

ISSN 2664-472X

e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2025, Vol. 21, № 1



ISSN 2664-472X
e-ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2025, Vol. 21, № 1

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421 ІРР dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Scientific and practical journal in the field Medicine
Distributed in Ukraine and abroad

Founder:
Bogomolets National Medical University

Editor in Chief: Zamiatov S. V.

Deputy Editor-in-Chief:
Kurytsa O. A., Babal N. (Germany)

Members of the editorial board:
Orutsava O. V. (Sweden), Grando S. O. (USA), Babal N. (Germany),
Srivastava H. M. (Canada), Sharma Sh. (India), Omelchuk S. T.,
Zakharov U. M., Zablitsky S. V., Nischenkovskii I. V.,
Khaytovich M. V., Iaromirsko O. B., Hristov L. V., Dymak O. A.,
Guryanov V. O., Chaly K. O., Debus M. B., Zhegulovych Z. E.,
Zhabonov D. O., Ventskyvsky B. M., Mykhailachenko B. V., Ushko
Ia. A., Nishkumay O. I., Netyachenko N. V., Kufushev Y. A.,
Vygozova O. V. (Ukraine)

Responsible secretary of the editorial board:
Yamakov Anatoliyovych Shemet, phone: +380932997712

The journal «Medical Science of Ukraine» is included in the list of
scientific professional editions of Ukraine (category «B»), which are
recommended for publication of dissertation materials for obtaining
scientific degrees of the doctor of sciences (Sc.D.) and candidate of
sciences (Ph.D.).

Branch of science - medical sciences in the following specialties:

- 11 (221) – Dentistry
- 12 (222) – Medicine
- 13 (223) – Pediatrics
- 14 (225) – Medical psychology
- 15 (224) – Technologies of medical diagnostics and treatment
- 17 (227) – Therapy and rehabilitation
- 18 (226) – Pharmacy, industrial pharmacy
- 19 (229) – Public Health

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 26th of
November, 2020, № 1471 (Appendix 3, paragraph 44)

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 11th of
March, 2017, № 374

The decision of the State Accreditation Commission of Ukraine on 16th
of November, 2009, № 1-05/5

Address of the editor:
Shevchenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shevchenko's boulevard, 13
Tel./fax (044) 234-69-75; (050) 328-23-87

Web-site: msu-journal.com

E-mail: msu@msu.ua; msv1965@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the
article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the
point of view of the editorial staff.

In case of reprinting the reference is required.

Signed for print on March 25, 2025

Conditional printed sheets 21,5. Format 60x84 1/8.

Circulation 500 copies.

Published by Publishing House Book-plus Ukraine, Kyiv,
Avenue Shevchenko, 34

Phone: +38 (067) 403 55 03.

E-mail: bookplus@ukr.net

Certificate of the subject of publishing ІДК № 4904 dated July 20, 2015

ISSN 2664-472X
e-ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medicina наука Україна
2025, Т. 21, № 1

Свідоцтво про державну реєстрацію:
КР06 21521-11421 ІРР від 18.08.2015

Періодичність видання:

1 раз на квартал

Галузь науки: медицина

Категорія: Б

Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

Засновник:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор: Заміатов С. В.

Заступники редактора:

Канюра О. А., Бабал Н. (Німеччина)

Члени редколегії:

Orutsava O. V. (Швеція), Grando S. O. (США), Babal N.
(Німеччина), Srivastava H. M. (Канада), Sharma Sh. (Індія),
Омелчук С. Т., Захаров Ю. М., Заблицький С. В.,
Хайтович М. В., Ярмирський О. Б., Христов Л. В.,
Димак О. А., Гур'янов В. О., Чалый К. О., Дячук М. Б., Жегулович
З. Е., Жабонов Д. О., Венцківський Б. М., Михайличенко Б. В.,
Ушко Я. А., Нішкунмай О. І., Нетяченко Н. В., Куфусhev Я. А.,
Вігозова О. В. (Україна)

Відповідальний секретар редколегії:

Шевет Ярослав Анатолійович, тел.: +380932997712

Журнал «Медицина наука Україна» включено в категорію «Б» —
перелік наукових фахових видань України, рекомендованих для
публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових
ступенів доктора наук, кандидатів наук та доктора філософії у
галузі «Медицина», спеціальності:

- 11 (221) – Стоматологія
- 12 (222) – Медицина
- 13 (223) – Педіатрія
- 14 (225) – Медична психологія
- 15 (224) – Технології медичної діагностики та лікування
- 17 (227) – Терапія та реабілітація
- 18 (226) – Фармація, промислова фармація
- 19 (229) – Громадське здоров'я

Наказ Міністерства освіти та науки України від 26.11.2020,

№ 1471 (Додаток 3, пункт 44)

Наказ Міністерства освіти та науки України від 11.03.2017, № 374

Постанова Президії Вищої Академічної Ради України від
18.11.2009, № 1-05/5

Адреса редакції:

01601, м. Київ, вулиця Т. Шевченка, 13

Для кореспонденції:

01601, м. Київ, вулиця Т. Шевченка 13

Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (050) 328-23-87 (експрес)

Сайт журналу: msu-journal.com

E-mail: msu@msu.ua; msv1965@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несут
автори статті. Авторські матеріали не завжди відображають точку
зору редакції.

При перепечатці посилання обов'язкове.

Підписано до друку 25.03.2025

Ум. друк: ар. 22,5. Формат 60x84 1/8.

Тираж 500 прим.

Надруковано у ТОВ «Київ-спрос»

Україна, м. Київ, проспект Героївської війни, 34

Телефон: +38 (067) 403 55 03

E-mail: bookplus@ukr.net

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ІДК № 4904 від 20.05.2015 р.

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2025, Т. 21, № 1
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025>
Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
<i>Рушай А. К., Кучин Ю. Л.</i> Удосконалення комплексного лікування незрощень кісток гомілки з використанням кільцевих фіксаторів	3	<i>Rushai A. K., Kuchin Yu. L.</i> Improving the complex treatment of tibial nonunions using ring fixators
<i>Диндар О.А., Димарська О.З.</i> Визначення ступеня деструкції тканин яєчників внаслідок оперативного лікування ендометріом у жінок репродуктивного віку	12	<i>Dyndar O.A., Dymarska O.Z.</i> Abstract determination of the ovarian tissue destruction degree as a result of surgical treatment of endometriomas in women of reproductive age
<i>Маньковський Г.Б., Марушко Є.Ю.</i> Ведення пацієнтів з різними типами ішемічної хвороби серця та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом	20	<i>Mankovsky G. B., Marushko Y. Yu.</i> Management of patients with various types of ischemic heart disease and cardio-renal-metabolic syndrome
<i>Сук С.А., Венедіктова О.А.</i> Прогнозування зорових функцій у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком при цукровому діабеті 2 типу	27	<i>Suk S.A., Venediktova O. A.</i> Prediction of visual function in patients with diabetic macular edema in type 2 diabetes
<i>Potapova K. P., Sokolova L. I.</i> Assessing satisfaction with dietary recommendations among patients with multiple sclerosis in ukraine: a cross-sectional study	37	<i>Потанова К.П., Соколова Л.І.</i> Оцінка задоволеності рекомендаціями по харчуванню серед пацієнтів з розсіяним склерозом в Україні: поперечне дослідження
<i>Мельник В. Г., Гринзовський А. М.</i> Біобезпека лабораторного персоналу: ризики та готовність реагування до надзвичайних ситуацій	45	<i>Melnyk V. G., Grinzovsky A. M.</i> Biosafety of laboratory personnel: risks and readiness for emergency response
<i>Риков С.О., Рибачук О.В.</i> Модель оцінки прогностичної значущості хемокіну CD54 у прогресуванні діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу	55	<i>Rykov S.O., Rybachuk O.V.</i> A model for evaluating of the prognostic significance of the chemokine CD54 in the progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes
ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
<i>Усенко К.О.</i> Експресія іонізованої кальцій-зв'язувальної адапторної молекули-1 (Iba-1) і CD68 при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив не неї блокади клітинних протеїнкіназ	63	<i>Usenko K.O.</i> Expression of ionized calcium-binding adaptor molecule-1 (Iba-1) and CD68 in experimental diabetic retinopathy and influence of its blockade of cellular protein kinase

Поладич І.В., Говсєєв Д.О. Роль вітаміну D у регуляції фертильності: експериментальне дослідження	71	Poladych I.V., Govsieiev D.O. The role of vitamin D in fertility regulation: experimental study
ПЕДІАТРІЯ		PEDIATRICS
Марушко Ю. В., Чміль А. І. Вікові особливості клінічних проявів харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків у дітей	77	Marushko Yu. V., Chmil A. I. Age-related features of clinical manifestations of food allergy to fish, crustaceans and mollusks in children
ФАРМАЦІЯ		PHARMACY
Горбач А.О., Стан І.Ю., Луговський С.П., Зайченко Г.В. Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі	85	Horbach A. O., Stan I. U., Luhovskyi S. P., Zaychenko G. V. The effect of refined naftalan oil in topical formulations on the morphological changes in skin with xperimental psoriasis
Мосула Л.М., Олішчук Ю.В., Мосула В.С. In silico дослідження фізико-хімічних і фармакокінетичних параметрів ряду 5-ізатинілідензаміщених похідних n- (4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл) ацетаміду	94	Mosula L. M., Olishchuk Y. V., Mosula V. S. In silico studies of physicochemical and pharmacokinetic parameters of a series of 5-isatinylidene-substituted derivatives of N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-YL)acetamide
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я		HEALTH CARE
Чаплієв С.О., Вавріневич О.П. Оцінка ризику небезпечного впливу інсектицидів для здоров'я населення при споживанні продукції олійних культур	102	Chapliiev S. O., Vavrinevych O. P. Risk assessment of insecticides' hazardous effect on the health of the population consuming oil crop products
Гулай Т.О., Омельчук С.Т. Гігієнічна оцінка умов праці працівників при застосуванні пестицидів в системі хімічного захисту посівів соняшника	111	Hulai T. O., Omelchuk S. T. Hygienic assessment of working conditions for workers when using pesticides in sunflower crop protection system
ОГЛЯДИ		REVIEWS
Копчак О.В., Петрушанко П.А. Генералізований пародонтит: молекулярні механізми залучення toll-подібного рецептора (огляд літератури)	119	Kopchak O. V., Petrushanko P. A. Generalized periodontitis: molecular mechanisms of toll-like receptor engagement (literature review)
Нагорний О.В., Зябліцев С.В. Патогенетична роль трансформуючого фактора росту бета (TGF-β) в механізмах розвитку діабетичної нефропатії (огляд літератури)	128	Nahornyi O. V., Ziablitsev S. V. Pathogenetic role of transforming growth factor beta (TGF-β) in the mechanisms of development of diabetic nephropathy (literature review)
Трофимова І.М., Михайловська В.В., Зябліцев С.В. Ідентифікація патернів епігенетичних змін у нейродегенеративних захворюваннях (огляд літератури)	140	Trofimova I. M., Mikhajlovska V. V., Ziablitsev S. V. Identification of epigenetic change patterns in neurodegenerative diseases (literature review)
Степаненко Р.Л., Литинська Т.О., Гумен А.О. Сучасні погляди на патофізіологію вогнищевої алопеції (огляд літератури)	149	Stepanenko R. L., Lytynska T. O., Humen A. O. Modern perspectives on the pathophysiology of alopecia areata (literature review)
Хайтович М.В., Місюра О.М. Ефективність та безпека застосування канабіноїдів у пацієнтів із нейропатичним болем (огляд літератури)	158	Khaitovych M. V., Misiura O. M. Efficacy and safety of cannabinoids in patients with Neuropathic pain (literature review)
Костюк І.А., Титикало В.С., Воронцова З.Г. Дослідження мобільних застосунків аптечних мереж: український та міжнародний контекст	167	Kostiuk I. A., Titikalo V. S., Vorontsova Z.G. Study of mobile applications of pharmacy chains: ukrainian and international context

УДОСКОНАЛЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕЗРОЩЕНЬ КІСТОК ГОМІЛКИ З ВИКОРИСТАННЯМ КІЛЬЦЕВИХ ФІКСАТОРІВ

Рушай А. К. <https://orcid.org/0000-0002-9530-2321>

Кучин Ю. Л. <https://orcid.org/0000-0003-3285-5727>

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Anatoliyrushay@gmail.com

Ціль. За даними аналізу літератури, клінічних спостережень і експериментальних даних покращити всі складові комплексного лікування незрощень великогомілкової кістки з використанням кільцевих фіксаторів.

Матеріали та методи. Зразки фіксації фрагментів сертифікованої композитної кістки Sawbones® випробували у різних режимах з різними схеми розташування елементів кільцевих фіксаторів спице-стрижневого типу. Група порівняння складалася з 42 постраждалих; критерії відбору відповідали таким в основній групі. Лікування проводили з використанням традиційних методик остеосинтезу, в процесі чого були виявлені недоліки і зміним в ураженій гомілці. 36 пацієнтів з незрощеннями кісток гомілки, які були проліковані за запропонованою методикою, склали основну групу. Використовували сертифіковані композитну кістку Sawbones®, які відповідала характеристикам міцності реальної кістки. Аналіз характеристик жорсткості фіксації уламків різними конструкціями кільцевих фіксаторів при різних видах навантажень зробив можливим використання оптимальних варіантів.

Результати. Аналіз переміщення уламків кістки різних систем кільцевих фіксаторів при різних видах навантажень свідчив про наступне. Кращі результати були отримані при наступній компоновці: 1 спиця проведена в площині кільця, 2 - під кутом до площини. Від стандартного варіанту (2 перехрещені спиці у площині кільця) жорсткість здавлення підвищилася на 14,4%; сгинання – на 30,8% і скручування на 4,8%. Використання нестероїдного протизапального препарату декскетопрофену в періопераційному періоді дозволило уникнути використання опіоїдних анестетиків і мінімізувати їх негативний вплив.

Висновок. В експерименті виявлено, що найкращі показники жорсткості фіксації мають варіанти компоновки спиць з перехрестям не лише у фронтальній, а й і у сагітальній площинах. Отримані клінічні дані свідчать про перспективність застосування удосконалених кільцевих фіксаторів.

Ключові слова: незрощення великогомілкової кістки, комплексне лікування, кільцеві фіксатори.

Актуальність. Незрощення великогомілкової кістки після переломів є досить поширеною проблемою. Хірургічна техніки втручання на вогнищі незрощення з використанням кільцевих фіксаторів є поширеною тактикою лікування [1, 2, 3]. Її застосування обумовлено малою травматичністю; достатньо жорсткою фіксацією; відсутність металевих фіксаторів у вогнищі незрощення, що обумовлює низький ризик глибокого інфікування. Метод може здійснюватися в умовах технічних обмежень [4, 5, 6]. Недоліки методу звужують його застосування і ефективність. Конструктивні удосконалення кільцевих фіксаторів і обґрунтоване комплексне запобігання можливих ускладнень є одним з перспективних напрямків поліпшення результатів лікування незрощень.

Техніки використання кільцевих фіксаторів (КФ) в лікуванні незрощень довгих кісток гомілки хоча і набула поширення по всьому світу, однак вона має і наступні недоліки. При тривалому застосуванні КФ може розвинутих нестабільність системи апарат – кістка, зумовлена змінами в системі зовнішньої фіксації або явищами остеопорозу. Можливо закидання (кутове зміщення) при зведенні «транспорту» (здійснення дистракційного остеогенезу). Удосконалення технології фіксації КФ дозволить покращити результати лікування цієї тяжкої патології [7, 8, 9].

Ціль: За даними аналізу літератури, клінічних спостережень і експериментальних даних покращити складові комплексного лікування незрощень великогомілкової кістки і поліпшити його результати.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Критеріями включення постраждалих були вік від 18 до 60 років, із незрощеннями великогомілкової кістки після переломів зазначених параметрів, що спостерігалися не менше 6 місяців після втручання. Виключали із дослідження пацієнтів із системними або будь-якими скелетними захворюваннями і травмами, що впливали на консолідацію кісток; пацієнтів із подальшим спостереженням менше ніж 6 місяців після демонтажу фіксатора.

Під час огляду було задокументовано наявність незрощення, його характер, ступінь судинно-нервової недостатності та стан м'яких тканин. Усіх пацієнтів було проінформовано про приблизну тривалість лікування і пов'язані з ним ускладнення до проведення реконструктивної хірургії. Для включення в дослідження постраждалих заповнювали інформовану згоду.

Група порівняння складалася з 42 постраждалих за попередні роки; критерії відбору відповідали таким в основній групі. Лікування проводилося з використанням традиційних методик остеосинтезу, в процесі чого були виявлені недоліки і зміни в ураженій гомілці. Критеріям включення відповідали 36 пацієнтів із незрощеннями кісток гомілки, які були проліковані за запропонованою методикою, і вони склали основну групу. Переважали чоловіки 31 (85,7%); жінок було 5 (13,9%). За всіма іншими критеріями пацієнти груп не мали відмінностей.

Дані УЗД незрощення великогомілкової кістки свідчили про зміни у м'яких тканинах сегменту, що свідчили про субкомпенсовані, функціональні порушення венозного кровотоку з теоретичною можливістю їх відновлення (рис. 1).

Експериментальне дослідження проводились у Національному технічному університеті України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». При проведенні експерименту використовували сертифіковані композитну кістку Sawbones®, які відповідали характеристикам міцності реальної кістки. Аналіз характеристик жорсткості фіксації уламків різними конструкціями кільцевих фіксаторів при різних видах навантажень зробив можливим виявлення оптимальних варіантів.

Для досліджень реалізовано 5 схем закріплення спиць в кільці апарату, яким фіксувалися фрагменти великогомілкової кістки (рис. 2).

У процесі навантаження були записані таблиці, в яких розміщені дані, що реєструвала випробувальна установка. Таблиці містять величини переміщення (мм) і сили (Н), що прикладалася. Щоб виключити вплив на розрахунок жорсткості недійсних результатів (система реєструвала результати і під час того, коли навантаження було знято), необхідно було побудувати графіки залежності сили (Н) від переміщення зразка (мм). Далі виділяли лінійний відрізок графіку залежності «сила – переміщення», по якому розраховувалася жорсткість системи (Н/мм).

Таблиця 1

Розподіл постраждалих з незрощеннями великогомілкової кістки за віком

Вік пацієнтів, роки	Кількість	
	Абс	%
18–24	26	34,2
25–45	24	31,6
45–65	18	23,7
> 65	8	10,5
Усього	76	100

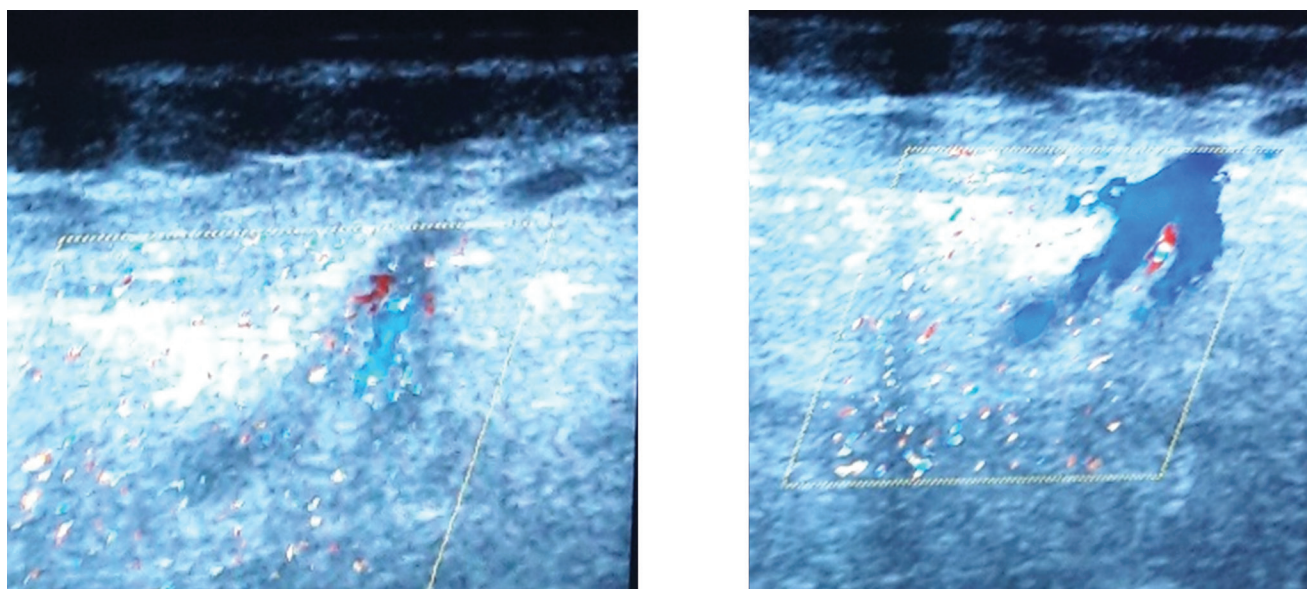


Рис. 1. Ультразвукова динамічна картина стану вен ураженої гомілки

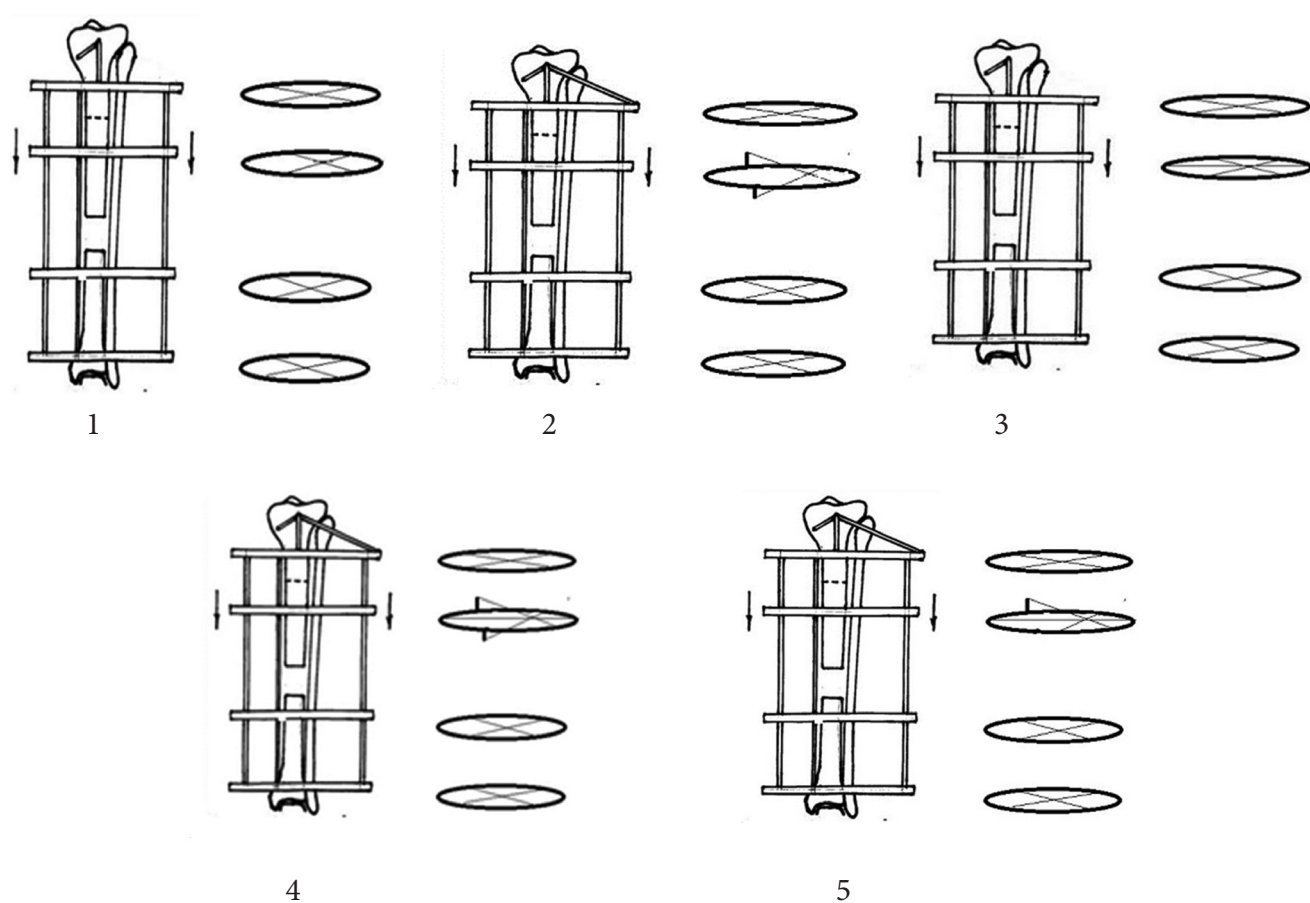


Рис. 2. Схема розташування елементів КФ : 1 - 2 спиці: розташовані в одній площині; 2 - 2 спиці: розташовані під кутом до площини кільця; 3 - 3 спиці: розташовані в одній площині; 4 - 3 спиці: 2 під кутом, 1 у площині кільця; 5 - 3 спиці: 1 під кутом, 2 у площині кільця

Застосовували спосіб реєстрації переміщень точок біологічних препаратів за допомогою цифрової фото зйомки, що забезпечувало одночасне вимірювання зміщень різних точок біомеханічної системи «уламки кістки – фіксатор». При фотографуванні об'єкту було використано контрастні по відношенню до решти зображення крапки (мітки).

