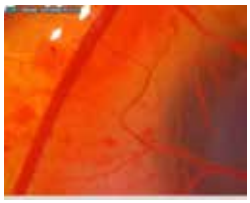
Результати фіксації негативних змін на ХАО за конкретний часовий проміжок оцінювали згідно з таблицями 1–2.

Нанесення 0,9%-го розчину хлориду натрію як негативного контролю викликало мінімальні зміни на судинах ХАО, індекс подразнення становив 0 (0÷0,5) балів; 1%-й розчин додецилсульфату натрію (позитивний контроль) показав виражений подразнювальний потенціал інтенсивністю 12 (11÷12) балів. Дослідження лосьйонів зі вмістом міноксидилу показало залежність інтенсивності проявів подразнення від концентрації: вміст міноксидилу 5% викликав подразнення інтенсивністю 10 (10÷13.5) балів; вплив вмісту міноксидилу 10% викликав лізис, геморагії та коагуляцію, індекс становив 17 (17÷18) балів, що відповідає за класифікацією вираженій подразнювальній дії. Отримані результати свідчать про ризики та недоцільність використання міноксидилу в косметичних засобах.

Випробування розведених розчинів для гемодіалізу з оцтовою і лимонною кислотами продемонстру-

Таблиця 5

Фотофіксація реакцій та змін на ХАО концентратів для гемодіалізу з оцтовою та лимонною кислотами

№ з/п тесту	Час експозиції			
	0 секунд	30 секунд	120 секунд	300 секунд
Розведений концентрат для гемодіалізу з оцтовою кислотою				
ХАО № 1				
ХАО № 2				
ХАО № 3				
Розведений концентрат для гемодіалізу з лимонною кислотою				
ХАО № 1				
ХАО № 2				
ХАО № 3				

вало помірну та слабку подразнювальну дію, індекси подразнення становили 5 (4÷6) балів та 3 (3÷4,5) бали відповідно, що свідчить про безпечність розроблених рецептур.

Потрібно зазначити, що одним із важливих переваг методу HET-CAM є те, що тест Draize – метод, який ніколи не був офіційно валідований на противагу згаданому альтернативному тесту. В дослідженні P´eter Budai із співавт. [14] підтверджено відносно високу точність (76%), чутливість (92%), специфічність (84%) тесту HET-CAM порівняно з тестом Draize. Окрім того, порівняння результатів, отриманих у тестах *in vivo* і *in vitro* часто показує, що тваринні системи працюють гірше, ніж їх альтернативні аналоги, причинами цього є властива лабораторним тваринам складність та індивідуальна чутливість. Усе вищезазначене є гарантією надійності отриманих нами результатів.

На сучасному етапі тест HET-CAM вважається дійсним валідованим альтернативним методом і застосовується для випробування різних типів речовин, у тому числі нерозчинних або твердих [11]. Отже, з позиції економічності та методичних аспектів він є ефективним, високочутливим із значною прогностичною цінністю.

На жаль, в Україні практично немає законодавчо закріплених методик, які стосуються альтернативних методів випробування косметичної і фармацевтичної продукції. Існує нагальна потреба в уніфікації з процедурами в Європейському Союзі, що дасть змогу забезпечити підвищення якості та безпеки фармацевтичної та косметичної продукції.

Висновки

1. Встановлено, що лосьйони зі вмістом 5% та 10% міноксидилу проявили виражену подразнювальну дію, концентрат для гемодіалізу з оцтовою кислотою проявив помірну подразнювальну дію, концентрат для гемодіалізу з лимонною кислотою проявив слабку подразнювальну дію.

2. Упровадження сучасних цифрових технологій візуалізації в тесті на судинах хоріоалантоїсної оболонки курячого ембріона дає можливість провести фотофіксацію з високим ступенем деталізації та точну інтерпретацію результатів, що сприяє удосконаленню альтернативних методів.

3. Проведені випробування показали перспективність цього методу для застосування в доклінічних дослідженнях фармацевтичних та косметичних засобів в Україні як одного з елементів гармонізації регуляторних документів України з європейським законодавством.