Зображення у цифровому вигляді обробляли на комп'ютері, використовуючи стандартну систему керування цифровим зображенням.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в експерименті результати представлені в таблиці 1.

Аналіз переміщення уламків кістки різних систем КФ при різних видах навантажень свідчив про наступне. Найбільшу жорсткість мала система, в якій в «транспорті» було проведено 3 спиці, з них – 1 в площині кільця, 2 – під кутом; фіксація стрижня здійснювалася з плечем жорсткості кріплення (рис. 3).

Збільшення кількості спиць з 2 до 3: 2 під кутом, 1 у площині кільця. Жорсткість значно покращилася: здавлення до 76,3; згин до 119 і скручування до 1,52. Найкращі результати були отримані при цій компоновці. Від стандартного варіанту (2 спиці у площині кільця) досягли таких покращень показників: жорсткість здавлення підвищилася на 14,4% (до 76,3 Н / мм); сгинання – на 30,8% (до 1,19 з 0,91 Н / мм) і скручування на 4,8% (до 1,52 Н / мм).

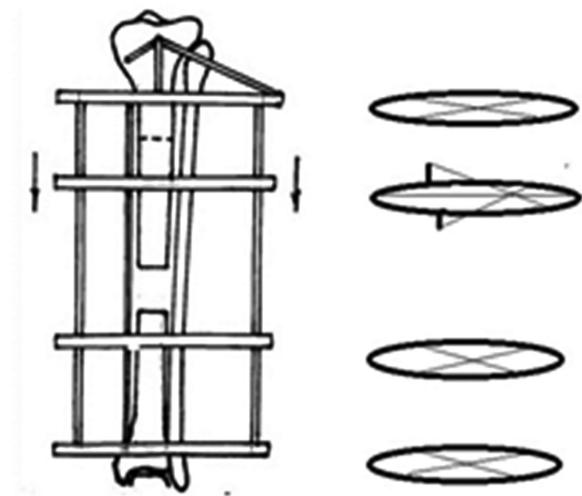


Рис. 3. Схема оптимального розташування елементів КФ : 3 спиці: 2 під кутом, 1 у площині кільця. Стержень з «трикутником жорсткості»

Наш клінічний досвід свідчить про вірогідність виникнення запалення в зоні введення спиць та стрижня. Найчастішою причиною була нестабільність системи «апарат-кістка». Отримавши експериментальні дані підвищення стабільності системи, ми використовували КФ з варіантами компоновки 3 спиць у кільці, яким низводився остеотомований фрагмент - «транспорт» - з перехрестям 2 з них не лише у фронтальній, а й у сагітальній площинах. Використовували спиці діаметром 2 мм з «пір'яною» заточкою. Швидкість проведення електродрілю не перевищувала 220 обертів в хвилину. Натягіння спиць контролювалося кожного тижня, при необхідності проводили

Таблиця 1

Порівняння жорсткостей систем за різного просторового розміщення спиць при дії різних видів навантажень (Н/мм)

№ схеми, її опис	Стиск вздовж вісі кістки (Н/мм)	Згин (Н/мм)	Кручення (Н/мм)
1 - 2 спиці: розташовані в одній площині	66,7	0,91	1,41
2 - 2 спиці: розташовані під кутом	71,3	1,05	1,36
3 - 3 спиці: розташовані в одній площині	69,8	0,96	1,46
4 - 3 спиці: 2 під кутом, 1 у площині кільця	76,3	1,19	1,52
5 - 3 спиці: 1 під кутом, 2 у площині кільця	67,1	0,93	1,48

їх перенатяжку. У періопераційному періоді проводили знеболювання безпечного нестероїдного протизапального препарату Дексалгіну® з вираженою знеболюючою дією в комбінації з розчином парацетамолу Ірфулгану з метою мінімізації використання опіїдних препаратів у премедикації і у найближчому післяопераційному періоді.

ОБГОВОРЕННЯ

Слід зазначити, що багато авторів пропонують різні удосконалення КФ. для лікування незрощень. Запропоновані конструкції не знайшли широкого застосування завдяки їх складності і травматичності. Запропоноване нами удосконалення просте, малотравматичне, ефективне, базується на використанні стандартних наборів апаратів позавогнищевої фіксації. Це дозволяє використовувати його в травматологічних відділеннях лікарень. Клінічний приклад застосування запропонованого варіанту компоновки кільцевого фіксатора наведено на рисунку 4.

Експериментальні і клінічні дані свідчать, що компоновка з проведенням в кільці з 3 спиць – 2 під кутом, 1 у площині кільця – є найбільш стабільною, особливо на здавленні. Клінічне застосування отриманих експериментальних даних свідчило про зниження ускладнень і покращення результатів. Удосконалені властивостей спице-стержневих КФ під час лікування дефектів великогомілкової кістки були здійснені у 12 постраждалих з травматичними дефектами великогомілкової кістки. Ускладнень за типом закидання «транспорту» та виникнення нестабільності та запалення в зоні введення спиць та стрижня не спостерігалося.

Застосування у періопераційному мультимодальному знеболюванні безпечного нестероїдного протизапального препарату Дексалгіну® з вираженою знеболюючою дією в комбінації з розчином парацетамолу Ірфулгану дозволило мінімізувати використання опіїдних препаратів в післяопераційному періоді (лише у 3 хворих), що теж вплинуло на функціональні результати.

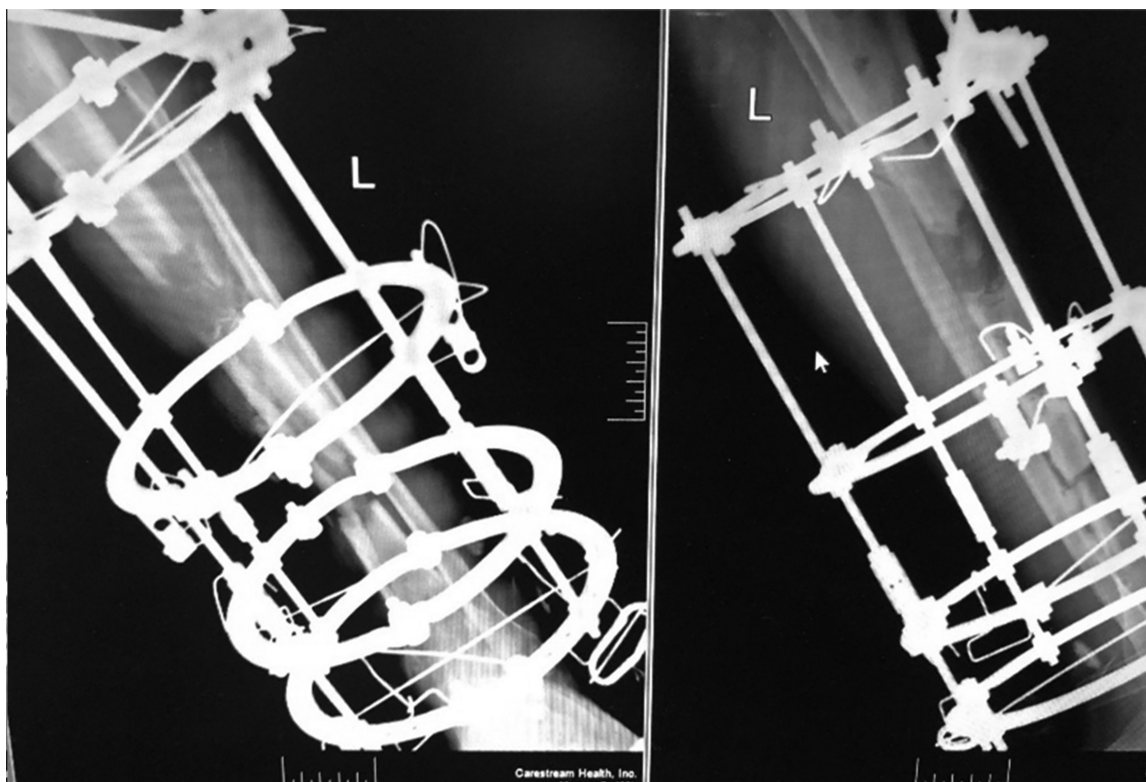


Рис. 4. Рöntг-грами клінічного прикладу застосування запропонованого варіанту компоновки КФ при лікуванні незрощення с дефектом кісткової тканини

У хворих клінічно оцінювали розвиток післяопераційного больового синдрому на підставі показників інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) протягом 48 годин (рис. 5).

Через 12 годин після початку операції біль пацієнтами оцінювалася як терпима ($6,75 \pm 0,8$ балів). З ослабленням дії спинномозкової анестезії основним напрямком знеболювання декскетпрофена було придушення трансдукції (ноцицептивної рецепції), трансмісії (передачі ноцицептивної інформації в інтегративні центри центральної нервової системи) і в меншій мірі - модуляції (пресинаптичного гальмування і полегшення). На 12 годину після початку операції дію спинномозкової анестезії практично припинялося, а больова імпульсація була значною. Знеболювання забезпечувалося дією Дексалгіну® (придушення механізмів як центрального, так і периферичного генезу болю). Потреба в введенні промедолу зменшувалася. Через 24 і 48 годин після втручання ($3,05 \pm 0,7$ і $2,15 \pm 0,6$ бала відповідно) біль була

слабо виражена і легко сприймалася хворими.

Це призвело до того, що у переважній більшості прооперованих (29 осіб) з використанням Дексалгіну® промедол вводився в кількості 1,0 мл одноразово, і лише 7 знадобилося його повторне введення.

Таким чином, оптимальне періопераційне знеболювання хворих з незрощеннями кісток гомілки ми бачимо в наступному. Найбільш повно всім вимогам відповідала спинномозкова анестезія. Вона доповнювалася застосуванням Дексалгіну® у вигляді премедикації і знеболення в ранньому післяопераційному періоді. Кількість промедолу при цьому було незначним.

Результати знеболювання на всіх етапах до 48 годин після втручання оцінювалася хворими як адекватні.

Були отримані наступні результати лікування постраждалих з кістковим дефектом гомілки з використанням КФ із запропонованими нами режимами використання за оцінкою анатомо-функціональною шкалою Modified

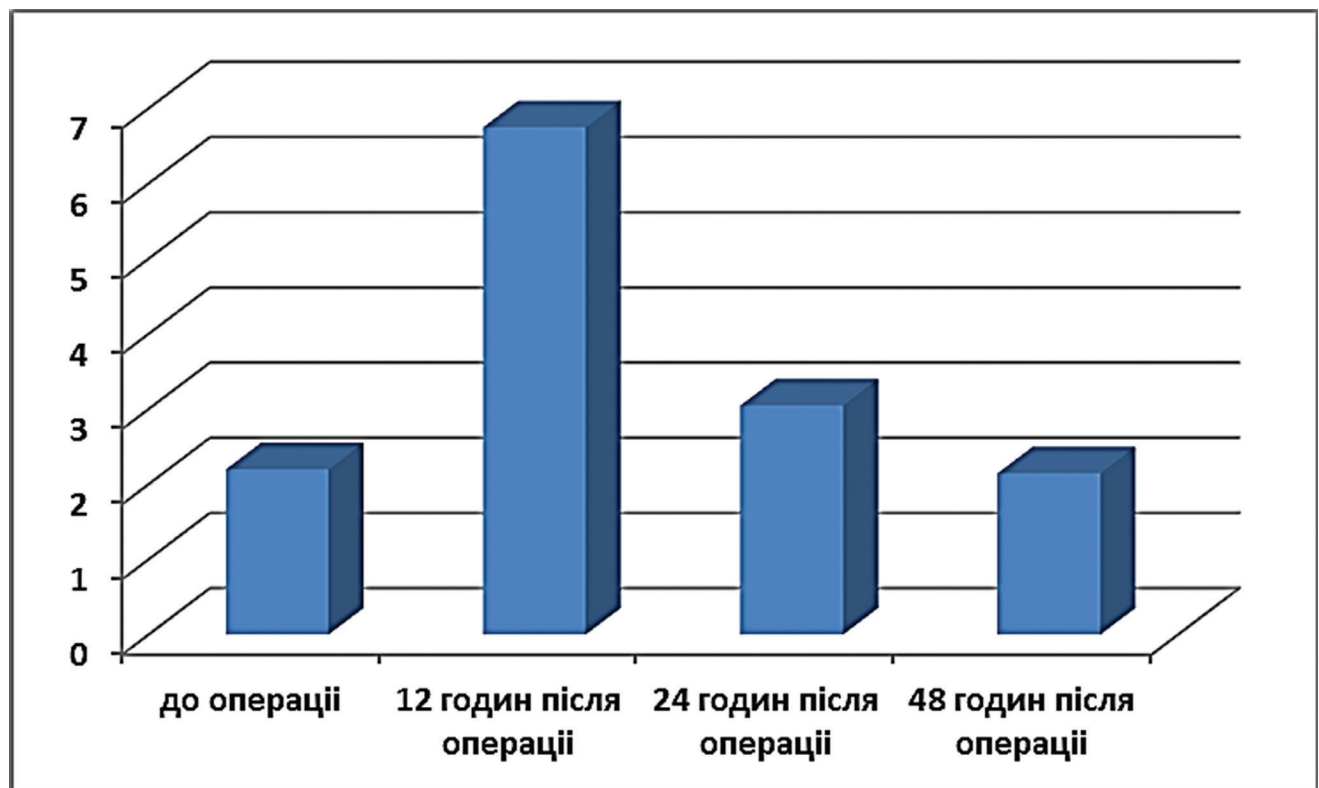


Рис.5. Динаміка балів за візуально-аналоговою шкалою в періопераційному періоді

Functional Evaluation Systemby Karlstrom-Olerud (табл. 2).

Графічна структура результатів лікування постраждалих з кістковим дефектом гомілки за оцінною анатомо-функціональною шкалою Modified Functional Evaluation Systemby Karlstrom-Olerud представлена на рисунку 6.

У 24 (66,7 %) хворих результати були оцінені як добрі та відмінні, і лише у 1 – як незадовільний. Беручи до уваги тяжкість патології і близькість отриманих результатів інших авторів [6, 7, 8], отримані клінічні результати слід вважати непоганими. За даними цих авторів, отримані функціональні результати під час лі-

кування незрощення великогомілкової кістки коливаються в таких межах: чудові та хороші – від 37,6 до 84,7 %; погані, незадовільні – від 6,7 до 16,67 %.

Таким чином, лікування порушень м'яких тканин проведенням мультиmodalного знеболювання з використанням Дексалгіну®, спице-стрижневих вдосконалених КФ на основі стандартних наборів дозволили уникнути багатьох ускладнень позавогнищевої фіксації та отримати добрі результати. Отримані результати вдосконаленого остеосинтезу КФ слід вважати обнадійливими, проте ця проблема потребує подальшого вивчення.

Таблиця 2

Результати лікування постраждалих з кістковим дефектом гомілки за оцінною анатомо-функціональною шкалою Modified Functional Evaluation Systemby Karlstrom-Olerud

Характеристика категорії	Результати за шкалою Karlstrom-Olerud	
	Абс.	%
Погані (незадовільні) результати	3	8,3
Задовільні результати з помірними порушеннями функції	9	25,0
Гарні і відмінні результати	24	66,7
Всього	36	100,0



Рис. 6. Графічна структура результатів лікування

ВИСНОВКИ

1. В експерименті виявлено, що найкращі показники жорсткості фіксації мають варіанти компоновки спиць з перехрестям не лише у фронтальній, а й і у сагітальній площинах.
2. Отримані клінічні дані свідчать про перспективність застосування удосконалених кільцевих фіксаторів.
3. Важливою складовою лікування порушень м'яких тканин є консервативна терапія, зокрема проведення мультимодального знеболювання з використанням Дексалгіну®.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Фінансування. Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень «Теорія та методика ефективного лікування постраждалих з порушенням регенерації тканин» (№ держреєстрації 0117U00263).

REFERENCES

1. Maimaiti X, Liu K, Yusufu A, et al. Treatment of tibial bone defects caused by infection: a retrospective comparative study of bone transport using a combined technique of unilateral external fixation over an intramedullary nail versus circular external fixation over an intramedullary nail. *BMC Musculoskelet Disord* 2024; 25: 284. DOI: 10.1186/s12891-024-07377-2.
2. Cao ZM, Sui XL, Xiao Y, Qing LM, Wu PF, Tang JY. Efficacy comparison of vascularized iliac crest bone flap and Ilizarov bone transport in the treatment of traumatic bone defects of the tibia combined with large soft tissue defects. *J Orthop Surg Res* 2023;18:349. DOI: 10.1186/s13018-023-03783-9.
3. Zhang Q, Kang Y, Wu Y, Zhang M, Lin F. Masquelet combined with free-flap technique versus the Ilizarov bone transport technique for severe composite tibial and soft-tissue defects. – *Injury*, 2024;4:111521 DOI: 10.1016/j.injury.
4. Laksha AA. [Biomechanical justification of the use of external fixation systems in the surgical treatment of wounded with gunshot fractures of long bones (clinical-experimental study)] : dissertation of candidate of medical sciences. Liman, 2018: 29.
5. Shidlovskiy MS, Laksha AA, Musienko OS. [Characteristics of the hardness of rod apparatus for the fixation of fired fractures]. In: *Progressive technique, technology and engineering education. Materials of the XIX International Scientific and Technical Conference*. Kyiv, 2018: 24-27. DOI: 10.20535/2409-7160.2018.XIX.241015.
6. Liu K, Zhang H, Maimaiti X, et al. Bifocal versus trifocal bone transport for the management of tibial bone defects caused by fracture-related infection: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2013;18: 140. DOI: 10.1186/s13018-023-03636-5.
7. Wu Y, Yin Q, Rui Y, Sun Z, Gu S. Ilizarov technique: Bone transport versus bone shortening-lengthening for tibial bone and soft-tissue defects. *Journal of Orthopaedic Science*, 2018; 23: 2:341–345. DOI: 10.1016/j.jos.2017.12.002.
8. Aktuglu K, Erol K, Vahab, A. Ilizarov bone transport and treatment of critical-sized tibial bone defects: a narrative review. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2019; 20(1):1-14. DOI: 10.1186/s10195-019-0527-1.
9. Best orthopedic workshop bone models for surgical skills education training. Available on: <https://www.sawbones.com/ORTHOPAEDIC-MODELS-PRODUCT-INFO>.

IMPROVING THE COMPLEX TREATMENT OF TIBIAL NONUNIONS USING RING FIXATORS

Rushai A. K., Kuchin Yu. L.

Anatoliyrushay@gmail.com

Aim. To identify the most effective constructive improvements in the bone-transport technique for the treatment of tibial defects in the experiment.

Materials and methods. Certified Sawbones® composite bones were used, which correspond to the strength characteristics of real bone. Samples of fragment fixation were tested in different modes with different arrangements of elements of the ring fixators of the spoke-rod type. The testing machine TIRATEST-2151 No. 48/8.9 was used. During the test, the prototype was photographed at different load values. The images were digitally processed on a computer using a standard digital image management system.

Results. The analysis of the displacement of bone fragments of different systems of ring fixators under different types of loads showed the following. The best results were obtained with the following arrangement: 1 spoke is in the plane of the ring, 2 spokes are at an angle to the plane. Compared to the standard variant (2 crossed spokes in the plane of the ring), the compressive stiffness increased by 14.4%; bending - by 30.8% and torsion - by 4.8%. The use of the non-steroidal anti-inflammatory drug dexketoprofen in the perioperative period allowed us to avoid the use of opioid anesthetics and minimize their negative effects.

Conclusion. The experiment revealed that the best indicators of fixation rigidity are obtained with the variants of the spokes arrangement with a cross not only in the frontal but also in the sagittal planes.

The clinical data obtained indicate the prospects of using improved ring fixators.

Key words: nonunion of the tibia, complex treatment, ring fixators.

ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ДЕСТРУКЦІЇ ТКАНИН ЯЄЧНИКІВ ВНАСЛІДОК ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОМ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Диндар О.А. <https://orcid.org/0000-0002-0440-0410>
Димарська О.З. <https://orcid.org/0009-0006-7275-9405>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
КНП «Київський міський пологовий будинок №3», Київ Україна

Aleksandra.dymarskaya2910@gmail.com

Ціль. Оцінити ступінь запально-некротичного деструктивного процесу в організмі жінок репродуктивного віку з ендометріоміями яєчників після оперативного лікування з застосуванням різних видів енергії.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження та хірургічне лікування лапароскопічним доступом 120 жінок репродуктивного віку з ендометріоміями яєчників, з яких I групу склали 60 хворих, яким інтраопераційно застосовували ультразвуковий скальпель LOTUS, II групу - 60 пацієнток, яким проведено біполярну коагуляцію тканин яєчника. Протокол обстеження включав оцінку клінічного перебігу післяопераційного періоду, показників загального та біохімічного аналізу крові, в тому числі біохімічних маркерів продуктів деструкції тканин. Статистична обробка даних виконана з застосуванням комп'ютерної програми «Statistica 13.3.721».

Результати. Проведений аналіз клініко-лабораторних досліджень у жінок репродуктивного віку з ендометріоміями яєчників виявив вищу ефективність застосування ультразвукової системи LOTUS, порівняно з біполярною коагуляцією, на що вказує збільшення в 1,3 рази кількості жінок з низьким ступенем травматичності тканин та зменшення в 1,4 рази - з середнім ($p < 0,05$), зменшення в 1,3 рази пацієнток з лейкоцитозом, в 1,2 рази з підвищеним рівнем С-реактивного білка, меншим вмістом у крові пацієнток продуктів деструкції тканин ($p < 0,05$), а також вкорочення в 1,2 рази терміну післяопераційного реабілітаційного періоду ($p < 0,05$). Факт перенесеної менш травматичної операції в разі застосування ультразвукової системи LOTUS підтверджено клініко-лабораторними даними, в тому числі меншим вмістом у крові пацієнток продуктів деструкції тканин: молекул середньої маси (МСМ) МСМ280 в 1,3 рази, МСМ254 в 1,2 рази, кислоторозчинних фракцій нуклеїнових кислот в 1,2 рази, продуктів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою в 1,5 рази та вищим у 2,2 рази рівнем ендотоксичного індексу ($p < 0,05$).

Висновок. Кількісна бальна оцінка травматичності оперативного втручання у жінок репродуктивного віку з ендометріоміями яєчників об'єктивно показала ефективність інтраопераційного застосування ультразвукової системи LOTUS, порівняно з біполярною коагуляцією тканин яєчників ($p < 0,05$).

Ключові слова: ендометріоз, ендометріома яєчника, продукти деструкції тканин, ультразвукова енергія, біполярна коагуляція.

Актуальність. Ендометріоз – гормон-залежне, хронічне, рецидивуюче захворювання, на яке у світі страждає 300 млн. жінок. Частота ендометріозу в загальній популяції складає 2 - 20%, у пацієнток з непліддям – 25-60%, у жінок з дисменореєю – 40 - 60 % та у 80% хворих з синдромом тазових болей [1, 2, 3]. У структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз по-

сідає третє місце після запальних захворювань жіночих статевих органів і міоми матки [4]. За даними Міжнародної асоціації ендометріозу, у 50% жінок з діагностованою хворобою, симптоми захворювання виникли у віці до 24 років, у 21%- до 15 років, у 17% - з 15 до 19 років [5]. Ендометріоміями яєчників становлять 35% всіх доброякісних кіст яєчників та діагностуються

у 17 - 44% від усіх випадків ендометріозу. Кожна третя жінка з непліддям при прицільному дослідженні має вірогідність діагнозу ендометріоз, який негативно впливає на працездатність та соціальну активність [6, 7, 8].

Актуальність ендометріозу пов'язана зі значним поширенням захворювання серед дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку, спричиненим ним непліддям, а також формуванням стійкого больового синдрому [9, 10]. Медичні аспекти генітального ендометріозу визначаються його прогресуючим перебігом, частим рецидивуванням, порушенням функції статевих органів та інших органів і систем організму, що значною мірою впливає на якість життя [11].

На сьогоднішній день у сучасній літературі активно дискутуються питання щодо лікування ендометріом яєчників, в тому числі хірургічного, частота якого серед гінекологічних оперативних втручань складає 7-25%. Основним методом хірургічного лікування жінок репродуктивного віку є ендовідеохірургія [12]. В той же час, досягти задовільних результатів з повноцінним відновленням функції яєчників неможливо без дотримання технологій гемостазу [13, 14]. Будь яке хірургічне втручання супроводжується руйнуванням тканин у ділянці травматизації і асептичним запаленням, патологічним білковим катаболізмом, масованою загибеллю репродуктивних клітин, що прилягають до зони оперативного втручання, і розвитком деструктивно-токсичних станів [15, 16, 17].

Методології органозберігаючих і щадних операцій на тканинах яєчників є вкрай затребуваними і такими, що постійно вдосконалюються [18, 19]. У вітчизняній і зарубіжній літературі відсутні дані щодо комплексних досліджень та співставлення результатів використання різних видів енергії при оперативному лікуванні ендометріом яєчників з урахуванням клінічних і лабораторних параметрів.

Ціль: Оцінити ступінь запально-некротичного деструктивного процесу в організмі жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників після оперативного лікування з застосуванням різних видів енергії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження та хірургічне лікування лапароскопічним доступом 120 жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників, яких розподілено на дві групи. До I групи включено 60 хворих до та після оперативного втручання, яким інтраопераційно застосовували ультразвуковий скальпель LOTUS. До II групи увійшло 60 пацієнток, яким з метою гемостазу використовували біполярну коагуляцію (БПК) тканин яєчника. Критерії залучення до дослідження: вік від 22 до 41 року, односторонній ендометріом яєчника, верифікована гістологічно, розмір кісти або загальний розмір кіст понад 3 см. Критерії вилучення: перенесені в анамнезі оперативні втручання на матці та додатках, екстрагенітальна патологія, період вагітності або лактації, психічні розлади.

Оцінка клінічного перебігу післяопераційного періоду у жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників включала в себе аналіз рухової активності, характеру больового синдрому, визначеного за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) оцінки болю (біль відсутній або слабкий - 0-2 бали, помірний - 3-5 балів, сильний, що потребує застосування медикаментозних засобів - 6-10 балів), температурної реакції, а також показників загального аналізу крові та біохімічних маркерів продуктів деструкції тканин (ПДТ). Забір крові з ліктьової вени виконували зранку, суворо натще до операції, через 6-12 годин, 72-96 годин і на 5-7-му добу після операції.

Біохімічні дослідження передбачали визначення в плазмі крові С-реактивного білка (СРБ) шляхом твердофазного непрямого імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми «DiaSys™» (ФРН); молекул середньої маси (МСМ) спектрофотометричним методом при довжині хвилі 254 і 280 нм з оцінюванням їх величини в одиницях показань спектрофотометра [20, 21]; кислоторозчинних фракцій нуклеїнових кислот (КФНК) спектрофотометрично, виражених в одиницях оптичної щільності (ОЩ) (260-320 нм) на 1 мл плазми крові та активних продуктів, що взає-

модіють з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-ап) – малонових діальдегідів (МДА) методом Jagi в модифікації M. Ishihara [21, 22, 23]. Кількість МДА розраховували за формулою: $C=E/U$, де E – оптична щільність проби; U – молекулярний коефіцієнт гасіння, що дорівнює $1,56 \times 10^{-5}$ моль-1см-1; C – концентрація МДА, виражена в мкмоль на 1 мл плазми.

Ендотоксичний індекс (ЕТІ) розраховували на основі значень загального білка, сечовини, аспартатамінотрансферази (АсАТ, ОД/л) і МСМ, виміряних на автоаналізаторі «Ultra» (фірма «КОНЕ™», Фінляндія).

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації і погоджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №178 від 30.10.2023). На проведення досліджень, діагностичних і лікувальних заходів отримано інформовану згоду жінок.

З метою систематизації клініко-лабораторних ознак нами розроблено бальну шкалу оцінки травматичності тканин і вираженості ендогенної інтоксикації після хірургічного лікування ендометріом із застосуванням ультразвукової системи LOTUS та БПК тканин яєчника. При обробці отриманих 105 параметрів виявлено, що лише 10 виявились суттєвими [24]. Аналіз результатів дослідження дозволив запропонувати один із варіантів бальної оцінки (безрозмірні величини), «значимість» ознак визначалась в діапазоні від 0 до 2 балів. Оцінка ступеня травматичності проводилась згідно з класифікацією: 0-5 балів – низький, 6-10 балів – середній, 11 і більше балів – високий.

Статистичну обробку даних виконано із застосуванням комп'ютерної програми «Statistica 13.3.721». Достовірність різниці параметричних даних оцінено за критерієм Стюдента. Результати дослідження представлено як середні $\pm$ стандартна похибка/стандартне відхилення ($M \pm SE/SD$). Різницю між групами прийнято достовірною за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження доз-

волили оцінити ступінь травматичності та вираженості ендогенної інтоксикації внаслідок оперативного лікування жінок з ендометріомами яєчників із застосуванням різних видів енергії (табл. 1).

У післяопераційному періоді в жінок I і II груп порушень функції органів та систем, що обмежують ранню рухову активність нами не виявлено. Так, кількість пацієнток, які були активними в межах палати, у перші 6 годин після операції в I і II групах склала 20,0% і 16,7%, у проміжку 6-12 годин - 23,3% і 25,0%, після 12 годин - 55,0% і 58,3%, відповідно ($p \geq 0,05$). В усіх пацієнток рухова активність відновилась протягом 24 годин після оперативного лікування.

Післяопераційний слабкий біль відмічали 36,7% пацієнток I групи, помірний - 55,0%, сильний - 8,3%. У II групі слабкий біль констатували 35,0%, помірний - 56,7%, сильний - 8,3% жінок ($p \geq 0,05$).

У післяопераційному періоді нами виявлено в 1,5 рази меншу кількість жінок I групи з підвищенням температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$, порівняно з II групою (41,7% і 61,7% пацієнток, відповідно, $p < 0,05$), в 1,8 рази менше хворих з температурою тіла в межах $37,6-38,0^{\circ}\text{C}$ (8,3% і 15,0%, відповідно, $p < 0,05$). У однієї (1,7%) пацієнтки II групи відзначалось підвищення температури тіла понад $38,1^{\circ}\text{C}$.

У пацієнток I групи, яким проведено лапароскопію з використанням інтраопераційно ультразвукової системи LOTUS, на відміну від пацієнток II групи, з застосуванням БПК тканин яєчника, спостерігався рідше в 1,3 рази лейкоцитоз і в 1,2 рази підвищення рівня СРБ, який є одним із найбільш ранніх лабораторних ознак запального процесу або пошкодження тканин. Також нами відмічено скорочення в 1,2 рази періоду реабілітації жінок I групи, порівняно з пацієнтками II групи спостереження ($p < 0,05$).

Вміст МСМ280 і МСМ254 у респонденток I та II груп в динаміці дослідження показав, що через 6-12 годин мало місце його максимальне підвищення з подальшим поступовим зниженням. Проте, у хворих II групи МСМ280 був вищим в 1,2 рази протягом усього періоду спостереження порівняно з показником жінок

I групи ($p < 0,05$), а значення МСМ254 у пацієнток II групи були в 1,8 раза вищими, ніж у жінок I групи ($p < 0,05$) та залишались достовірно підвищеними до 5-7-ї доби післяопераційного періоду ($p < 0,05$).

Максимальне підвищення рівня КФНК також зареєстровано нами через 6-12 годин після проведеного оперативного лікування пацієнток обох груп з поступовим зниженням до 5-7-ї доби, однак значення КФНК у II групі жінок було вищим в 1,2 рази, ніж у I протягом усього післяопераційного періоду ($p < 0,05$).

Рівень ТБК-ап підвищувався в обох групах жінок, особливо через 6-12 годин (у пацієнток I групи – у 2 рази, II групи – у 2,3 рази) із поступовим зниженням до 5-7-ї доби післяопера-

ційного періоду. Слід зазначити, що у жінок II групи він був вищим в 1,5 рази, ніж у пацієнток I групи протягом усього періоду спостереження ($p < 0,05$). Висока чутливість представленого маркера дає змогу впевнитися в більш щадному впливі на тканину яєчника ультразвукової системи LOTUS, порівняно з БПК тканин яєчника.

Достовірні зміни значень маркера ЕТІ, який встановлює рівень деструкції тканин, спостерігали також через 6-12 годин після операції в жінок обох груп ($p < 0,05$). На відміну від інших маркерів, для ЕТІ характерною є зворотна залежність його значень від рівня деструкції тканин. В обох групах через 6-12 годин ЕТІ досягав мінімального рівня та був у 2,2 рази нижчим у пацієнток II групи, ніж I ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Бальна шкала оцінки ступеня травматичності та вираженості ендогенної інтоксикації внаслідок оперативного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників

Досліджувані параметри	Бали		
	0	1	2
Рухова активність	Рання (до 6 год)	Середня (6-12 год)	Пізня (12-24 год)
Больова реакція	Біль відсутній або слабкий (0-2 за ВАШ)	Біль помірний (3-5 балів за ВАШ)	Біль сильний, потребує застосування медикаментозних засобів (6-10 балів за ВАШ)
Температурна реакція	37,0°C - 37,5°C	37,6°C - 38,0°C	$\geq 38,1^\circ\text{C}$
Лейкоцити, Г/л (через 72-96 годин після операції)	$<9,0$	9,1-10,5	$\geq 10,6$
СРБ, мг/л (через 6-12 годин після операції)	<5	5,1-14,9	≥ 15
МСМ (Е280 ум. од. ОЩ) Δ (через 6-12 годин після операції)	$<0,30$	0,31-0,40	$\geq 0,41$
МСМ (Е254 ум. од. ОЩ) Δ (через 6-12 годин після операції)	$<0,30$	0,31-0,40	$\geq 0,41$
КФНК (ум.од. ОЩ) Δ (через 6-12 годин після операції)	$<2,5$	2,5-3,0	$\geq 3,1$
ТБК-ап (мкмоль/л) Δ (через 6-12 годин після операції)	0,5-0,7	0,71-1,0	$\geq 1,1$
Значення ЕТІ Δ (через 6-12 годин після операції)	2,5-3,5	1,6-2,4	1,0-1,5

Аналіз клінічного перебігу післяопераційного періоду, а також дані лабораторних показників у пацієнток репродуктивного віку з ендометріомами яєчників у разі застосування ультразвукової системи LOTUS вказує на низький ступінь травматичності, при якому середня кількість балів склала $3,4 \pm 0,8$, в той час як при використанні БПК тканин яєчника, середня кількість балів була в 1,3 рази вищою і становила $4,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Середній ступінь травматичності характеризувався кількістю балів - $6,3 \pm 1,3$ для пацієнток І групи, та $8,9 \pm 0,7$ – у жінок ІІ групи ($p < 0,05$). При середньому ступені травматичності у разі застосування БПК тканин яєчників відмічено підвищення кількості балів у 1,4 рази порівняно з використанням ультразвукової системи LOTUS ($p < 0,05$).

Отже, основною метою будь-якого хірургічного втручання є щадний вплив на тканини при застосуванні високочастотної енергії. Характер змін рівня показників загального та біохімічного аналізу крові, продуктів деструкції тканин в обох групах залишався однако-вим, проте швидше зміщення показників до унормованих величин простежувалось у разі застосування ультразвукової системи LOTUS. Також у даного контингенту жінок відмічено більш ранню нормалізацію стану та вкорочення часу післяопераційного реабілітаційного періоду. Дані факти наочно вказують на зменшення травматичності оперативного втручання, а також дають об'єктивну оцінку ефективності застосування ультразвукової енергії порівняно з БПК.

На основі проведених клініко-лаборатор-

них досліджень нами показана можливість застосування ультразвукової системи LOTUS при проведенні органозберігаючих операцій у жінок з ендометріомами яєчників та дана оцінка ступеню травматичності в аспекті деструктивного впливу на тканини.

ВИСНОВКИ

1. Кількісна бальна оцінка травматичності оперативного втручання у жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників об'єктивно показала ефективність застосування ультразвукової системи LOTUS, на що вказує збільшення в 1,3 рази кількості пацієнток з низьким ступенем травматичності та зменшення в 1,4 рази – з середнім ступенем, порівняно з біполярною коагуляцією тканин яєчників ($p < 0,05$).
2. У жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників при використанні ультразвукової системи LOTUS, на відміну від пацієнток, яким застосовували біполярну коагуляцію, в 1,3 рази рідше мав місце лейкоцитоз, в 1,2 рази підвищення рівня С-реактивного білка, а також вкорочення в 1,2 рази терміну післяопераційного реабілітаційного періоду ($p < 0,05$).
3. Факт перенесеної менш травматичної операції в разі застосування ультразвукової системи LOTUS підтверджується меншим вмістом у крові пацієнток продуктів деструкції тканин: МСМ280 в 1,3 рази, МСМ254 в 1,2 рази, КФНК в 1,2 рази, ТБК-ап в 1,5 рази та вищим у 2,2 рази рівнем ЕТІ ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика ступеня травматичності оперативного втручання у обстежених жінок ($M \pm m$)

Група	Травматичність операції (бали)	
	0-5 (низький)	6-10 (середній)
І група n=60	$3,4 \pm 0,8^*$	$6,3 \pm 1,3^*$
ІІ група n=60	$4,5 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,7$

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Allaire C, Bedaiwy MA, & Yong P. J. [Diagnosis and management of endometriosis]. *Cmaj*. 2023. 195(10), E363-E371. DOI: 10.1503/cmaj.220637.
2. Griffiths MJ, Horne AW, Gibson DA, Roberts N. Saunders P.T. [Endometriosis: recent advances that could accelerate diagnosis and improve care]. *Trends in Molecular Medicine*. 2024. 30 (9): 875-889. DOI: 10.1016/j.molmed.2024.06.008.
3. Dyndar OA, Dymarska OZ [Medical-social audit of reproductive age women with ovarian endometriomas]. *Medical Science of Ukraine (MSU)*. 2024. 20(1), 4-11. [In Ukrainian] DOI: 10.32345/2664-4738.1.2024.01.
4. Gruber TM, Mechsner S. [Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility]. *Cells*. 2021; 10 (6): 1381. DOI: 10.3390/cells10061381.
5. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Tomassetti C, Johnson N. P, Petrozza J, Abrao M. S, Einarsson J. I, De Wilde R. L. [An international terminology for endometriosis]. *Human Reproduction Open*, 2021(4), hoab029. DOI: 10.1093/hropen/hoab029.
6. Alshehre SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. [The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021. 303 3-16. DOI: 10.1007/s00404-020-05796-9.
7. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. [The effect of laparoscopic endometrioma surgery on anti-müllerian hormone: a systematic review of the literature and meta-analysis]. *JBRA assisted reproduction*. 2022. 26(1), 88. DOI: 10.5935/1518-0557.20210060.
8. Khmil SV, Vizniak TB, Khmil MS, Romanchuk LI, Pidhaina IY. [Endometriosis – associated infertility: new approaches to diagnostic and treatment]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2023. (4), 26–34. [In Ukrainian]. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.vi4.13494.
9. Troia L, Biscione A, Colombi I, Luisi S. [Management of Endometriosis in Teenagers. Endometriosis Pathogenesis]. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*. 2021. 9: 51-63. DOI: 10.1007/978-3-030-57866-4_6.
10. Martire FG, Piccione E, Exacoustos C, Zupi E. [Endometriosis and adolescence: The impact of dysmenorrhea]. *Journal of clinical medicine*, 2023. 12(17), 5624. DOI: 10.3390/jcm12175624.
11. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. [The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain]. *Human reproduction update*. 2022. 28(1), 92-131. DOI: 10.1093/humupd/dmab035.
12. Sidhu A, Dahiya N, Eathorne A, Armour M, Barto W, Condous G. Surgical [Outcomes After Colorectal Surgery for Intestinal Deep Endometriosis: A Retrospective Cohort Study]. *Turk J Colorectal Dis*. 2024. 34(1): 13-18. DOI: 10.4274/tjcd.galenos.2024.2023-12-1.
13. Casalechi M, Spina G, Reschini M, Di Stefano G, Mondini I, Marinello D, Viganò P. [P-275 Advanced hemostasis assessment in endometriosis: strengthening confidence in the safety of hormonal treatments]. *Human Reproduction*. 2024. 39(1), deae108-643. DOI: 10.1093/humrep/deae108.643.
14. Gao X, Jin Y, Zhang G. [Systematic Review and Meta-Analysis: Impact of Various Hemostasis Methods on Ovarian Reserve Function in Laparoscopic Cystectomy for Ovarian Endometriomas]. *Alternative Therapies in Health & Medicine*. 2024. 30(8): p312. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38064608/>.
15. Bortot B, Di Florio R, Merighi S, Peacock B, Lees R, Valle F, Biffi S. [Platelets as key cells in endometriosis patients: Insights from small

- extracellular vesicles in peritoneal fluid and endometriotic lesions analysis]. *The FASEB Journal*. 2024. 38(24): e70267. DOI: 10.1096/fj.202402499R.
16. Cusack B, Buggy DJ. [Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response]. *BJA education*. 2020. 20(9): 321-328. DOI: 10.1016/j.bjae.2020.04.006.
 17. Boyko VV, Likhman VM, Shevchenko OM, Merculov AO, Ponomarova KV. [Criteria for assessing endogenous intoxication in patients with multiple peritonitis]. *Wiadomości Lekarskie monthly journal*. 2022. 75(12): 3050–3054. DOI: 10.36740/wlek202212127.
 18. Deckers P, Ribeiro SC, Simoes RDS, Miyahara C, Baracat EC. [Systematic review and meta-analysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017. 140(1): 11–17. DOI: 10.1002/ijgo.12338.
 19. Crestani A, Merlot B, Dennis T, Roman H. [Laparoscopic sclerotherapy for an endometrioma in 10 steps]. *Fertility and Sterility*. 2022. 117(5): 1102–1103. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.036.
 20. D'Alterio MN, Saponara S, Agus M, Laganà AS, Noventa M, Loi ES, Angioni S. [Medical and surgical interventions to improve the quality of life for endometriosis patients: a systematic review]. *Gynecological Surgery*. 2021. 18(1): 13. DOI: 10.1186/s10397-021-01096-5.
 21. Ling X, Lu J, Wang X, Liu L, Liu L, Wang Y, Yu Z. [Ovarian tumorB1-mediated heat shock transcription factor 1 deubiquitination is critical for glycolysis and development of endometriosis]. *Iscience*. 2022. 25(11): 105363. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105363.
 22. Postovitenko KP, Storozhuk LO, Seleznyova IB, Storozhuk BG, Dovgalyuk TV. [The state of hemostasis in patients with CKD VD stage with some comorbid conditions]. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2020. 24(2): 253-260. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(2)-10.
 23. Korniiichuk YV, Grushanska NH, Kostenko VM. [Prevention of mineral metabolism of disorders in lactating rabbits]. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*. 2020. 22(97): 147-156. DOI: 10.32718/nvlvet9724.
 24. Dyndar OA, Dymarska OZ. [Women of reproductive age endogenous intoxication level assessment after surgical treatment of endometriosis]. *Ukrainian Journal «Health of Woman»* 2024. 4 (173): 15-20 [In Ukrainian]. DOI: 10.15574/HW.2024.4(173).1520.