REFERENCES

1. Anand Babu K, Ram Narayanan R. Determination of ocular irritancy potential of ophthalmic products using HET-CAM method. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021;14(6):3063–3066. https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00535.
2. Smail SS. Ex vivo irritation evaluation of a novel brimonidine nanoemulsion using the Hen's egg test on chorioallantoic membrane (HET-CAM). *Cureus*. 2024;16(8):e68280. https://doi.org/10.7759/cureus.68280.
3. Nicolás R, Lenze MM, Izaguirre M, Perez Damonte S, Aguilar A, Wikinski S, et al. Comparison between HET-CAM protocols and a product use clinical study for eye irritation evaluation of personal care products including cosmetics according to their surfactant composition. *Food and Chemical Toxicology*. 2021;153:112229. https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112229.
4. Schrage A, Gamer AO, van Ravenzwaay B, Landsiedel R. Experience with the HET-CAM method in the routine testing of a broad variety of chemicals and formulations. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2010;38(1):39–52. https://doi.org/10.1177/026119291003800109.
5. Batista-Duharte A, Jorge Murillo G, Pérez UM, Tur EN, Portuondo DF, Martínez BT, et al. The Hen's egg test on chorioallantoic membrane. *International Journal of Toxicology*. 2016;35(6):627–633. https://doi.org/10.1177/1091581816672187.
6. Szuhanek CA, Watz CG, Avram Ș, Moacă EA, Mihali CV, Popa A, et al. Comparative toxicological in vitro and in ovo screening of different orthodontic implants currently used in dentistry. *Materials*. 2020;13(24):5690. https://doi.org/10.3390/ma13245690.
7. Kennedy DC, Coen B, Wheatley AM, McCullagh KJ. Microvascular experimentation in the chick chorioallantoic membrane as a model for screening angiogenic agents including from gene-modified cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;23(1):452. https://doi.org/10.3390/ijms23010452.
8. Kabinet Ministriv Ukrainy. Postanova №65-2021-p. Ofitsiinyi visnyk Ukrainy. 2021. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text (In Ukrainian).
9. BinJadeed H, Almudimeegh AM, Alomran SA, Alshathry AH. A case of contact allergic dermatitis to topical minoxidil. *Cureus*. 2021;13(1):e12510. https://doi.org/10.7759/cureus.12510.
10. Hudz N, Kobylinska L, Dmytrukha N, Korytniuk R, Wieczorek PP. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2018;90(2):34–44. https://doi.org/10.15407/ubj90.02.034.
11. National Toxicology Program. ICCVAM-recommended test method protocols [Internet]. Research Triangle Park (NC): National Institute of Environmental Health Sciences; 2023. Available from: https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/resources-for-test-method-developers/protocols.
12. Kuzminov BP, Turkina VA, Chemodurova NYe. Otsinka khimichnykh rechovyn na khorioalantoisnii membrani embriona kurky (test HET-CAM) [Methodological guidelines. Evaluation of irritation action of substances on the chorioallantoic membrane of the chick embryo (HET-CAM test)]. Lviv; 2023. 20 p. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32544.56322 (In Ukrainian).

13. Winter G, Koch AB, Löffler J, Lindén M, Solbach C, Abaei A, et al. Multi-modal PET and MR imaging in the Hen's egg test-chorioallantoic membrane (HET-CAM) model for initial in vivo testing of target-specific radioligands. *Cancers*. 2020;12(5):1248. https://doi.org/10.3390/cancers12051248.
14. Budai P, Kormos É, Buda I, Somody G, Lehel J. Comparative evaluation of HET-CAM and ICE methods for objective assessment of ocular irritation caused by selected pesticide products. *Toxicology in Vitro*. 2021;74:105150. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105150.