**ABSTRACT DETERMINATION OF THE OVARIAN TISSUE DESTRUCTION DEGREE
AS A RESULT OF SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOMAS IN WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE**

Dyndar O.A., Dymarska O.Z.

Bogomolets National Medical University, CNE "Kyiv City Maternity Hospital No. 3", Kyiv, Ukraine

Aleksandra.dymarskaya2910@gmail.com

Aim. To assess the degree of inflammatory-necrotic destructive process in the body of reproductive age women of with ovarian endometriomas after surgical treatment using different types of energy.

Materials and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination and surgical treatment by laparoscopic access were performed on 120 women of reproductive age with ovarian endometriomas, of which group I consisted of 60 patients who received intraoperative LOTUS ultrasonic scalpel, group II consisted of 60 patients who underwent bipolar coagulation of ovarian tissues. The examination protocol included an assessment of the clinical course of the postoperative period, indicators of general and biochemical blood tests, including biochemical markers of tissue destruction products. Statistical data processing was performed using a computer program "Statistica 13. 3.721".

Results. The analysis of clinical and laboratory studies in reproductive age women of with ovarian endometriomas revealed a higher effectiveness of the LOTUS ultrasound system compared to bipolar coagulation, as indicated by a 1.3-fold increase in the number of women with a low degree of tissue trauma and a 1.4-fold decrease in the number of women with an average degree of tissue trauma ($p<0.05$), a 1.3-fold decrease in patients with leukocytosis, a 1.2-fold decrease in patients with an elevated level of C-reactive protein, a lower content of tissue destruction products in the blood of patients ($p<0.05$), as well as a 1.2-fold shortening of the postoperative rehabilitation period ($p<0.05$).

Conclusion. Quantitative scoring of surgical trauma in reproductive age women of with ovarian endometriomas objectively demonstrated the effectiveness of intraoperative use of the LOTUS ultrasound system compared to bipolar coagulation of ovarian tissue ($p<0.05$). The fact of a less traumatic operation when using the LOTUS ultrasound system was confirmed by clinical and laboratory data, including a lower content of tissue destruction products in the blood of patients: MSM 280 by 1.3 times, MSM 254 by 1.2 times, KFNK by 1.2 times, TBK- ap by 1.5 times and a 2.2-fold higher level of ETI ($p<0.05$).

Key words: endometriosis, ovarian endometrioma, tissue destruction products, ultrasound energy, bipolar coagulation.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА КАДІО-РЕНАЛЬНИМ-МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Маньковський Г.Б. <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>

Марушко Є.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ, Україна

GeorgiyMankovskiy@gmail.com

Актуальність. Кардіо-ренальний-метаболічний синдром (КРМС) є найбільш небезпечним станом сполучення серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та цукрового діабету 2 типу, оскільки поєднує коморбідності кожна по окремоті з яких є потужним протерогенним чинником.

Ціль. Вдосконалення тактики ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом.

Матеріали та методи. В ретроспективне дослідження нами було включено 243 пацієнтів з ІХС та кардіо-ренально-метаболічним синдромом. Пацієнти пройшли інвазивну коронарографію. При незначимих коронарних ураженнях проводили визначення індексу резерву коронарного кровотоку для встановлення мікроvasкулярної стенокардії, яку лікували медикаментозно. При одностудинному стенозуючому вінцевому ураженні проводили ЧКВ. При двох- чи трьохстудинному ураженні проводили черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аорто-коронарне шунтування (АКШ) в залежності від рішення консилиуму. Спостереження за хворими проводилися впродовж 5 років від моменту первинної госпіталізації та оцінювали кількість великих серцево-судинних подій або рецидиву ІХС в залежності показників шкали Syntax Score.

Результати. З 243 хворих у 52 (21,4%) випадках були відсутні гемодинамічно значимі ураження вінцевих судин за даними інвазивної коронарографії. В інших 191 (78,6%) випадках був виявлений стенозуючий атеросклероз коронарних артерій. З них у 49 (25,7%) – одностудинне ураження (передня міжшлуночкова гілка у 35 пацієнтів, права коронарна артерія – у 9 хворих, огинаюча гілка – у 5 випадках). Було проведено ЧКВ із імплантацією коронарних стентів з медикаментозним покриттям. З 243 пацієнтів у 142 (58,4%) мало місце багатостудинне коронарне ураження. З них у 70 (49,3%) випадках – трьохстудинне, у 72 (50,7%) – двохстудинне ураження вінцевих артерій. Рішенням Серцевої команди 80 (56,3%) з 142 було проведено ЧКВ, тоді як 62 (43,7%) – АКШ. Таким чином, при показниках Syntax Score I <19,5 достовірної різниці у частоті великих серцево-судинних подій або рецидиву ІХС з необхідністю повторної реваскуляризації не було, тоді як у хворих на КРМС, ІХС з двох- та трьохстудинним ураженням коронарних артерій при показниках Syntax Score I ≥19,5 спостерігається прогресуюче розходження кривих із достовірною різницею в прогнозі щодо досягнення кінцевої точки.

Висновок. У хворих на ІХС та кардіо-ренальний-метаболічний синдром причиною ішемії міокарду в 21,4% випадків є мікроvasкулярна стенокардія, у 20,2% – одностудинне, у 58,4% – двох- та трьохстудинне ураження коронарних артерій. При наявності двох- та трьохстудинного ураження коронарних артерій у хворих на КРМС при значеннях шкали Syntax Score I ≥19,5 вибір АКШ/МКШ як метода реваскуляризації може мати переваги над ЧКВ внаслідок меншої кількості великих серцево-судинних подій та необхідності повторної реваскуляризації впродовж 5-річного терміну спостереження.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, кардіо-ренальний-метаболічний синдром, мікроvasкулярна стенокардія, стенозуючий атеросклероз коронарних артерій.

Актуальність. Захворювання серцево-судинної системи продовжують займати провідне місце в структурі смертності та інвалідизації населення світу. Серед них ішемічна хвороба серця (ІХС) в той самий час є наслідком системного атеросклерозу до багатьох факторів ризику якого відносяться як генетична схильність, паління, гіподинамія, так і окремі коморбідності на кшталт цукрового діабету 2 типу, хронічної хвороби нирок, подагри та ін. [1-3]. Особливий статус мають коморбідності із поєднанням проатерогенних станів через свій емерджентний вплив на прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Кардіо-ренальний-метаболічний синдром (КРМС) є найбільш проатерогенним станом сполучення серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та цукрового діабету 2 типу, оскільки поєднує коморбідності кожна по окремоті з яких є потужним фактором ризику серцево-судинних подій [4]. При відсутності адекватної та комплексної терапії компонентів КРМС, навіть після вдалої первинної реваскуляризації міокарду, дане поєднання факторів продовжує впливати на стан пацієнта приводячи до вкрай високого ризику рецидиву ІХС через утворення нових вінцевих уражень, рестенозу коронарних стентів після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), стеноз/оклюзія шунтів після аорто-коронарного/маммарно-коронарного шунтування (АКШ/МКШ) [6-8]. Крім того, частим механізмом ішемії міокарду у хворих на цукровий діабет 2 типу є не тільки стенозу епікардіальних відділів коронарних артерій, але й коронарна мікроангіопатія (коронарна мікроваскулярна дисфункція, що призводить до мікроваскулярної стенокардії). Таким чином при веденні пацієнта з ІХС та КРМС слід перш за все визначитися з механізмом міокардіальної ішемії. В разі стенозуючого коронарного атеросклерозу із одностудинним ураженням методом вибору є ЧКВ. При виборі тактики реваскуляризації міокарду при наявності двох- та трьохсудинного коронарного ураження значення Syntax Score I та II має значення для визначення межі, при якій прогностично краще робити АКШ/МКШ. Проте жодна із цих шкал не враховує саме прогностично несприятливого впливу КРМС в катамнезі пацієнта.

В даній роботі шляхом ретроспективного аналізу механізмів ішемії та оцінки прогнозу різних методів реваскуляризації міокарду нашою метою стало вдосконалення тактики ведення пацієнтів з ІХС та КРМС. Продуктом досягнення даної мети стане алгоритм ведення пацієнтів з ІХС та КРМС, який в майбутніх дослідженнях вимагатиме проспективної оцінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дане ретроспективне дослідження нами було включено 243 пацієнтів з ІХС та КРМС, що пройшли інвазивну коронарографію ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 01.01.2013 по 31.12.2016 рр. Чоловіків було 170 (70,0%), жінок – 70 (30,0%). Середній вік складав $57,1 \pm 3,2$ роки. Спостереження за даною групою пацієнтів проводилося по 01.07.2022 рр.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- Наявність кардіо-ренально-метаболічного синдрому (поєднання серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок 3А стадії та більше, цукрового діабету 2 типу);
- Доведена ішемія міокарду за даними тесту з фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографії;
- Фракція викиду ЛШ $\geq 40\%$;
- Очікувана тривалість життя в контексті супутньої патології – понад 1 рік (відсутність активного онкологічного захворювання, термінальної стадії хронічної ниркової недостатності та ін.).

Характеристика пацієнтів за компонентами КРМС представлена в таблиці 1.

Хворим проводили тест з фізичним навантаженням за протоколом Bruce у 185 (76,1%) випадках, іншим 58 – стрес-ехокардіографію із внутрішньовеним введенням добутаміну. Позитивним на ішемію міокарду вважали тест із фізичним навантаженням при наявності типових ішемічних скарг та появи депресії сегменту ST на ЕКГ-моніторингу у двох суміжних відведеннях; стрес-ехокардіографію – при появі на фоні введення добутаміну відсутніх на вихідному етапі порушень сегментарної скоротли-

Таблиця 1

Характеристика хворих на ІХС за компонентами кардіо-ренального-метаболічного синдрому

Характеристика КРМС	Хворі на ІХС та КРМС (n=243)
ФВ ЛШ $\geq 50\%$	203 (83,5%)
ФВ ЛШ $\geq 41-49\%$	40 (16,5%)
Клас СН I за NYHA	174 (71,6%)
Клас СН II за NYHA	69 (28,4%)
Значення NT pro-BNP понад 125 пг/мл (для пацієнтів без ФП) та понад 365 пг/мл (для пацієнтів з ФП)	243 (100%)
Декомпенсований цукровий діабет 2 типу $HbA1c \geq 7\%$	131 (56,4%)
Компенсований цукровий діабет 2 типу $HbA1c < 7\%$	112 (43,6%)
Середня тривалість цукрового діабету, роки	$3,9 \pm 1,4$
Середні значення рШКФ, мл/хв./1,73 м ²	$47,9 \pm 3,4$

Примітка: ІХС – ішемічна хвороба серця; КРМС – кардіо-ренальний-метаболічний синдром; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; NT pro-BNP – N-термінальний кінець попередника натрій-уретичного пептиду; HbA1c – глікований гемоглобін; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

вості лівого шлуночка. За даними проведених тестів, ішемія міокарду була індукована у всіх випадках.

Всіх пацієнтам було проведена інвазивна коронарографія. При виявленні стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій (стеноз $\geq 50\%$ за діаметром) проводили реваскуляризацію міокарду згідно наведеного нижче протоколу. При відсутності значимих вінцевих звужень (стеноз $< 50\%$ за діаметром) проводили діагностику коронарної мікроциркуляторної дисфункції (як механізму ішемії міокарда при мікроциркуляторній стенокардії). Для цього виконували ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамола. Процедура проводилася під контролем фізіологічних показників (артеріальний тиск, частота пульсу та показників електрокардіограми). Лежачи в лівому декубітальному положенні проводилися вихідні заміри показників cardiac strain imaging, оцінювали сегментарну скротливість ЛШ та проводили виміри лінійної швидкості кровотоку по передній міжшлуночковій артерії до та під час введення дипіридамола (описано нижче). Дипіридамол вводився внутрішньовенно в дозі 0,56 мг/кг за 4 хвилини, в подальшому

введення препарату переривали на 4 хвилини і повторно вводили 0,28 мг/кг за 2 хвилини з наступним повторним виміром вказаних вище величин. У випадку розвитку небажаних реакцій на препарат для нейтралізації ефекту дипіридамола в/в вводився амінофілін в дозі 120-240 мг [9, 10].

Резерв коронарного кровотоку визначався доплерографічно під час тесту із дипіридамолом. Проводилася візуалізація передньої міжшлуночкової гілки з модифікованої апікальної двохкамерної позиції та вимірювалися максимальні показники лінійної швидкості кровотоку в період діастолі до та після введення препарату.

Коронарний резерв кровотоку вираховувався наступним чином:

$$iPKK = V_{max1} / V_{max0} \quad (1),$$

де V_{max1} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на фоні введення дипіридамола, вихідна V_{max0} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу, $iPKK$ – індекс резерву коронарного кровотоку.

Нормальним вважалось значення 2,0 та

більше (відсутність коронарної мікроvasкулярної дисфункції) та патологічним при менше 2,0 (коронарна мікроvasкулярна дисфункція). В останньому випадку у хворих з доведеною ішемією міокарду та відсутністю гемодинамічно значимих стенозів коронарних артерій (<50%) констатувалася мікроvasкулярна стенокардія.

При встановленні мікроvasкулярної стенокардії хворим в комплексній терапії призначалися бета-блокатори (бісопролол 2,5-5 мг/добу в залежності від вихідних значень артеріального тиску та частоти пульсу), блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу в залежності від вихідних значень артеріального тиску) та нікорандил в дозі 10 мг двічі на день.

Пацієнтам із стенозуючим атеросклерозом коронарних судин за даними інвазивної коронарографії при односудинному ураженні проводили ЧКВ з імплантацією коронарних стентів з медикаментозним покриттям. При наявності двох- та трохсудинного ураження рішення щодо тактики реvascularизації (ЧКВ або АКШ/МКШ) приймалося Серцевою командою (кардіохірург, інтервенційний кардіолог, кардіолог та анестезіолог) з урахуванням анатомічних особливостей та кількості уражень, тяжкості поточного стану хворого та коморбідностей. Після ЧКВ всіх хворі отримували подвійну антиагрегантну терапію (клопидогрель та спірін) впродовж року із переходом на монотерапію аспірином, після АКШ – монотерапію аспірином. В комплексному лікуванні КРМС всім хворим призначався дапагліфлозін з дозі 10 мг на добу, за потреби - із поєднанням з іншими гіпоглікемічними препаратами (метформін, ліраглутид/семаглутид), бета-блокатори (бісопролол 2,5-5 мг/добу), блокатори ангіотензин-перетворюючого ферменту/сартани (периндоприл 5-10 мг/добу/валсартан 80-320 мг/добу) згідно вираженості артеріальної гіпертензії, розувастатин/ezetіміб (10/10-20/10 мг добу).

Спостереження за хворими проводилися впродовж 5 років від моменту первинної госпіталізації із плановими повторними оглядами 1 раз на 3 місяці, або позачерговим оглядом при появі кардіологічних скарг. Документувалися

випадки: неефективності первинного лікування ІХС, рецидиви стенокардії, необхідність повторної реvascularизації або великі серцево-судинні події (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарду). Статистична обробка результатів проводилася із використанням пакету прикладних програм Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 243 хворих у 52 (21,4%) випадках були відсутні гемодинамічно значимі ураження вільцевих судин за даними інвазивної коронарографії (стеноз <50% за діаметром). Зважаючи на попередньо доведену ішемію міокарду, у даних пацієнтів була запідозрена мікроvasкулярна стенокардія. Даним хворим провели визначення іРКК під час внутрішньовенного введення дипіридамолу. Даним показник в усіх випадках був менше 2,0, що підтверджувало діагноз. Вказаних пацієнтів в подальшому вели консервативно із включенням до комплексної терапії бісопрололу, амлодипіну та нікорандилу.

В інших 191 (78,6%) випадках був виявлений стенозуючий атеросклероз коронарних артерій. З них у 49 (25,7%) – односудинне ураження (передня міжшлуночкова гілка у 35 пацієнтів, права коронарна артерія – у 9 хворих, огинаюча гілка – у 5 випадках). Було проведено ЧКВ із імплантацією коронарних стентів з медикаментозним покриттям.

З 243 пацієнтів у 142 (58,4%) мало місце багатосудинне коронарне ураження. З них у 70 (49,3%) випадках – трохсудинне, у 72 (50,7%) – двохсудинне ураження вільцевих артерій. Рішенням Серцевої команди 80 (56,3%) з 142 було проведено ЧКВ, тоді як 62 (43,7%) – АКШ/МКШ.

На рис. 1 представлений графік Каплана-Меєра кумуляції кінцевих точок протягом 5-річного катамнезу у пацієнтів з ІХС, багатосудинним ураженням коронарних артерій та КРМС в залежності від різних тактик реvascularизації міокарду.

Таким чином, із даних діаграми видно, що при показниках Syntax Score I <19,5 достовірної різниці у частоті великих серцево-судинних подій або рецидиву ІХС з необхідністю

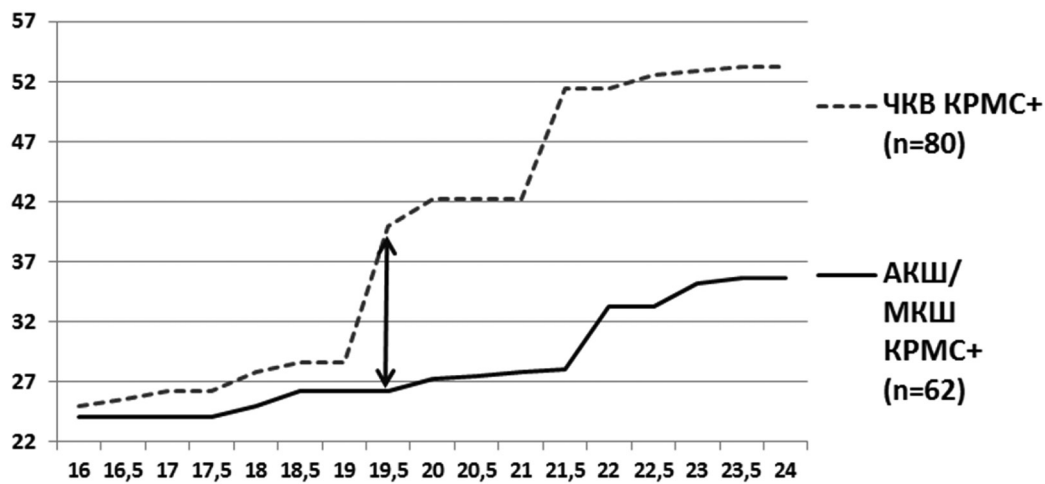


Рис. 1. Частота виникнення великих серцево-судинних подій та необхідності повторного втручання на раніше реваскуляризованих судинах в залежності від вибраних меж Syntax Score щодо прийняття рішення «ЧКВ-АКШ/МКШ» протягом 5-річного спостереження;

вісь абсцис — межа шкали Syntax Score, бали;

вісь ординат — частота великих серцево-судинних подій та необхідності повторного втручання на попередньо реваскуляризованих судинах, %.

повторної реваскуляризації не було, тоді як у хворих на КРМС, ІХС з двох- та трьохсудинним ураженням коронарних артерій при показниках Syntax Score I $\geq 19,5$ спостерігається прогресуюче розходження кривих із достовірною різницею в прогнозі щодо досягнення кінцевої точки.

Той факт, що при наявності КРМС ми спираємося тільки на Syntax Score I в питанні вибору тактики реваскуляризації двох- та трьохсудинного атеросклеротичного ураження коронарних артерій обумовлено тим, що наявність КРМС вже якісно включає наявність більшості факторів ризику несприятливого віддаленого прогнозу: серцева недостатність, хронічна хвороба нирок та цукровий діабет 2 типу. Як показує практичний досвід, абсолютна більшість хворих із КРМС як правило мають й інші фактори ризику: дисліпідемію, ожиріння, а ризик (а отже і частота) хронічної обструктивної хвороби легень у таких хворих вища за загальну популяцію. Таким чином, не має сенсу по окремоті включати різні коморбідності – вони частіше вже всі присутні при наявності КРМС. Саме тому пацієнтів з КРМС до його наявності достатньо додати кількісні та якісні характеристики коронарних уражень, для повноти даних щодо прогнозу різних видів коронарної реваскуляризації.

Таким чином, підсумовуючи отримані в даному дослідженні дані, ми пропонуємо наступний алгоритм ведення пацієнтів з ІХС та КРМС (рис. 2), який в майбутніх роботах повинен пройти проспективне дослідження.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ІХС та кардіо-ренальний-метаболічний синдром причиною ішемії міокарду в 21,4% випадків є мікроеваскулярна стенокардія, у 20,2% - односудинне, у 58,4% – двох- та трьохсудинне ураження коронарних артерій.
2. При наявності двох- та трьохсудинного ураження коронарних артерій у хворих на КРМС при значеннях шкали Syntax Score I $\geq 19,5$ вибір АКШ/МКШ як метода реваскуляризації може мати переваги над ЧКВ внаслідок меншої кількості великих серцево-судинних подій та необхідності повторної реваскуляризації впродовж 5-річного терміну спостереження.

REFERENCES

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease

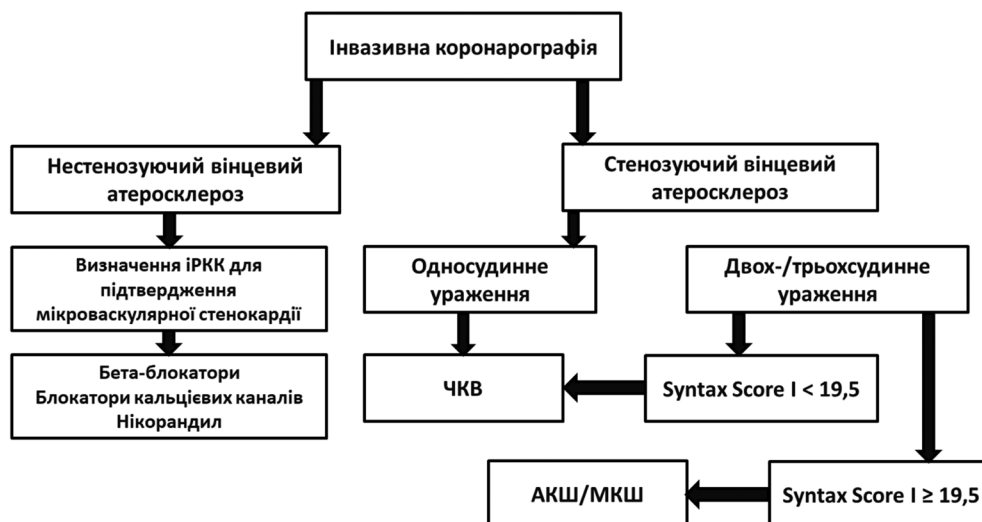


Рис. 2. Алгоритм ведення ІХС у пацієнтів із КРМС;

ІХС – ішемічна хвороба серця; КРМС – кардіо-ренальний-метаболічний синдром; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; АКШ/МКШ – аорто-коронарне/маммарно-коронарне шунтування; іРКК – індекс резерву коронарного кровотоку

- Study. Cureus. 2020 Jul 23;12(7): e9349. DOI: 10.7759/cureus.9349.
- Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrøm S.Z., Pedersen F., et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J. 2012;33(6):734-744. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331
- Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., Berry C., Escaned J., et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J. 2020;41(37):3504-3520. DOI: 10.1093 / eurheartj / ehaa503
- Marassi M, Fadini G. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. Cardiovascular Diabetology, 2023,22: 195 DOI: 10.1186/s12933-023-01937-x.
- Jia Q, Shi S, Yuan G, Shi J, Shi S, et al. The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: a meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2020, 99:e22167. DOI: 10.1097/MD.00000000000022167
- Ren H, Zhao L, Zou Y, et al. Association between atherosclerotic cardiovascular diseases risk and renal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus. Ren Fail. 2021 Dec;43(1):477-487. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1893186.
- Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, Jansen F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. J Mol Med (Berl). 2021 Mar;99(3):335-348. DOI: 10.1007/s00109-021-02037-7.
- Palanca A, Castelblanco E, Perpiñán H, Betriu À, Soldevila B, Valdivielso JM, Bermúdez M, Duran X, Fernández E, Puig-Domingo M, Groop PH, Alonso N, Mauricio D. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in patients with chronic kidney disease and diabetes. Atherosclerosis. 2018 Sep; 276:50-57. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.018.
- Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. Circ J. 2022 Aug 25;86(9):1319-1328. DOI: 10.1253/circj.CJ-21-0848.
- Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J Clin Med. 2020 Sep 6;9(9):2880. DOI: 10.3390/jcm9092880.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND CARDIO-RENAL-METABOLIC SYNDROME

Mankovsky G. B., Marushko Y. Yu.

Center for Cardiology and Cardiac Surgery, Kyiv

GeorgiyMankovskiy@gmail.com

Background. Cardio-renal-metabolic syndrome (CRMS) is the most dangerous combination of heart failure, chronic kidney disease, and type 2 diabetes mellitus, as it combines comorbidities, each of which is a powerful proatherogenic factor.

Aim. Was to improve the management of patients with ischemic heart disease (CAD) and cardio-renal-metabolic syndrome (CRMS).

Materials and methods. In a retrospective study, we included 243 patients with CAD and CRMS. Patients underwent invasive coronary angiography. In case of insignificant coronary lesions, the coronary flow reserve index was determined to establish microvascular angina, which was treated with medications. In case of single-vessel stenosing coronary lesion, PCI was performed. In case of two- or three-vessel disease, percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG) was performed, depending on the decision of the council. Patients were followed up for 5 years from the moment of initial hospitalization and the number of major cardiovascular events or recurrence of CAD was assessed depending on the Syntax Score.

Results. Out of 243 patients, 52 (21.4%) cases had no hemodynamically significant coronary lesions according to invasive coronary angiography. In the remaining 191 (78.6%) cases, stenosing atherosclerosis of the coronary arteries was detected. Of these, 49 (25.7%) had a single-vessel lesion (anterior interventricular branch in 35 patients, right coronary artery in 9 patients, circumflex branch - in 5 cases). PCI with implantation of drug-eluting coronary stents was performed. Of the 243 patients, 142 (58.4%) had multivessel coronary lesions. Of these, 70 (49.3%) had three-vessel and 72 (50.7%) had two-vessel coronary lesions. By decision of the Heart Team, 80 (56.3%) of 142 underwent PCI, while 62 (43.7%) underwent CABG. Thus, with Syntax Score I <19.5 there was no significant difference in the frequency of major cardiovascular events or recurrence of CHD with the need for repeated revascularization, while in patients with CRMS, CHD with two- and three-vessel coronary artery disease with Syntax Score I ≥19.5 there is a progressive divergence of the curves with a significant difference in the prognosis for reaching the endpoint.

Conclusion. In patients with coronary artery disease and cardio-renal-metabolic syndrome, the cause of myocardial ischemia in 21.4% of cases is microvascular angina, in 20.2% - single-vessel, in 58.4% - two- and three-vessel coronary artery disease. In the presence of two- and three-vessel coronary artery disease in patients with CRMS with Syntax Score I values ≥ 19.5, the choice of CABG as a method of revascularization may have advantages over PCI due to the lower number of major cardiovascular events and the need for repeated revascularization during the 5-year follow-up period.

Key words: ischemic heart disease, cardio-renal-metabolic syndrome, microvascular angina, stenosing atherosclerosis of the coronary arteries.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЗОРОВИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

Сук С.А. <https://orcid.org/0000-0002-3472-2859>
Венедіктова О. А. <https://orcid.org/0000-0002-1849-2360>

Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», Київ, Україна

sasuk1972@gmail.com

Актуальність. Діабетична макулярна ішемія (ДМІ) часто призводить до незворотної втрати зору через пошкодження нейрональних тканин внаслідок втрати макулярних капілярів або їх неперфузії. Одним із найважливіших наслідків ДМІ, незалежно від наявності інших офтальмологічних ускладнень діабету, є зниження гостроти зору, яке може бути прогресивним та незворотним. Кількісна оцінка мікросудинних параметрів за даними оптичної когерентної томографії-ангіографії (ОКТА) може об'єктивно оцінити ступінь макулярної ішемії у хворих на діабет з діабетичним макулярним набряком (ДМН) та відігравати ключову роль щодо терапевтичних рішень та прогнозів його лікування.

Ціль: оцінити роль показників мікроциркуляції центральної зони сітківки в прогнозуванні зорових функцій у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 680 пацієнтів (1296 очей) з української популяції з ЦД 2 типу та непроліферативною ДР. ДМН 0 було діагностовано на 720 очах (55,56%), ДМН 1 на 194 очах (14,97%), ДМН 2 на 196 очах (15,12%), ДМН 3 на 186 очах (14,35%). Із цієї групи пацієнтів 477 пацієнтам (936 очей) проводилося різноманітне лікування ДМН згідно протоколів лікування для окремої стадії набряку. 203 пацієнтам (360 очей) з ДМН лікування не проводилося через відмову пацієнтів, саме ця група пацієнтів була метою нашого дослідження. Стадію ДМН ми визначали за допомогою класифікації ДМН Американської Академії Офтальмології 2014 року. Всім пацієнтам проводилося дослідження некоригованої гостроти зору (НГГЗ), максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ), показників ангіо-ОКТ. Коефіцієнт мікроциркуляції макулярної ділянки розраховувався по співвідношенню площі фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ) до капілярної щільності (КЩ) у поверхневому (ПКС) та глибокому капілярних сплетіннях (ГКС) (згідно розробленого патенту України на корисну модель 135239 від 25.06.2019) на різних стадіях ДМН. Для оцінки кількісних даних визначали середнє арифметичне варіаційного ряду (М) та її стандартне відхилення помилку (SD). При проведенні аналізу для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Для виявлення зв'язку між ознаками застосовували кореляційний аналіз: розраховували показник рангової кореляції Спірмена - r (у випадку відмінності закону розподілу від нормального). Зміни тієї чи іншої ознаки розцінювали, як статистично достовірні у разі $p < 0,05$.

Результати. Показники рангової кореляції Спірмена між НГГЗ, МКГЗ та коефіцієнтом мікроциркуляції (ФАЗ/КЩ) в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні на різних стадіях ДМН: при ДМН 0 (гнкгз-ФАЗ/КЩ пов= -0,96, гнкгз-ФАЗ/КЩ глиб= -0,96; гмкгз-ФАЗ/КЩ пов= -0,97, гмкгз-ФАЗ/КЩ глиб= -0,98; $p < 0,05$), ДМН 1 (гнкгз-ФАЗ/КЩ пов= -0,88, гнкгз-ФАЗ/КЩ глиб= -0,88; гмкгз-ФАЗ/КЩ пов= -0,94, гмкгз-ФАЗ/КЩ глиб= -0,94; $p < 0,05$), ДМН 2 (гнкгз-ФАЗ/КЩ пов= -0,82, гнкгз-ФАЗ/КЩ глиб= -0,82; гмкгз-ФАЗ/КЩ пов= -0,92, гмкгз-ФАЗ/КЩ глиб= -0,92; $p < 0,05$), ДМН 3 (гнкгз-ФАЗ/КЩ пов= -0,9, гнкгз-ФАЗ/КЩ глиб= -0,89; гмкгз-ФАЗ/КЩ пов= -0,82, гмкгз-ФАЗ/КЩ глиб= -0,8; $p < 0,05$).

Висновок. В результаті наших досліджень було встановлено достеменний негативний сильний кореляційний зв'язок між коефіцієнтами мікроциркуляції ПКС та ГКС та гостротою зору, що може розглядатися як прогностичний маркер прогресування ДМН у пацієнтів з непроліферативною ДР та ЦД 2 типу.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк, гострота зору, коефіцієнт мікроциркуляції макули, цукровий діабет 2 типу.

Актуальність. Діабетична макулярна ішемія (ДМІ) є однією з важливих причин погіршення зору у пацієнтів з діабетичною ретинопатією (ДР) через стійке зниження чи втрату зору [1]. В сучасній літературі наявні дані, що у пацієнтів, які отримують лікування діабетичного макулярного набряку, наявність ДМІ може мати несприятливий вплив на результати або обмежувати ефективність лікування, що свідчить про можливий зв'язок між ДМН та ДМІ [2]. ДМІ асоціюється зі зменшенням щільності макулярних судин сітківки та/або неперфузією поверхневого капілярного сплетіння (ПКС) та глибокого капілярного сплетіння (ГКС) [3-5]. Зниження гостроти зору внаслідок ДМІ може бути прогресивним та незворотним, навіть після успішного усунення макулярної рідини при лікуванні ДМН [6, 7].

Кількісна оцінка мікросудинних параметрів за даними оптичної когерентної томографії-ангіографії (ОКТА) може об'єктивно оцінити ступінь макулярної ішемії у хворих на діабет з ДМН та відігравати ключову роль щодо терапевтичних рішень та прогнозів його лікування. ОКТА у порівнянні з флуоресцентною ангіографією (ФАГ), може забезпечити тривимірне зображення очного дна, що дозволяє індивідуально оцінити кожне з капілярних сплетень сітківки, а також хоріокапілярів [8].

Фовеальна аваскулярна зона (ФАЗ) – це відносно кругла ділянка навколо ямки, в якій відсутня васкуляризація, обмежена кільцем судинних елементів, що виходять зі сплетень сітківки [9]. ФАЗ є основним елементом ОКТА, що вказує на ішемію в макулі у пацієнтів з цукровим діабетом, але останні технологічні досягнення розширили можливість розрахунку багатьох інших показників, які можуть бути потенційними індикаторами закриття капілярів або втрати капілярів у макулі. Вимірювання ФАЗ при ДМН може надавати важливу інформацію, особливо у підгрупі пацієнтів у яких недостатня анатомічна або функціональна відповідь на лікування [6, 7].

Капілярна щільність (КЩ) є ще одним показником, який використовується для кількісної оцінки ДМН за допомогою ОКТА в різних судинних сплетеннях [10]. За даними літера-

тури показники щільності судин були значно нижчими в очах з діабетом 2 типу та ДМН порівняно з пацієнтами без діабету [11].

Самі по собі показники КЩ та площі ФАЗ можуть варіюватись в нормі у різних людей, проте значення співвідношення даних показників в нормі та патології, а також у взаємозв'язку з гостротою зору відкривають нові перспективи в діагностиці таких захворювань, як ДМН, виявлення прихованих зон ішемії, виявлення невідповідності стану сітківки та зорових функцій, підбору оптимальної тактики лікування та прогнозу зорових функцій. Адже раннє лікування асоціюється з кращими результатами [12, 13].

Нами раніше повідомлялося про дослідження показників ФАЗ, КЩ та розробленого нами коефіцієнта мікроциркуляції поверхневого та глибокого капілярних сплетень [14] на різних стадіях ДМН при ЦД 2 типу [15]. Проте виявлення ролі даних показників в прогнозі зорових функцій є актуальною задачею сучасної офтальмології.

Ціль: оцінити роль показників мікроциркуляції центральної зони сітківки в прогнозуванні зорових функцій у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проспективним клінічним неінтервенційним.

Клінічні дослідження виконувалися відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідних положень Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690 та з дозволу комісії з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

У дослідженні прийняли участь 680 паці-

ентів (1296 очей) з української популяції із непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) та ЦД 2 типу. Під час дослідження у всіх пацієнтів вивчали характер і частоту розвитку ДМН. ДМН 0 було діагностовано на 720 очах (55,56%), ДМН 1 на 194 очах (14,97%), ДМН 2 на 196 очах (15,12%), ДМН 3 на 186 очах (14,35%). 477 пацієнтам (936 очей) із цієї групи проводилося різноманітне лікування ДМН згідно протоколів лікування для окремої стадії набряку. 203 пацієнта (360 очей) з ДМН відмовилися від лікування, саме ця група пацієнтів була метою нашого дослідження.

Для визначення стадії ДР використано «Інтернаціональну клінічну шкалу тяжкості діабетичної ретинопатії» Американської академії офтальмології (2002 р.) Стадію ДМН ми визначали за допомогою класифікації ДМН Американської Академії Офтальмології 2014 року [14].

Всі пацієнти, які були залучені у дослідження, давали інформовану згоду.

Критерії включення: пацієнти із цукровим діабетом 2 типу; пацієнти з непроліферативною діабетичною ретинопатією; пацієнти чоловічої та жіночої статі; пацієнти віком старше 35 років; пацієнти з української популяції, які народились та постійно проживали в Україні.

Критерії виключення: пацієнти, хворі на цукровий діабет 1 типу; пацієнти із препроліферативною та проліферативною діабетичною ретинопатією; пацієнти молодші 35 років; пацієнти із зрілою катарактою; пацієнти з первинною глаукомою; пацієнти з вторинною глаукомою; пацієнти, які в анамнезі мали перенесену раніше травму ока; пацієнти, які мали в анамнезі вітреоретинальні оперативні втручання на оці; пацієнти, які раніше перенесли судинні захворювання сітківки; пацієнти, які раніше перенесли гострі чи хронічні запальні захворювання ока; пацієнти з патологією вітрео-макулярного інтерфейсу; пацієнти з іншими захворюваннями сітківки, окрім ДМН та НПДРП; пацієнти з афакією; пацієнти з гострими та хронічними інфекційними хворобами; пацієнти з перенесеним коронавірусом; пацієнти з ВІЛ та СНІДом; пацієнти з онкологічними захворюваннями; пацієнти з супутньою

запальною та інфекційною ЛОР-патологією; пацієнти із захворюваннями крові; пацієнти з тяжкими соматичними захворюваннями; пацієнти із системними захворюваннями; пацієнти із запальними захворюваннями зубо-щелепної області; пацієнти які приймають системні стероїдні препарати; пацієнти із синдромом Кушинга; пацієнти із диспітутаризмом; пацієнти із синдромом полікістозних яєчників; пацієнти із спадковими ендокринопатіями; пацієнти із декомпенсацією коморбідної патології; пацієнти із психічними розладами; пацієнти які приймають нейролептики; пацієнти які приймають антидепресанти; пацієнти із наявністю нейродегенеративних захворювань ЦНС (хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз тощо); пацієнти із протеїнуриєю.

Всім пацієнтам визначали в крові вміст глюкози (глюкозооксидантний метод) натще та глікованого гемоглобіну (HbA1c). Також виконували загальний аналіз крові, коагулограму, біохімічний аналіз крові, ПЦР до коронавірусу, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, флюорографію, рентгенографію придаткових пазух носа. Пацієнти оглядалися і при необхідності санувалися стоматологом і оториноларингологом.

Цукрознижуюча терапія була прописана за місцем проживання лікарем-ендокринологом із урахуванням сучасних існуючих протоколів лікування ЦД 2 типу та складалася з дієти, прийому метформіну та пероральних цукрознижуючих препаратів або призначення інсулінотерапії.

Методи офтальмологічних досліджень включали: збір анамнезу, візометрію, рефрактометрію, біомікроскопію заднього відрізка ока, пневмотонометрію, гоніоскопію, фотографування очного дна, оптичну когерентну томографію, ОКТ-ангіографію, статичну комп'ютерну периметрію. Дослідження та визначення гостроти зору (візометрія) проводилось за допомогою проектора знаків та фороптера. Всім пацієнтам проводилося дослідження некоригованої гостроти зору (НКГЗ) та максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ). Визначення клінічної рефракції. Об'єктивну рефракцію у пацієнтів визнача-

ли за допомогою авторефрактометра RK600 „Reichert Inc“. Біомікроскопію проводили за допомогою щільної лампи Huvitz HS-5000 та асферичної лінзи 90 дптр (OCULAR MaxField®) в умовах медикаментозного мідріазу за загальноприйнятою методикою. Стан очного дна оцінювали за допомогою контактної офтальмоскопії по протоколу ETDRS за допомогою трьохдзеркальної лінзи Гольдмана (Ocular, США). Вимірювання внутрішньоочного тиску проводилось безконтактно-оптичним методом за допомогою автоматичного тонометра AT555 „Reichert Inc“ (США) за стандартною методикою. Якщо середній результат вимірювання внутрішньоочного тиску перевищував 23 мм рт.ст., пацієнти вилучались із дослідження. Гоніоскопія проводилася на щільній лампі за допомогою трьохдзеркальної лінзи Гольдмана (Ocular, США). Статична комп'ютерна периметрія виконувалась за допомогою автоматичного периметра Optopol PTS 920 (Optopol Technology S.A., Польща) за допомогою програми C30-A advanced test для виявлення порогової чутливості сітківки та її відхилень Mdh в дБ. Фотографування очного дна проводилося за стандартною методикою на ретинальній камері TRC-NW7SF (Topcon Японія). Оптична когерентна томографія (ОКТ, optical coherence tomography, OCT) сітківки. проводилася за міжнародними стандартними протоколами на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща).

ОКТ-ангіографія виконувалась також на приладі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща) за допомогою програми Retina Angio wide 6*6. Дослідження проводили до досягнення сили сигналу signal strength (SS) 9-10, при недосягненні даного рівня якості сигналу досліджування повторювали. Коефіцієнт мікроциркуляції поверхневого та глибокого капілярного сплетення макулярної ділянки сітківки розраховувався по співвідношенню ФАЗ/КЩ у кожному капілярному сплетінні відповідно [15].

Для оцінки кількісних даних визначали середнє арифметичне варіаційного ряду (M) та її стандартне відхилення помилку (SD). При

проведенні аналізу для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Для виявлення зв'язку між ознаками застосовували кореляційний аналіз: розраховували показник рангової кореляції Спірмена - r (у випадку відмінності закону розподілу від нормального). Зміни тієї чи іншої ознаки розцінювали, як статистично достовірні у разі $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ДМН 0 було діагностовано на 200 очей (55,56%), ДМН 1 на 54 очей (15,0%), ДМН 2 на 56 очей (15,56%), ДМН 3 на 50 очей (13,89%). Наступним етапом нашого дослідження було вивчення у цих пацієнтів розробленого нами коефіцієнту мікроциркуляції, а саме співвідношення ФАЗ та капілярної щільності (КЩ) у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях, який дозволяє оцінити стан сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку та дослідити його зв'язок із гостротою зору.

При огляді 200 очей з ДМН 0 у пацієнтів із ЦД2 НКГЗ в середньому складала $0,56 \pm 0,2$, МКГЗ – $0,69 \pm 0,3$. При проведенні ОКТА коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні дорівнював $0,047 \pm 0,01$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,022 \pm 0,001$.

При огляді 54 очей з ДМН 1 у пацієнтів із ЦД2 НКГЗ в середньому складала $0,4 \pm 0,2$, МКГЗ – $0,48 \pm 0,2$. При проведенні ОКТА коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні дорівнював $0,07 \pm 0,02$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,03 \pm 0,003$.

При огляді 56 очей з ДМН 2 у пацієнтів із ЦД2 НКГЗ в середньому складала $0,31 \pm 0,1$, МКГЗ – $0,4 \pm 0,2$. При проведенні ОКТА коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні дорівнював $0,1 \pm 0,01$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,05 \pm 0,004$.