Дата надходження статті до редакції: 07.06.2025.
Прийнята до друку: 07.05.2026.
Електронна адреса для листування ver.apachi85@gmail.com

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, чиї 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/c49/0fe/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 напрямах 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 відкриту публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публі-

кувалися, 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 англомовним 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. Рекомендована кількість авторів статті має не перевищувати 5;

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 обгрунтуванням 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 указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 20 джерел, в оглядах – до 60. На кожну роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutririon, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma.* 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article/34633

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті http://ukrlit.org/transliteratsiia. у бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. у випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання "et al." після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, "et al." не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на

сайті **ISSN** або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номера 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.

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.

Datsko AY, Datsko OI. Teoretyko-metodolohichni zasady formuvannia farmatsevtychnoi bezpeky derzhavy [Theoretical and methodological principles of forming pharmaceutical safety of the state]. In: Hromovyk BP, editor. Modern aspects of pharmaceutical practice in Ukraine: collective monograph. Lviv: Liga-Press; 2014. p. 11–36 (In Ukrainian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом англійською мовою у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Також не слід у ньому застосовувати знаки розділення: // та –. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх зміст, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 2000 гривень (за 12 сторінок). За кожну додаткову сторінку необхідно додати до публікаційного внеску 40 гривень. Публікаційний внесок покриває витрати, пов'язані з коректурою і редагуванням статей, макетуванням журналу та розміщенням його електронної версії. За бажанням автор статті може замовити собі друкований примірник журналу. Вартість друкованого примірника – 800 гривень, які необхідно сплатити додатково до публікаційного внеску. Підтвердження проведеної оплати (відскановану квитанцію або її фотографію) автор надсилає в електронному вигляді на e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. Редакція «Одеського медичного журналу»: Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна;

e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Відповідальний секретар журналу – доцент Грекова Алла, тел.: +38 (097) 938 30 52.

Контактна особа (Видавничий дім «Гельветика») – Демченко Христина, тел.: +380 (93) 035 42 60; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 587 56 36

Сторінки журналу: journal.odmu.edu.ua, journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Середній час очікування публікації (від дня подачі до дня публікації) – 2–8 місяців (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

Додаток до Правил підготовки статей
до «Одеського медичного журналу»

ДЕКЛАРАЦІЯ
щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), ***(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті),*** декларую(ємо), що у статті ***(назва наукової статті)*** наявний оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), ***відсутні*** некоректні цитування, запозичення іншого тексту**,** відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не містяться елементи плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата **Підпис(и)**

Примітки: 1. у Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної установи.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ
рукописів наукових статей, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її вдосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. у разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. одне одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента. В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням із редакційною колегією журналу взаємодія рецензента та автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише в тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладу матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, 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 – pediatry:

– 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, farmacy, 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. The recommended amount of authors of an article should not exceed 5;

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 nutririon, 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 volum'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.

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.

Datsko AY, Datsko OI. Teoretyko-metodolohichni zasady formuvannia farmatsevtychnoi bezpeky derzhavy [Theoretical and methodological principles of forming pharmaceutical safety of the state]. In: Hromovyk BP, editor. Modern aspects of pharmaceutical practice in Ukraine: collective monograph. Lviv: Liga-Press; 2014. p. 11–36 (In Ukrainian).

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 assess to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 2,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. "Odesa Medical Journal" contacts:

Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine;

e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Executive Secretary – Associate Professor Alla Grekova, phone +38 (097) 938 30 52.

Person of contact (Publishing House "Helvetica") – Khrystyna Demchenko,

phone: +380 (93) 035 42 60;

e-mail: omj@onmedu.od.ua

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 587 56 36

Journal sites: journal.odmu.edu.ua,

journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

The average waiting time of publication (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

DECLARATION
on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) ***(name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*** declare that in ***(the name of the scientific article)*** the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotings, 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 sertified 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 editorin-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 signature, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (199) 2026

Коректура • *Ірина Чудеснова*

Комп'ютерна верстка • *Оксана Молодецька*

E-mail: omj@onmedu.od.ua
Сайти: http://journals.onmedu.od.ua, http://journal.odmu.edu.ua

Підписано до друку: 07.08.2026 р.
Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 14,88. Ум. друк. арк. 13,83.
Замов. № 0726/649. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.