При огляді 50 очей з ДМН 3 у пацієнтів із ЦД2 НКГЗ в середньому складала $0,15 \pm 0,09$, МКГЗ – $0,32 \pm 0,1$. При проведенні ОКТА коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні дорівнював $0,1 \pm 0,01$, у глибокому капілярному сплетінні – $0,06 \pm 0,004$.

В таблицях 1–4 представлено зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН різних стадій у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Як видно із табл. 1, при ДМН 0 встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнту мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між цими показниками, а саме при підвищенні коефіцієнту мікроциркуляції знижується показник НКГЗ та МКГЗ ($r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,96$, $r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,96$; $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,97$, $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,98$; $p < 0,05$).

Як видно із табл. 2, при ДМН 1 встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнту мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між цими показниками, а саме при підвищенні коефіцієнту мікроциркуляції знижується показник НКГЗ та МКГЗ

($r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,88$, $r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,88$; $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,94$, $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,94$; $p < 0,05$).

Як видно із табл. 3, при ДМН 2 встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнту мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між цими показниками, а саме при підвищенні коефіцієнту мікроциркуляції знижується показник НКГЗ та МКГЗ ($r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,82$, $r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,82$; $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,92$, $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,92$; $p < 0,05$).

Як видно із табл. 4, при ДМН 3 встановлено статистично значущий зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнту мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях. Встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між цими показниками, а саме при підвищенні коефіцієнту мікроциркуляції знижується показник НКГЗ та МКГЗ ($r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,9$, $r_{\text{НКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,89$; $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ пов}} = -0,82$, $r_{\text{МКГЗ-ФАЗ/КЩ глиб}} = -0,8$; $p < 0,05$).

Таблиця 1

Зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 0 у пацієнтів з ЦД 2 типу

Статистичні показники	ДМН 0 (n=200)		
	НКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,56±0,2	0,047±0,01	0,022±0,001
r	$r_{1-2} = -0,96$; $r_{1-3} = -0,96$.		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$;		
Статистичні показники	МКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,69±0,3	0,047±0,01	0,022±0,001
	$r_{1-2} = -0,97$; $r_{1-3} = -0,98$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$;		

Примітки.

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$ – середнє значення та його стандартне відхилення;
2. r – показник рангової кореляції Спірмена;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 2

Зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 1 у пацієнтів з ЦД 2 типу

Статистичні показники	ДМН 1 (n=54)		
	НКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,4±0,2	0,07±0,02	0,03±0,003
r	$r_{1-2} = -0,88; r_{1-3} = -0,88.$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		
Статистичні показники	МКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,48±0,2	0,07±0,02	0,03±0,003
r	$r_{1-2} = -0,94; r_{1-3} = -0,94$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		

Примітки.

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$ – середнє значення та його стандартне відхилення;
2. r – показник рангової кореляції Спірмена;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 3

Зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 2 у пацієнтів з ЦД 2 типу

Статистичні показники	ДМН 2 (n=56)		
	НКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,31±0,1	0,1±0,01	0,05±0,004
r	$r_{1-2} = -0,82; r_{1-3} = -0,82.$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		
Статистичні показники	МКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,4±0,2	0,1±0,01	0,05±0,004
r	$r_{1-2} = -0,92; r_{1-3} = -0,92$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05;$		

Примітки.

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$ – середнє значення та його стандартне відхилення;
2. r – показник рангової кореляції Спірмена;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Зв'язок гостроти зору із коефіцієнтами мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2 типу

Статистичні показники	ДМН 3 (n=50)		
	НКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,15±0,09	0,1±0,01	0,06±0,004
r	$r_{1,2} = -0,9; r_{1,3} = -0,89.$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1,2} < 0,05; p_{1,3} < 0,05;$		
Статистичні показники	МКГЗ	ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетіння	ФАЗ/КЩ глибокого капілярного сплетіння
	1	2	3
	0,32±0,1	0,1±0,01	0,06±0,004
r	$r_{1,2} = -0,82; r_{1,3} = -0,8$		
рівень значущості відмінностей	$p_{1,2} < 0,05; p_{1,3} < 0,05;$		

Примітки.

1. Формат відображення даних: $M \pm SD$ – середнє значення та його стандартне відхилення;
2. r – показник рангової кореляції Спірмена;
3. p – вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Відомо, що ДМН є основною причиною втрати зору у працездатної категорії хворих на ЦД. За даними літератури при ДМН значно більша площа ФАЗ на рівні поверхневого капілярного сплетення, ніж на очах без ДМН, а також ніж у здорових осіб. У пацієнтів з ДМН нижча гострота зору пов'язана з більшою ФАЗ як в поверхневому так і глибокому капілярному сплетенні [16].

Також деякі дослідники вивчали кореляцію між гостротою зору та кількісними параметрами мікросудинних показників по ОСТА. На їх думку при ДМН низька щільність перфузії у глибокому капілярному сплетенні корелює з гіршою МКГЗ, що свідчить про те, що макулярна ішемія відіграє важливу роль у зниженні гостроти зору пов'язаною з ДМН [6, 17, 18].

Отже, в нашому дослідженні ми встановили негативний сильний кореляційний зв'язок між гостротою зору та коефіцієнтом мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях при ДМН різних стадій у пацієнтів з ЦД 2 типу, що дозволяє розглядати коефіціє-

єнт мікроциркуляції центральної зони сітківки прогностичним маркером зорових функцій у даної групи пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. В результаті наших досліджень встановлено достеменний негативний сильний кореляційний зв'язок між НКГЗ, МКГЗ та значенням коефіцієнту мікроциркуляції у поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях у пацієнтів з ДМН при ЦД 2 типу.
2. При збільшенні коефіцієнту мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижується показник НКГЗ та МКГЗ на кожній зі стадій ДМН ($p < 0,05$).
3. Коефіцієнт мікроциркуляції центральної зони сітківки може розглядатися як прогностичний маркер зорових функцій у пацієнтів з ДМН при ЦД 2 типу.

Конфлікт інтересів: відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: відсутність фінансової підтримки.

REFERENCES

1. Dawn A. Sim, Pearse A. Keane, Javier Zarranz-Ventura, et al. The Effects of Macular Ischemia on Visual Acuity in Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* March 2013, Vol.54, 2353-2360. DOI: 10.1167/iovs.12-11103
2. Zhang, J., Zhang, J., Zhang, C., Zhang, J., Gu, L., Luo, D., Qiu, Q. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, 2022, 11, 3362. DOI: 10.3390/cells11213362
3. Abdelshafy M, Abdelshafy A. Functional and structural changes of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in heavy smokers. *Clin. Ophthalmol*, 2020; 14, 397–404. [PubMed: 32103886] DOI: 10.2147/OPTH.S235892
4. Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review. *Int. Ophthalmol*, 2019; 39, 2413–2433. [PubMed: 30382465]. DOI: 10.1007/s10792-018-1034-8
5. Scarinci F, Varano M, Parravano M. Retinal sensitivity loss correlates with deep capillary plexus impairment in diabetic macular ischemia. *J. Ophthalmol*. 2019, 7589841. [PubMed: 31737359] DOI: 10.1155/2019/7589841
6. Samara, W.A., Shahlaee, A., Adam, M.K., Khan, M.A., Chiang, A., Maguire, J.I., Hsu, J., Ho, A.C. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology*, 2017, 124, 235–244. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.10.008
7. Usman, M. An Overview of Our Current Understanding of Diabetic Macular Ischemia (DMI). *Cureus*, 2018, 10, 3064. DOI: 10.7759/cureus.3064
8. Spaide, R.F., Klancnik, J.M., Jr., Cooney, M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.*, 2015, 133, 45–50. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616
9. Burns, S.A., Elsner, A.E., Gast, T.J. Imaging the Retinal Vasculature. *Annu. Rev. Vis. Sci.*, 2021, 7, 129–153. DOI: 10.1146/annurev-vision-093019-113719
10. Chu, Z.; Lin, J.; Gao, C.; Xin, C.; Zhang, Q.; Chen, C.L.; Roisman, L.; Gregori, G.; Rosenfeld, P.J.; Wang, R.K. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *J. Biomed. Opt.* 2016, 21, 66008. DOI: 10.1117/1.JBO.21.6.066008
11. Yan, J.; Li, W.J.; Qin, Y.Z.; Qiu, X.Y.; Qin, L.; Li, J.M. Aqueous angiopoietin-like levels correlate with optical coherence tomography angiography metrics in diabetic macular edema. *Int. J. Ophthalmol.* 2021, 14, 1888–1894. DOI: 10.18240/ijo.2021.12.12
12. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD et al. “Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography perfused capillary density,” *American Journal of Ophthalmology*, 2019; 203:103–115. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.012
13. Tang FY, Chan EO, Sun Z et al. “Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes,” *Eye and Vision*, 2020; 7 (1): 7. DOI: 10.1186/s40662-019-0173-y
14. Сук СА. Оцінка стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Архів Офтальмології України*. 2023; 11 (2):32–5. DOI:10.22141/2309-8147.11.2.2023.325
15. Спосіб діагностики стану сітківки ока при діабетичному макулярному набряку: пат. 135239 Україна : А61В3/10 А61В8/10 А61F9/00/ С.А. Сук, С.О. Риков, С.Ю. Могилевський, О.А. Венедіктова. — u201900136; заявл. 04.01.2019; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12. — 4 с.
16. AttaAllah, H.R., Mohamed, A.A.M., Ali,

- M.A. Macular vessels density in diabetic retinopathy: Quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int. Ophthalmol.*, 2019, 39, 1845–1859. DOI: 10.1007/s10792-018-1013-0
17. Hsiao, C.C., Yang, C.M., Yang, C.H., Ho, T.C., Lai, T.T., Hsieh, Y.T. Correlations between visual acuity and macular microvasculature quantified with optical coherence tomography angiography in diabetic macular oedema. *Eye*, 2020, 34, 544–552. DOI: 10.1038/s41433-019-0549-1
18. Lazar A.-S. Stanca H.T, Tabacaru B, et al. Quantitative Parameters Relevant for Diabetic Macular Edema Evaluation by Optical Coherence Tomography Angiography. *Medicina* 2023, 59, 1120. DOI: 10.3390/medicina59061120

PREDICTION OF VISUAL FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA IN TYPE 2 DIABETES

Suk S.A., Venediktova O. A.

Kyiv clinical ophthalmological hospital "Centre of eye microsurgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv Ukraine

sasuk1972@gmail.com

Background. Diabetic macular ischemia (DMI) and foveal avascular zone (FAZ) enlargement are two important clinical findings and biomarkers of poor visual function in patients with diabetic retinopathy (DR). OCT angiography (OCTA) is a noninvasive technique that allows to visualize the retinal plexuses layer by layer, to quantify microvascular parameters, and to correlate them with functional and morphological data. Research is oriented towards identifying earlier preclinical biomarkers of microvascular abnormality in diabetic retina and diabetic macular edema (DME), which is very important considering that early treatment is associated with better outcome.

Aim: to assess the role of central retinal microcirculation indicators in predicting visual functions in patients with different stages of diabetic macular edema in type 2 diabetes.

Materials and methods. 680 patients (1296 eyes) with the Ukrainian population with type 2 diabetes mellitus were under observation. DME 0 was diagnosed in 720 eyes (55.56%), DME 1 in 194 eyes (14.97%), DME 2 in 196 eyes (15.12%), DME 3 in 186 eyes (14.35%). From this group of patients, 477 patients (936 eyes) underwent various DME treatment according to treatment protocols for a separate stage of edema. 203 patients (360 eyes) with DME were not treated due to patient refusal, this group of patients was the target of our study. In addition to standard ophthalmological examinations, examination of uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), optical coherence tomography (OCT), OCT angiography, and computer perimetry were performed. The coefficient of microcirculation of the macular area was calculated by the ratio of the area of the foveolar avascular zone (FAZ) to the capillary density (CD) in the superficial (SCP) and deep capillary plexuses (DCS) at different stages of DME. Correlation analysis was used to identify the relationship between features: Spearman's rank correlation index - r was calculated (in the case of a difference in the law of distribution from the normal). Changes of one or another characteristic were considered statistically significant in case of $p < 0.05$.

Results. Indicators of Spearman rank correlation between UCVA, BCVA and the coefficient of microcirculation (FAZ/CD) in the SCP with DME 0 was $r_{UCVA-FAZ/CD} = -0,96$, $r_{BCVA-FAZ/CD} = -0,97$; DME1 - $r_{UCVA-FAZ/CD} = -0,88$, $r_{BCVA-FAZ/CD} = -0,94$; DME2 - $r_{UCVA-FAZ/CD} = -0,82$, $r_{BCVA-FAZ/CD} = -0,92$; DME3 - $r_{UCVA-FAZ/CD} = -0,9$, $r_{BCVA-FAZ/CD} = -0,82$ ($p < 0,05$). Indicators of Spearman rank correlation between UCVA, BCVA and the coefficient of microcirculation (FAZ/CD) in the DCP with DME 0 was $r_{UCVA-FAZ/CD} = -0,96$, $r_{BCVA-FAZ/CD} = -0,98$; DME1 - $r_{UCVA-FAZ/CD} = -0,88$; $r_{BCVA-FAZ/CD} = -0,9$; DME2 - $r_{UCVA-FAZ/CD} = -0,82$, $r_{BCVA-FAZ/CD} = -0,92$; DME3 $r_{UCVA-FAZ/CD} = -0,89$; $r_{BCVA-FAZ/CD} = -0,8$ ($p < 0,05$).

Conclusion. As a result of our research, a definite negative strong correlation was established between the microcirculation coefficients of the SCP and DCP and visual acuity, which can be considered as a prognostic marker of DME progression in patients with non-proliferative DR and type 2 diabetes.

Key words: diabetic macular edema, visual acuity, the macular coefficient of microcirculation, type 2 diabetes mellitus.

ACCESSING SATISFACTION WITH DIETARY RECOMMENDATIONS AMONG PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN UKRAINE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Potapova K. P. <https://orcid.org/0000-0001-6005-5087>

Sokolova L. I. <https://orcid.org/0000-0002-3898-3757>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

k.potapova@nmu.ua

Background. Nutrition knowledge is a potential tool for improving disease management in multiple sclerosis (MS). Understanding how patients perceive and utilize dietary advice is crucial for optimizing support strategies to improve MS disease course management.

Aim. To evaluate patient satisfaction with dietary advice, explore dietary awareness and the need for tailored educational materials.

Materials and methods. A total of 52 patients diagnosed with multiple sclerosis (MS) participated in this single-center survey-based cross-sectional study. Data were collected through structured online questionnaires from MS patients receiving treatment at Kyiv City Clinical Hospital №4 in Ukraine between November 2024 to January 2025, and descriptive statistics were calculated.

Results. A total of 59 patients were invited to participate in the survey, with 7 declining to participate. The median age was 36 (IQR: 29-42). The group included 38 (65,4%) inpatient and 14 (34,6%) outpatient participants, with 65,4% being female. Patients were categorized as having relapsing-remitting (86.5%), primary progressive (9.6%), secondary progressive (3.9%) forms of MS. A majority (70.6%) considered nutrition recommendations important, while 49% initiated the primary dialogue about nutrition with physicians, and 67.4% sought information online. Satisfaction with online resources averaged 3.7/5 (n=30), compared to 3.6/5 (n=23) for information provided by physicians.

Conclusion. This study indicates moderate satisfaction with dietary information from online and physicians-provided sources, underscoring a necessity for improvement. Patients with MS value nutrition in disease management and express interest in receiving evidence-based guidance, highlighting the need for better educational materials.

Keywords: nutritional guidance, dietary habits, multiple sclerosis, disease management, survey-based study

Background. Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune neurological disease affecting the central nervous system, often leading to early-onset disability in young adults. Although the precise origins of MS remain unclear, scientific evidence suggests a combination of genetic and environmental factors contributes to its development and progression [1].

Recent studies found that higher Mediterranean diet adherence may slow down disease disability, promoting a better quality of life in adults with MS [2, 3]. Moreover, dietary choices of individuals with MS may be associated with improved quality of life, reduced disability, and alleviated symptoms such as fatigue and depression [4].

The decision to adhere to a particular type of diet after being diagnosed with MS is based both on medical advice and independent research. Assessing patients' perception, understanding, and the quality of the advice they receive can play a key role in complementary therapy and impact treatment outcomes and quality of life. In a non-interventional, cross-sectional study involving individuals with MS, neurologists received the highest patient satisfaction ratings for information quality, with 66.6% of patients rating their information 'excellent' while online information was rated as "sufficient" by only 25.8% of the participants [5].

For individuals with MS, the internet serves as the primary source of dietary information, followed by books [6]. However, online resources for MS nutrition are often characterized by inconsistencies, unreliability, and insufficient quality control, potentially exposing individuals to misleading or harmful advice [7, 13].

Major problems with information retrieval for patients with MS looking for dietary advice online were the inconsistencies and challenges in assessing its credibility, leading to considerable uncertainty [8]. Focus group discussions revealed that participants lacked clarity or felt uncertain about the components of a healthy diet in general, regardless of its potential impact on MS [8].

A study conducted in Germany revealed a significant gap in MS-specific nutrition knowledge among people with MS. Participants in this study demonstrated moderate levels of satisfaction with their understanding of MS-related nutrition information, with a mean satisfaction score of 3.56 out of 5 [9]. In a qualitative study conducted in Sweden, the findings suggest a need for a more diverse development of healthcare services to meet diverse needs in the population with greater acknowledgement of the person's lived experience [10].

Given the potential for dietary modifications to improve metabolic health and clinical outcomes in individuals with MS, there is a need for comprehensive patient education on healthy eating [3]. Enhanced adherence to a Mediterranean Diet (MD) was independently associated with decreased rates of overweight/obesity and abdominal obesity in patients with MS. Furthermore, greater adherence to the MD was associated with a lower incidence of advanced disease disability, higher levels of physical activity, improved quality of life, reduced depressive symptoms, and higher levels of certain blood biochemical parameters, indicative of improved iron status and reduced malnutrition [3]. By contrast, inadequate nutritional knowledge was associated with a higher frequency of adherence to Fast Food & Convenience Food Dietary Patterns [11].

It is also important to consider socio-economic factors when evaluating dietary patterns, habits, and recommendations, as they influence patients'

decision-making. In study about international differences in multiple sclerosis health outcomes, there may be other factors that influence on patients' literacy and vary between regions, including differences in access to and quality of healthcare services, which impact the determination of disability in MS [12].

MS is a chronic condition, that's why patient's knowledge and nutrition literacy is an impactful factor for disease management, underlining the importance of patients and health professionals sharing complementary knowledge [13]. Given the correlation between disease duration and the severity of cognitive impairment, it is essential to enhance patient awareness of the role of nutrition and a healthy lifestyle at the earliest stages of diagnosis [14].

Considering the potential importance of diet and its possible impact on disease progression in patients with multiple sclerosis, this study aimed to objectively measure patient-reported experiences and perceptions regarding the dietary advice they received.

MATERIALS AND METHODS

Design and Setting

A single-center, non-interventional descriptive cross-sectional study was conducted to assess and analyze the satisfaction of patients diagnosed with MS regarding the quality of dietary advice received. The study included a total of 52 patients undergoing inpatient treatment (n=38) and outpatient care (n=14) from November 2024 to January 2025 at two departments of Kyiv City Clinical Hospital №4.

A quantitative research approach was employed to evaluate patient satisfaction with dietary counseling, explore access to dietary recommendations, and assess potential gaps in nutritional guidance provided to individuals with MS.

Recruitment and data collection

Participants were recruited based on established diagnosis of MS (ICD 10 code G35). The sampling process in this study included both purposeful and random sampling from the MS department database. The random sampling process was a tool

to select participants to narrow the total population from the total $n=120$. While the criterion for the purposeful sampling was having patients with all types of disease modifying therapy, including naive patients, with the aim to have all segments represented in the study.

A total of 59 patients were invited to participate in a survey administered via an online structured questionnaire, developed independently based on the research objectives and validated by national and international experts. The questionnaire was distributed through the SurveyMonkey platform, and 7 patients declined participation. The final study cohort consisted of 52 participants. The collected data encompassed demographic details, primary MS symptoms, disease progression type, disease-modifying treatment measures, dietary and nutritional changes following diagnosis, and sources of dietary recommendations.

Participants met the inclusion criteria if they were adults (age > 18 years), with a medical diagnosis of MS within the previous 6 months, had no diagnosed autoimmune diseases other than MS, living in Ukraine, and spoke Ukrainian as primary language.

A QR-code was shown to patients with a link to the survey questionnaires $n=47$, 5 patients received a call and email with the link. All patients were informed about the purpose of the study, their voluntary participation, and their right to withdraw at any time without consequences. No financial compensation was provided for participation.

Each survey took approximately between 10 and 15 minutes to complete. Some patients asked the researchers for clarification, and all confusion regarding questions was resolved. Strict confidentiality measures were observed throughout the study to protect participant privacy. All collected data was anonymized and securely stored.

Analysis

The quantitative data obtained from the survey was analyzed using descriptive statistical methods. The findings were presented in the form of diagrams, charts, and tables, allowing for an objective assessment of patient satisfaction with dietary advice. Responses were categorized to identify trends in dietary counseling accessibility, the perceived quality of nutritional guidance, and patient adherence to dietary recommendations.

RESULTS

The study encompassed a cohort of 52 patients diagnosed with Multiple Sclerosis (MS), consisting of 34.6% ($n=18$) men and 65.4% ($n=34$) women, with ages ranging from 20 to 68 years (Table 1).

The majority of participants were diagnosed with relapsing-remitting MS, accounting for 86.5% ($n=45$) of the sample, followed by 9.6% ($n=5$) with primary-progressive MS and 3.9% ($n=2$) with secondary-progressive MS. Half of the participants (50%, $n=26$) reported being on disease-modifying therapies (DMTs). The most commonly used DMTs included Dimethyl fumarate (33.3%, $n=6$),

Table 1

Demographic Characteristics of Respondents

Variable	Number
Total number of respondents, $n(\%)$	52(100,00)
Age, years, median	36(20-68)
Age 20-30 years, $n(\%)$	15(28,85)
Age 30-40 years, $n(\%)$	19(36,54)
Age 40-50 years, $n(\%)$	9(17,31)
Age 50-60 years, $n(\%)$	7(13,46)
Age 60-70 years, $n(\%)$	2(3,85)
Sex, $n(\%)$ Male	18(34,6)
Female	34(65,4)

Glatiramer acetate (27.8%, n=5), Beta-interferon (22.2%, n=4), and Teriflunomide (11.1%, n=2), reflecting the diversity of treatment regimens within the cohort.

A significant proportion of patients (70.6%, n=36) acknowledged the important role of nutrition in MS management. However, only 49% (n=25) had discussed nutrition with their healthcare providers, and just 10.6% (n=5) received useful nutritional resources from their clinicians. The average satisfaction with dietary recommendations was moderate, with a score of 3.6 out of 5. Although 43.5% (n=10) of participants were fully satisfied, 17.4% (n=4) expressed complete dissatisfaction, highlighting notable gaps in dietary guidance.

A large number of patients (67.35%, n=33) sought dietary information online, consulting various sources. The most frequently referenced were Ukrainian-language specialized associations (19.5%, n=9), followed by English-language associations (17%, n=8), Facebook (10.6%, n=5), and YouTube (12.8%, n=6). Despite these efforts, only 29.63% of participants found comprehensive answers to their questions, while 60.6% (n=20) received partial information. Notably, 11.11% of respondents, all of whom relied solely on Ukrainian-language resources, reported being unable to find any relevant information. The overall quality of the online resources was rated at 3.7 out of 5, indicating that the reliability and comprehensiveness of available digital resources for MS patients could be significantly improved.

Regarding dietary behavior, 44% (n=23) of participants did not adhere to a specific diet, while 25.5% (n=13) made dietary changes, most commonly eliminating sugary drinks, pork, and fried foods. These findings suggest that while some patients actively modify their diets, many remain uncertain or unconvinced about the role of dietary interventions in MS management.

When stratified by gender, non-adherence to dietary recommendations was observed in 44.1% of women (n=15) and 55.5% of men (n=10) ($P=0.641$, P -value < 0.05 was considered statistically significant). Furthermore, no statistically significant difference was found between men and women in their perception of the importance of nutrition. 64.7% of women (n=22) reported considering nutrition an important topic, compared to 72.2% of men (n=13) ($P=0.673$, P -value < 0.05 was considered statistically significant).

Among the cohort of patients diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (n=45), dietary habits varied, with 25 individuals (55.5%) not adhering to any specific dietary regimen, while 20 patients (44.5%) reported following a particular diet. In contrast, among individuals with progressive forms of multiple sclerosis (including both primary and secondary progressive MS) (n=7), the majority (n=5, 71.4%) did not follow a specific diet, whereas only 2 patients (28.6%) adhered to dietary modifications (Figure 1).

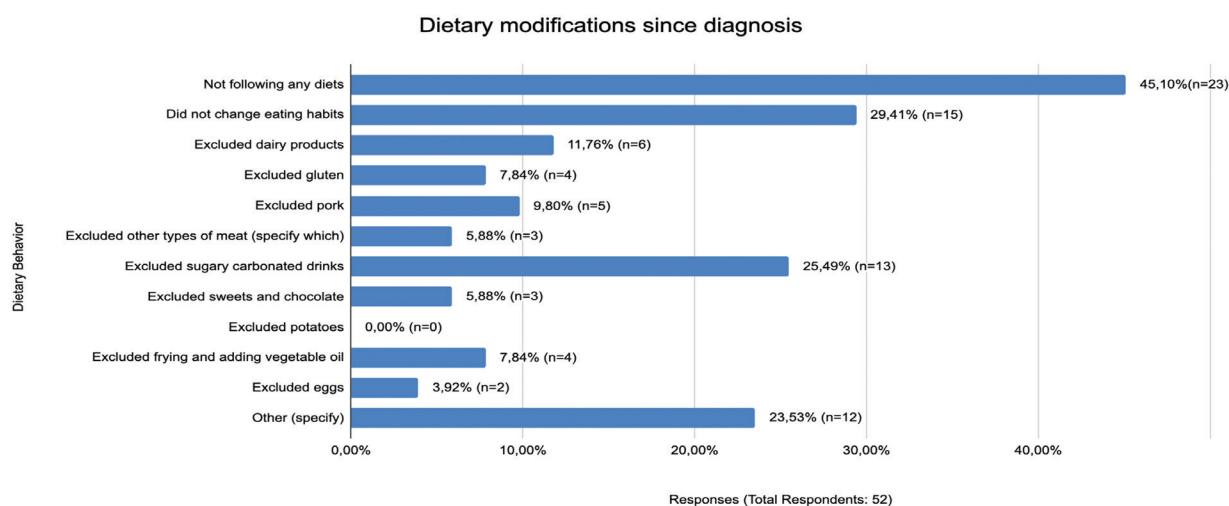


Fig. 1. Dietary modifications since diagnosis

Among the patients who did not adhere to a specific dietary regimen ($n=30$), 17 individuals (56.7%) were receiving disease-modifying therapy, whereas 13 patients (43.3%) were not undergoing any preventive treatment. Conversely, among those who followed a specific diet ($n=22$), only 10 patients (45.5%) were on preventive therapy, while the majority ($n=12$, 54.5%) were not receiving such treatment.

Supplementation was common, with 51% ($n=24$) of participants reporting the use of nutritional supplements. Among those, vitamin D was the most widely used (87.5%; $n=21$), followed by omega-3 fatty acids (45.8%; $n=11$), vitamin B (33.3%; $n=8$), and magnesium (20.8%; $n=5$). These findings suggest a growing awareness among patients of the potential benefits of supplements in managing MS symptoms, despite the limited formal guidance available.

These results underscore the pressing need for evidence-based, personalized dietary counseling and the development of reliable nutritional resources to support MS patients in managing their condition effectively. Strengthening collaboration between healthcare providers and patients, along with the creation of trustworthy educational materials, could address existing gaps in dietary management for individuals with MS.

DISCUSSION

The present study highlights key findings regarding patients' beliefs about the role of dietary habits and nutritional counseling among patients diagnosed with multiple sclerosis. Our results found moderate satisfaction with dietary information from online and physicians-provided sources, underscoring a necessity for improvement in both directions.

A considerable proportion of participants acknowledged the importance of nutrition in MS management, yet only a fraction had access to adequate dietary guidance from healthcare providers. Less than half of responders had discussed nutrition with their healthcare providers. Which is consistent with previous research where health professionals downplaying or not addressing the importance of following national

dietary guidelines [15]. However, the percentage of those who have actually changed their dietary habits is significantly lower despite considering nutrition an important tool for influencing the course of the disease, which may indicate the controversial nature of the available data on the optimal dietary approach.

Many patients sought information from online sources, with varying degrees of satisfaction regarding the quality and reliability of the resources available. Our participants reported the difficulty judging the credibility of the vast amount of online information for MS, including Ukrainian-language resources. Therefore, the potential improvement of evidence-based Ukrainian-language literature could help enhance compliance by bridging the gap between understanding the importance of proper nutrition and adhering to a balanced diet.

Additionally, among dietary supplements, patients use vitamin D and Omega-3 supplements as part of their doctor's prescriptions. However, not all respondents take these supplements due to socioeconomic reasons or because they do not perceive any benefit.

The choice of a quantitative analysis method helps to clarify the current level of patient satisfaction with dietary recommendations and gather data on their experiences. However, complementing this study with qualitative analysis is necessary to fully explore the key challenges faced by patients diagnosed with multiple sclerosis. Including both inpatient and outpatient populations, as well as patients receiving different types of disease-modifying therapy, strengthens the applicability of the findings across various care settings. However, other potential limitations should also be considered. The sample may have been skewed by the exclusion of people without digital access due to the convenience sampling method used on social media. Furthermore, the study's representativeness was limited by the fact that the sample was drawn from a single center, whereas the situation in other regions of Ukraine may differ.

CONCLUSIONS

This is the first quantitative study to assess dietary

satisfaction in people recently diagnosed with MS in Ukraine. The use of survey-based methodology enabled probing to explore nutritional experiences after receiving MS diagnosis.

According to the study's findings, MS patients in Ukraine have a difficult time getting trustworthy dietary advice because of the dearth of structured advice from medical professionals and the abundance of faulty internet information, which leaves patients with little support in managing their nutritional needs. Even allocating time within the consultation structure to explain the importance of a balanced diet could serve as a valuable piece of advice, as it may overall improve patients' quality of life and help prevent complications or the onset of other diseases. By addressing these problems with specialized, evidence-based resources and better healthcare training, MS patients' dietary management and general well-being could be greatly improved.

Professional guidance gaps could be filled by creating dietary guidelines tailored to MS and including dietitians in care teams. The confusion brought on by contradictory internet information would be lessened with the provision of centralised, evidence-based resources. Future programs ought to concentrate on training medical professionals to deliver more individualised and useful nutritional recommendations. These initiatives might be strengthened even more by longitudinal studies looking at how customised therapies affect patient outcomes.

Acknowledgments. We appreciate the Kyiv City Clinical Hospital №4 assistance in conducting this research.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

Funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD, Author C. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis A Review Clinical Review & Education JAMA | Review. Number. 2021;325(8):765.
2. Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, Sintila SA, Konstantinidou N, Boziki M, et al. The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review. 2022 [cited 2025 Jan 4]; DOI: 10.3390/nu14061150
3. Dakanalis A, Tryfonos C, Pavlidou E, Vadikolias K, Papadopoulou SK, Alexatou O, et al. Associations between Mediterranean Diet Adherence, Quality of Life, and Mental Health in Patients with Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. J Pers Med 2024, Vol 14, Page 199 [Internet]. 2024 Feb 11 [cited 2025 Jan 4];14(2):199. Available on: <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/2/199/htm>
4. Solsona EM, Tektonidis T, Reece JC, Simpson-Yap S, Black LJ, Rad EY, et al. Associations between diet and disease progression and symptomatology in multiple sclerosis: A systematic review of observational studies. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jan 4];87. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38678968/>
5. Higuera Y, Salas E, Meca-Lallana V, Rueda PC, Rodríguez De La Fuente O, Cabello-Moruno R, et al. Information-Seeking Strategies of People with Multiple Sclerosis in Spain: The INFOSEEK-MS Study. 2022 [cited 2025 Jan 4]; DOI: 10.2147/PPA.S344690
6. Riemann-Lorenz K, Eilers M, Von Geldern G, Schulz KH, Köpcke S, Heesen C. Dietary Interventions in Multiple Sclerosis: Development and Pilot-Testing of an Evidence Based Patient Education Program. 2016;
7. Zoszak K, Batterham M, Simpson-Yap S, Probst Y. Web scraping of user-simulated online nutrition information for people with multiple sclerosis. 2024 [cited 2025 Jan 4]; Available on: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
8. Riemann-Lorenz K, Krause N, Marck CH, Daubmann A, Heesen C. Diet and multiple sclerosis—development and mixed methods feasibility testing of a comprehensive nutritional information resource (NUTRIMS). Disabil Rehabil [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 4]; Available on: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=idre20>

9. Riemann-Lorenz K, Zai SS, Daubmann A, Pöttgen J, Heesen C. Nutrition Knowledge and Food Literacy Among Persons with Multiple Sclerosis-Development and Validation of Patient-Reported Outcome Measures. 2024 [cited 2025 Jan 4]; DOI: 10.3390/nu16234043
10. Persson S, Andersson AC, Gäre BA, Lindenfolk B, Lind J. Lived experience of persons with multiple sclerosis: A qualitative interview study. *Brain Behav.* 2023 Jul;13(7):e3104. DOI: 10.1002/brb3.3104.
11. Suliga E, Broła W, Soba's KS, Cie'sła C, Zbieta Jasí Nska E, Gołuch K, et al. Dietary Patterns and Metabolic Disorders in Polish Adults with Multiple Sclerosis. 2022 [cited 2025 Jan 4]; DOI: 10.3390/nu14091927
12. Reilly GD, Mahkawngha AS, Jelinek PL, de Livera AM, Weiland TJ, Brown CR, et al. International differences in multiple sclerosis health outcomes and associated factors in a cross-sectional survey. *Front Neurol* [Internet]. 2017 May 31 [cited 2025 Jan 18];8(MAY):229. Available on: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5450014/>
13. Holman H, Lorig K. Patient self-management: a key to effectiveness and efficiency in care of chronic disease. *Public Health Rep.* 2004 May-Jun;119(3):239-43. DOI: 10.1016/j.phr.2004.04.002.
14. Teslenko OS, Tovazhnyanska OL. Clinical features of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting type of multiple sclerosis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*.2024;32(1(48)):28–39. DOI: 10.26565/2313-6693-2024-48-03
15. Russell, R. and Black, L. and Sherriiff, J. and Begley, A. 2018. Dietary responses to a multiple sclerosis diagnosis: a qualitative study. *European Journal of Clinical Nutrition.* 73: pp. 601-608. Available on: <https://espace.curtin.edu.au/handle/20.500.11937/69655>

ОЦІНКА ЗАДОВОЛЕНOSTІ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ПО ХАРЧУВАННЮ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ В УКРАЇНІ: ПОПЕРЕЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Потапова К.П., Соколова Л.І.

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

k.potapova@ntu.ua

Актуальність. Актуальність теми зумовлюється тим, що харчування є важливим комплементарним інструментом в лікувальному плані, який потенційно може покращити контроль за перебігом та активністю розсіяного склерозу (РС). Розуміння того, як пацієнти сприймають і використовують поради щодо дієти, має вирішальне значення для оптимізації стратегій супровідного лікування при РС.

Ціль: оцінка задоволеності пацієнтів дієтичними порадами, дослідження обізнаності щодо оптимальної дієти при РС та визначення потреби в спеціальних освітніх матеріалах.

Матеріали та методи. Загалом 52 пацієнти з діагнозом розсіяний склероз (РС) взяли участь в одноцентровому поперечному дослідженні з використанням описової статистики. Дані були зібрані за допомогою структурованої онлайн-анкети від пацієнтів з РС, які проходили лікування в Київській міській клінічній лікарні №4 в Україні в період з листопада 2024 року по січень 2025 року.

Результати. Всього до опитування було запрошено 59 пацієнтів, 7 відмовилися від участі. Середній вік становив 36 років (IQR: 29-42). До групи увійшло 38 (65,4%) стаціонарних і 14 (34,6%) амбулаторних пацієнтів, з них 65,4% жінок. Пацієнти були розділені на рецидивно-ремітуючу (86,5%), первинно прогресуючу (9,6%), вторинно прогресуючу (3,9%) форми РС. Більшість (70,6%) вважали рекомендації щодо харчування важливими, тоді як 49% самостійно ініціювали первинний діалог про харчування з лікарями, а 67,4% шукали інформацію в Інтернеті. Задоволеність онлайн-ресурсами становила в середньому 3,7/5 (n=30), порівняно з 3,6/5 (n=23) для інформації, наданої лікарями.

Висновки. Це дослідження вказує на помірну задоволеність інформацією про дієту з Інтернету та джерел, наданих лікарями, що підкреслює необхідність покращення. Пацієнти з РС оцінюють харчування в лікуванні захворювання як важливе та висловлюють зацікавленість в отриманні науково обґрунтованих рекомендацій, підкреслюючи потребу в кращих освітніх матеріалах.

Ключові слова: поради з харчування, харчові звички, розсіяний склероз, перебіг та активність захворювання, опитування

БІОБЕЗПЕКА ЛАБОРАТОРНОГО ПЕРСОНАЛУ: РИЗИКИ ТА ГОТОВНІСТЬ РЕАГУВАННЯ ДО НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

Мельник В. Г. <https://orcid.org/0000-0002-2528-2329>

Гринзовський А. М. <https://orcid.org/0000-0002-8391-5294>

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

sanctasimplicitas90@gmail.com

Актуальність. Дане дослідження присвячено вивченню готовності персоналу, щодо застосування заходів біобезпеки та біозахисту в умовах надзвичайних ситуацій в лабораторіях, що працюють зі збудниками різних груп небезпек та визначенням ключових елементів, що сприяють ймовірності зараження персоналу та вплив на їх здоров'я. Встановлено, що відсутність зовнішньої та внутрішньої координації при реагуванні на надзвичайні ситуації може призвести до виходу патогену у зовнішнє середовище та сформує небезпеку для громадського здоров'я.

Ціль: оцінити основні небезпеки, пов'язані з лабораторними умовами, оцінити ступінь готовності персоналу до кризових сценаріїв та реагування на них.

Матеріали та методи. Під час дослідження були використані аналітичний та анкетно-опитувальний методи. Статистичний аналіз проводився за допомогою ліцензованої версії IBM SPSS Statistics Base v.22

Результати. В ході дослідження було вибудовано узагальнену лінійну модель, використовуючи розподіл Пуассона для оцінки впливу таких факторів, як спеціалізація лабораторії, досвід роботи в надзвичайних ситуацій, частота респіраторних захворювань працівників та статус вакцинації. Результати дослідження свідчать про те, що 31,4% працівників зазначають, що досвід роботи під час надзвичайних ситуацій помітно підвищує ймовірність зараження, що вказує на актуальність посилення біозахищеності для цих працівників. Працівники, які хворіють більше трьох разів на рік респіраторними захворюваннями, мають високий ризик сприйняття зараження. Інші результати розслідування визначили низький рівень сертифікації лабораторій за міжнародними стандартами, підкреслюючи гострий дефіцит у підтримці відповідних гарантій в аспектах біологічної безпеки. Згідно з повідомленнями, лише 32% працівників лабораторій зазначили про акредитацію згідно стандартів ISO. У 62,8% лабораторій не вистачає системи нагляду за біобезпекою, впроваджуючи додаткові небезпеки для персоналу, громадському здоров'ю та навколишньому середовищу.

Висновок. Необхідно удосконалювати компетентності працівників, щодо оцінки ризиків, які можуть виникати в лабораторії і спричиняти інциденти, аварії та надзвичайні ситуації.

Ключові слова: працівники лабораторії, біобезпека, біозахист, біоризик, надзвичайні ситуації.

Актуальність. Лабораторна біобезпека та біо-о захист спрямовані на запобігання, випадковому або навмисному вивільненню патогенів різних груп небезпек, за допомогою впровадження комплексу стратегій, процедур та політик. Біобезпека спрямована на мінімізацію, в свою чергу біозахист спрямований на те щоб захистити результати досліджень від нецільового використання, тому важливим компонентом системи громадського здоров'я є біозахищеність національних лабораторій [1],

особливо в умовах сучасних викликів, які ми побачили на прикладі пандемії COVID-19.

Лабораторні дослідження відіграють ключову роль у виявленні, контролі та реагуванні на інфекційні загрози, в тому числі при виникненні інциденту в лабораторно-дослідницьких установах, яке може призвести до випадкового розповсюдження патогенних мікроорганізмів порушуючи збереження концепції "Єдине здоров'я" [2]. Це обумовлює необхідність постійного навчання працівників лабораторії

з питань біозахисності, як обов'язкового компонента системи біологічної безпеки та громадського здоров'я.

Досвід недотримання вимог біобезпеки та біозахисту, яскраво впливає на стан громадського здоров'я, в територіальних громадах, регіонах та на рівні країн. Одним з прикладів, який стався в Нідерландах в 2023 році, показав що неналежна практика може призвести до вивільнення патогену за межі організації, де проводилось дослідження. Було виявлено збудника дикого поліовірусу типу 2 (WPV3) під час моніторингу стічних вод. Розслідування показало, що збудник потрапив в навколишнє середовище від працівника лабораторії, який працює в National Polio Laboratory (NPL). Такі лабораторії, що проводять дослідження з особливо небезпечними патогенами, підлягають постійному моніторингу згідно стандарту Global Action Plan for Poliovirus Containment (GAP) розробленого ВООЗ [3]. Однак завдяки вакцинації від патогенна з яким проводилось дослідження, перебіг захворювання, яке отримав науковець не супроводжувалось клінічними ознаками, а тільки вірусоносійством [4]. Тому цей приклад показує важливість дотримання лабораторних практик, що базуються на принципах біобезпеки та біозахисту при роботі з особливо небезпечними патогенами, а також важливість вакцинації від патогенів з якими працюють.

Навіть в лабораторіях, які відповідають міжнародним стандартам та в своїй роботі керуються стандартами ВООЗ можливе виникнення надзвичайних ситуацій. Поеднання впровадження технічних та управлінських аспектів підвищить готовність працівників до лабораторних небезпек та мінімізує ризики для громадського здоров'я. Таким чином високий рівень підготовленості лабораторних працівників є рішучим елементом у підвищенні біозахисності. Розробка стандартних операційних процедур на місці значно знижує ризики і підвищує готовність до реагування на надзвичайні ситуації [5].

Приклад країн з розвинуеною системою біобезпеки та біозахисту дозволяє переймати шляхи вирішення можливих внутрішньо ла-

бораторних спалахів, які можуть вийти за межі організації та призвести до надзвичайних ситуацій. В свою чергу наша країна зіштовхнулася, ще з одним зовнішнім чинником, який може вплинути на роботу лабораторії. Дослідження проводяться в умовах військового стану, під дією стресу, що може збільшити помилки в роботі. Тому для зміцнення системи біозахисту потрібно застосування міжсекторального підходу в навчанні працівників лабораторії враховуючі технічні та людські фактори впливу.

Для вивчення цього питання, нами було проведено опитування щодо умов роботи працівників лабораторії, статусу вакцинації, обізнаності щодо біозахисності працівників, наявності процедур та досвіду роботи в надзвичайних ситуаціях.

Ціль: оцінити основні небезпеки, пов'язані з лабораторними умовами, оцінити ступінь готовності персоналу до кризових сценаріїв та реагування на них.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для нашого дослідження нами було розроблено анкету на базі міжнародних рекомендацій, які застосовуються в сфері охорони здоров'я [6]. У той же час, питання були адаптовані відповідно до специфіки дослідження, що дозволило отримати найбільш релевантні відповіді, щодо умов праці при надзвичайних ситуаціях та рівня ризику, де респонденти мали можливість оцінити ймовірність виникнення різних небезпек. В даній роботі ми провели оцінку таких розділів: перший – демографічні дані 105 респондентів – працівники державних лабораторій, які працюють з патогенами 1-4 груп небезпек у 6 областях України та місті Києві 19 (18%). Серед опитаних 36 (34,3%) працівників, які працюють в лабораторіях регіонального рівня та 69 (65,7%) працівники лабораторій районного рівня. Серед опитаних респондентів 17 (16,2%) завідувачі лабораторій, лікар-бактеріолог 21 (20%), лікар-вірусолог 4 (3,8%), без медичної освіти 10 (10,5%) лаборант 42 (40%), молодший медичний персонал 13 (12,5%). В лабораторії особли-

во небезпечних інфекцій(ОНІ) працюють 12 (11,4%) працівників лабораторій. Стаж роботи за спеціальністю менше 1 року – 7 (6,6%), 1-5 років – 13 (12,4%), 6-10 років – 9 (8,6%), більше 10 років – 76 (72,4%). Середній вік респондентів 48,53 ($\pm 12,37$) роки. Отримані дані свідчать, що кадровий склад лабораторій представлений переважно спеціалістами з великим стажем роботи, що вказує на високий професійний рівень у лабораторній галузі, та які мають практику і потребували до навчання сучасним нормативно методичним рекомендаціям. Переважання лаборантів серед посад свідчить про їх високе значення в реалізації питань біобезпеки та біозахисту в лабораторіях, а представники інших спеціальностей формують підтримку та керівництво.

Другий розділ складався з питань, які охоплюють дані про стан здоров'я, умови праці, статус вакцинації. Третій розділ, щодо суб'єктивної оцінки ризиків. В четвертому розділі поінформованість, щодо управління біобезпекою лабораторій та досвід роботи працівників в умовах надзвичайних ситуацій. Зокрема оцінка ризиків проводилася за шкалою, що дозволило отримати кількісний аналіз ймовірності професійних загроз. Окрім цього, анкета передбачала можливість залишити відкриті коментарі, що дозволяє глибше зрозуміти індивідуальні умови праці та труднощі, з якими стикаються респонденти під час надзвичайних ситуацій. Критерієм вибору респондентів були працівники державних лабораторій, які працюють на об'єктах підвищеної біологічної безпеки. Перед початком основного опитування було проведено пілотне тестування анкети на вибірці з 10 респондентів, які репрезентативно представляють всі групи працівників лабораторії. Це дало змогу виявити проблеми у формулюванні запитань та внести корективи для покращення чіткості відповідей. Збір даних проводився в онлайн-форматі, що дозволило охопити ширшу вибірку респондентів.

Надійність анкети була перевірена за допомогою коефіцієнта α -Кронбаха, який показав високий рівень внутрішньої узгодженості для шкальних запитань (≥ 0.7). Це свідчить про те, що отримані відповіді є стабільними

та можуть бути використані для подальшого аналізу. Аналіз відповідей показав, що оцінка ймовірності зараження та тяжкості наслідків тісно взаємопов'язані, що свідчить про логічну послідовність відповідей респондентів. Це підтверджує, що питання анкети розкривають різні, але взаємопов'язані аспекти ризиків. Варто зазначити, що оцінка змістовної структури показала, що більшість відповідей респондентів зосереджена навколо основного напрямку дослідження, що свідчить про чітке розуміння запитань та відповідність тематиці дослідження. Порівняння відповідей респондентів з різним досвідом роботи не виявило суттєвих відмінностей у сприйнятті ризиків, що дозволяє стверджувати, що суб'єктивне оцінювання небезпек є стабільним незалежно від стажу. Також валідність анкети підтверджена експертною оцінкою фахівців, які пройшли навчання за міжнародними стандартами навчання біобезпеки та існуючими стандартами оцінки ризиків.

Під час дослідження були використані аналітичний та анкетно-опитувальний методи. Статистичний аналіз проводився за допомогою ліцензованої версії IBM SPSS Statistics Base v.22. В ході статистичного аналізу використовувались критерій Стюдента для визначення відмінностей між кількісними даними, показник рангової кореляції Спірмена між парою кількісних змінних та метод побудови генералізованої лінійної моделі із сімейством розподілу Пуассон та функцією зв'язку ідентичності, для аналізу ключових предикторів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами наших досліджень, виявлено, що 83 (79%) працівники лабораторій вакциновані згідно календаря щеплень, 19 (18,1%) не повністю та 3 (2,9%) не знають чи повністю вакциновані згідно календаря щеплень. Під час опитування нами було отримано відповіді на питання, чи робили вони щеплення від патогенів з якими працюють, та які не входять до календаря щеплень, і 23 (21,9%) працівника відповіли, що так. З них працівники лабораторії особливо-небезпечних інфекцій(ОНІ)

вказали, що вакциновані від вірусу мавп'ячої віспи – 7 (30,4%). Виходячи з отриманих даних є необхідність додаткової інформаційної роботи та посилення контролю за вакцинацією, особливо серед працівників, які працюють в лабораторії ОНІ.

Після опрацювання даних, щодо статусу вакцинації нами було отримано результати, які доводять, що 63 (60%) працівників лабораторії мають хронічні захворювання пов'язані з такими системами: ендокринна, нервова, опорно-рухова, травна, сечовидільна, серцево-судинна, а також 19 (18%) з ураженнями респіраторної системи. Разом з тим 17 (16,2%) зазначили, що хворіють респіраторними захворюваннями більше 3-х разів на рік. Дані вказують нам про підвищену вразливість до інфекційних ризиків.

Нами була проведена оцінка, щодо загальної обізнаності персоналу лабораторії, щодо біобезпеки та встановлено, що 66 (62,9%) працівників працюють в лабораторії з патогенами - 4 групи, 27 (25,7%) з патогенами - 3 групи, 9 (8,6%) з патогенами - 2 групи та 3 (2,8%) з патогенами - 1 групи. Аналіз структури акредитації лабораторій на відповідність технічним та управлінським вимогам показав, що лише 1 працівник працює в лабораторії, яка має акредитацію за стандартом ISO 15189:2015 «Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності», що забезпечує відповідність правилам управління якістю, компетентністю персоналу, технічним нормам, оцінці та управління ризиками для медичних лабораторій [7]. Разом з тим 33 (31,43%) працівники працюють в лабораторії за стандартом ISO 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій», що свідчить про їхню відповідність вимогам до компетентності у сфері лабораторних досліджень [8]. З іншого боку 4 (3,81%) працівника зазначили, що проводять дослідження в лабораторіях, які мають акредитацію за двома стандартами: ISO 15189:2015 «Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності», ISO 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій», в той же час 54 (51,43%) працівника зазначили, що

лабораторія акредитована без уточнення типу стандарту за яким акредитована лабораторія. Водночас 13 (12,38%) працівників проводять дослідження в неакредитованих лабораторіях, що створює ризики для забезпечення якості. Акредитація згідно стандартів ISO сприяє аналізу ризиків пов'язаних з надзвичайними ситуаціями та необхідність розробки процедур, які направлені на ліквідацію наслідків та навчання персоналу, щодо негайних дій в реагуванні та швидкого відновлення роботи для забезпечення якості та надійності результатів дослідження. Впровадження в лабораторії нової версії стандарту ISO 15189:2022 «Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності» відповідно пункту 8 даного стандарту передбачено обов'язкове впровадження оцінки ризиків, що підвищує ефективність системи управління якістю для належного проведення лабораторних досліджень та можливість відповідати сучасним викликам [9].

Варто зупинитись на тому, що для ідентифікації, оцінки та моніторингу ризиків в розвинутих країнах використовується стандарт ISO 35001:2019 «Управління біоризиками для лабораторій та інших пов'язаних організацій» в якому рекомендовано наявність комітету з управління біоризиками та радник з управління біоризиками [10]. Нами було проведено первинну оцінку наявності в системі біобезпеки та біозахисту вітчизняних лабораторій основних принципів та вимог даного стандарту. Результати свідчать наступне, що 3 (1%) працівники серед опитаних зазначили, що в лабораторії наявний комітет з біобезпеки, 23 (22%) - спеціаліст з біобезпеки, 12 (4%) працівників зазначили, що в них наявний комітет з біобезпеки та біоризиків та половина з них 6 (50%) зазначили, що там є спеціаліст з біобезпеки. Ще 66 (62,8%) працівників зазначили, що в лабораторії відсутній, будь який керуючий орган з біобезпеки, та 5 (1,5%) зазначили, що лабораторії не виконується ідентифікація небезпек та їх ризиків. В ході отриманих результатів ми бачимо прогалини в організації керуючого органу біобезпеки. Це впливає на неналежне управління біологічними ризиками.

В той же час при опитуванні респондентів,

101 (96,2%) працівник зазначили, що в установі передбачені процедури для всіх видів діяльності, пов'язаних з обігом, зберіганням, використанням і видаленням біологічних агентів. Разом з тим 72 (68,6%) респондента зазначили, що включені до планів реагування сценарії біобезпеки та біозахисності на надзвичайні ситуації, 8 (7,6%) зазначили, що доступні але не включені, 8 (7,6%) - відсутні та не знають про їх наявність - 17 (16,2%). При оцінці вірогідності того, що працівник лабораторії може заразитись патогенами з якими працює, 26 (24,7%) працівників оцінюють, як вище середнього. Оцінюючи ризик тяжкого перебігу для свого здоров'я у разі зараження патогенами з якими працюють вище середнього відповіли 47 (44,7%). Проведений кореляційний аналіз підтвердив сильний позитивний зв'язок $r \approx 0,65$ (95% BI 0,52-0,76) на рівні значущості $p < 0,05$, що вказує на важливість усвідомлення потенційної небезпеки між оцінкою вірогідності зараження та оцінкою ризику для здоров'я серед працівників лабораторій (рис. 1).

Аналіз показав, що фактори, які впливають на сприйняття ризику зараження працівниками є досвід роботи в умовах надзвичайних ситуацій, частота респіраторних захворювань та спеціалізація лабораторії. Працівники, які мали досвід роботи в умовах НС, їх 33 (31,4%), мають вищий ризик зараження ($\beta = 1,3804$, 95% BI 0,95-1,81) що вказує на необхідність впровадження додаткових заходів безпеки для цієї групи ($p < 0,05$). Частота респіраторних захворювань більше трьох разів на рік вказує, що зростає ризик зараження у працівників ($\beta = 1,6375$, 95% BI 0,56-2,71). В той же час працівники мікробіологічних лабораторій мають найвищий рівень сприйняття ризику ($\beta = 5,6583$, 95% BI 0,15-11,17), тоді як працівники лабораторії ОНІ ($\beta = -1,2373$, 95% BI -2,09-(-0,38)) та паразитологічних лабораторій ($\beta = -2,7894$, 95% BI -3,78-(-1,79)) демонструють значне зниження ризику, що може бути обумовлено ефективними заходами біобезпеки ($p < 0,05$). Генералізована лінійна модель (GLM) із сімейством розподілу Пуассона підтвер-

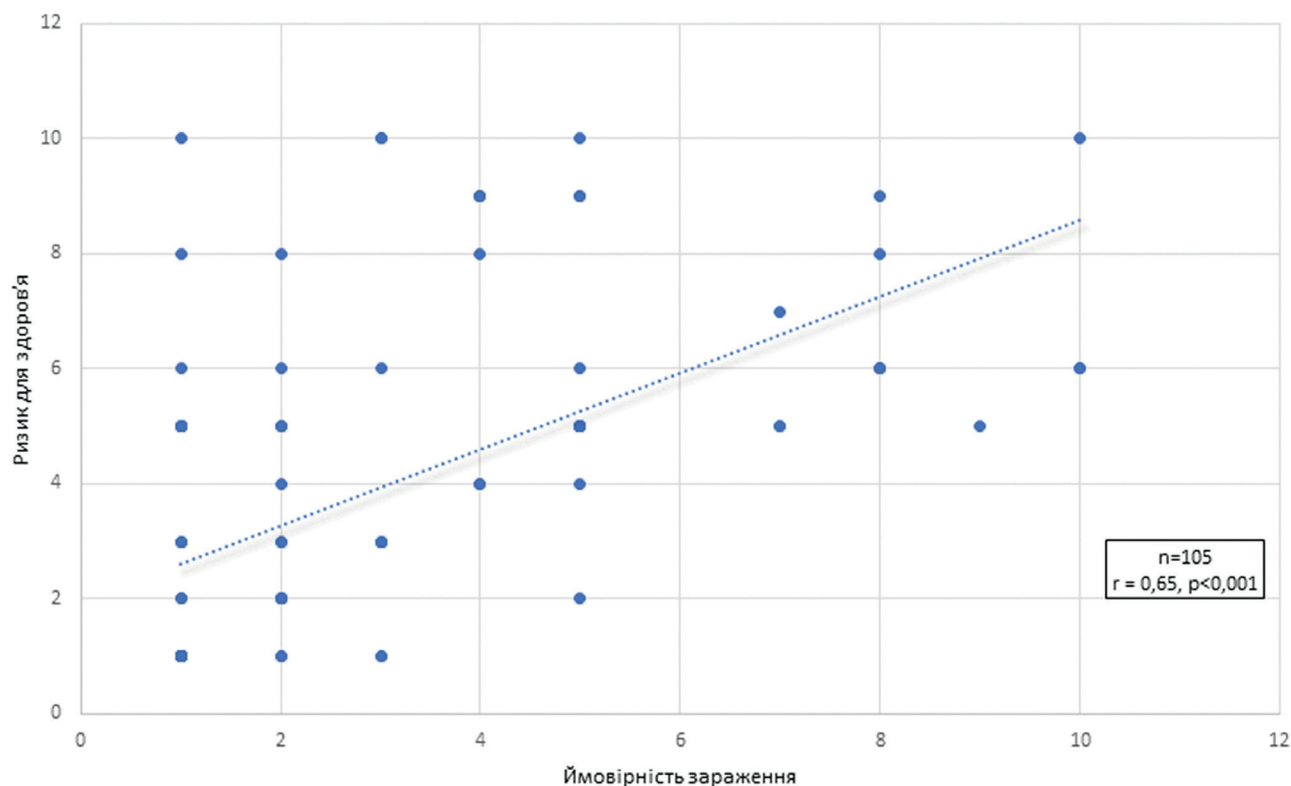


Рис. 1. Кореляційний аналіз: зв'язок між ймовірністю зараження та ризиком для здоров'я

дила адекватність обраних факторів, про що свідчить зниження залишкової девіації (Null deviance = 188,67, Residual deviance = 117,02) та задовільний рівень AIC (427,11). Для наочного представлення отриманих результатів нами було побудовано Forest Plot (рис. 2), який ілюструє вплив кожного фактора на ризик зараження разом із 95% довірчими інтервалами.

Результати підкреслюють важливість посилення заходів лабораторної безпеки для працівників мікробіологічних лабораторій, осіб які хворіють респіраторними захворюваннями більше 3-х разів на та тих, хто мав досвід роботи в умовах НС. Впровадження профілактичних заходів, навчальних програм з біозахисту та підвищення обізнаності співробітників можуть мінімізувати ризик інфікування та підвищити безпеку в лабораторіях.

Питання біобезпеки та біозахисту залежить не лише в реалізації повноважень та компетенції працівників, які виконують безпосередню роботу з патогенними штамами, а також залежить від персоналу в повноваженнях якого є забезпечення всіх цих робіт в лабораторії. Зокрема, питання біозахисту є чутливими від впливу працівників, які виконують управління

лабораторією, оцінюють ефективність впровадження системи якості та системи управління ризиками. Також не менш важливі ролі виконують працівники, які забезпечують охорону від несанкціонованого доступу.

Тому, експерти з біобезпеки, персонал лабораторії, служби безпеки, керівництво та внутрішні групи реагування на надзвичайні ситуації відіграють важливу роль у підвищенні готовності, інформуванні та дотриманні вимог оцінки ризиків. Ключовим компонентом біобезпеки та біозахисту є розробка та впровадження плану реагування на надзвичайні ситуації, який повинен містити сценарії, які дають контроль і виконання процедур, що застосовуються для швидкого реагування на різні інциденти, аварії та надзвичайні ситуації.

За даними наших досліджень 72 (68.6%) працівника лабораторії зазначили, що в їх установі передбачені дії на випадок надзвичайної ситуації, які охоплюють як сценарії біозахисту, так і аспекти біобезпеки. Встановлено наявність ризиків, які можуть виникнути при недотриманні цих заходів, а саме не регулярне оновлення планів реагування роблять лабораторію вразливою до різних інцидентів, аварій

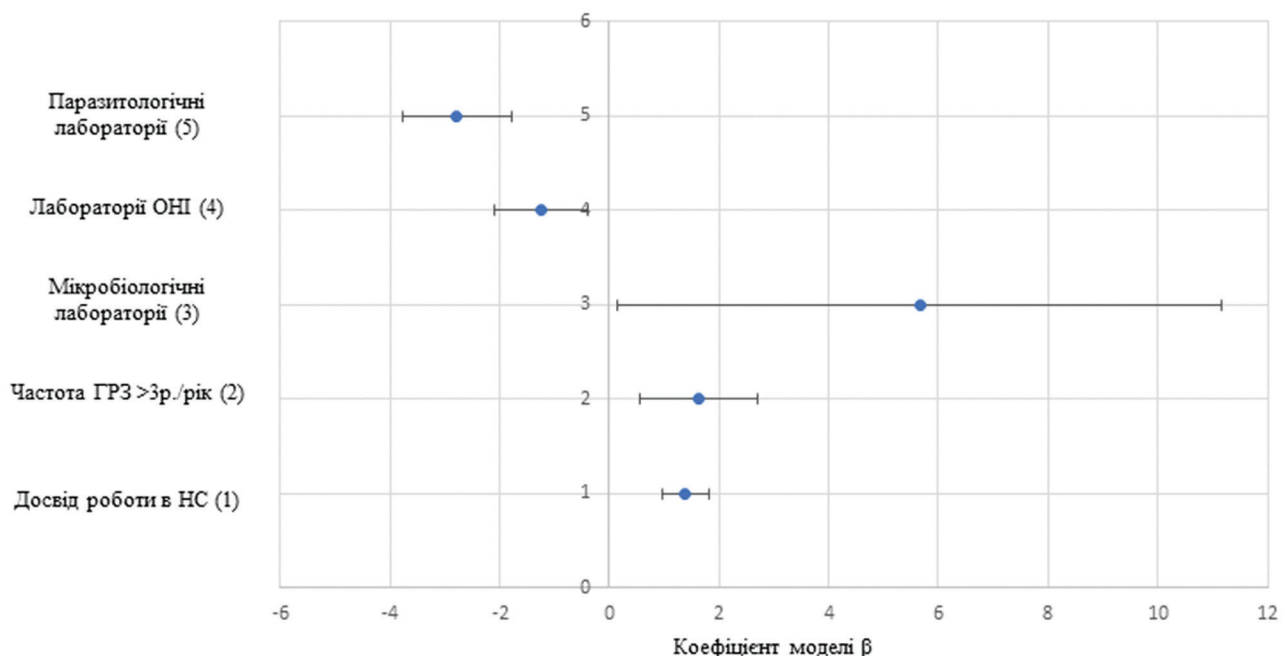


Рис. 2. Оцінка факторів ризику зараження: візуалізація регресійних коефіцієнтів (Forest Plot) для моделі GLM"

або критичних ситуацій. Тому використовуючи систему контролю якості та управління [11] ми приділяємо надзвичайно велику увагу навчанню персоналу та контролю їх готовності. Для цього в тренінговому процесі використовуються наближені до особливостей діяльності працівників лабораторій, максимально реалістичні сценарії порушення біобезпеки та біозахисту, які допоможуть виявити основні ризики в лабораторії та відпрацювати основні алгоритми реагування, які будуть відповідати вимогам та стандартам реагування на НС.

Швидке реагування на інциденти та нещасні випадки обумовлено злагодженою координацією працівників лабораторії, яка допомагає структурувати основні поточні види діяльності з патогенами різних груп та встановити ролі при реагуванні на НС при виконанні лабораторних досліджень. В той же час відсутність співпраці з зовнішніми службами для реагування на надзвичайні ситуації внутрішнього і зовнішнього походження може призвести до вивільнення небезпечних патогенів в навколишнє середовище сформувавши одну із небезпек в тріаді «Єдиного здоров'я». В ході опитування нами встановлено, 19 (18,1%) працівників зазначили, що в них немає персоналу, який виконує завданнями з аварійного реагування на надзвичайні ситуації. В той же час 45 (42,9%) працівників лабораторії зазначили, що лабораторія в якій працюють має групу реагування на надзвичайні ситуації, яка складається з персоналу навченого техніці безпеки та надання першої допомоги. Нами виявлено системну прогалину в системі реагування на НС, яка не забезпечує взаємодію та координацію з зовнішніми службами реагування. Таким чином при формуванні планів реагування на рівні лабораторії важливо включати розділи та розробити чіткий визначений план взаємодії та координації дії з зовнішніми службами екстреної допомоги, що обов'язково включає зазначення каналів передачі інформації оперативним службам, загальний опис можливих НС та відповідних інформаційних блоків цим службам з чіткою інформацією шляхів доступу до місця інциденту та постраждалого персоналу, можливих загроз для оперативних служб.

Таким чином ми бачимо потребу узгодження сценаріїв реагування з різними відомствами, включаючи службу ДСНС, екологічні служби, консультантів ХБРЯ та спеціалістів.

Проведення внутрішнього аудиту, дозволяє встановити оцінку відповідності встановленим вимогам, щодо аналізу ефективності планів реагування під час виникнення НС. Однак належний моніторинг, документування та аналіз можуть допомогти у виявленні потенційно слабких місць в роботі лабораторії. Важливо проаналізувати дії, які були вжиті в установі або з досвіду інших у відповідь на інциденти або надзвичайні ситуації [12]. Завжди потрібно пам'ятати, що при роботі з патогенами інцидентів та надзвичайних ситуацій не уникнути. Виявлено, що для використання системи документування оцінки ризиків для забезпечення належної перевірки вжитих заходів зазначили 74(70,5%) працівники лабораторій. Ми рекомендуємо для кращого вдосконалення процесу та забезпечення управління якості застосовувати класичний цикл Демінга (PDCA) в інтерпретації оцінки ризиків та перевірки ефективності корегувальних дій, в якому передбачені безперервні, гнучкі кроки прості в реалізації, які направлені на планування дій для досягнення цілей, впровадження запропонованих інтервенцій, аналіз результатів, який дає нам можливість впровадити ефективні методи для роботи лабораторії. Хоча подальша перевірка впроваджених заходів і адаптованих дій на потреби лабораторії може значно покращити ситуацію але ніколи повністю не усуне пов'язані ризики. Проведення регулярних реалістичних сценаріїв, щодо інцидентів, нещасних випадків чи надзвичайних ситуацій у сфері біобезпеки та біозахисту може з'ясувати чи достатня додаткова перевірка впроваджень [13].

Враховуючи вище зазначене навчання персоналу з біозахисту та біобезпеки є важливим для оцінки готовності організації та можливостей реагування під час інцидентів, аварій та надзвичайних ситуацій. Розробка удосконалених сценаріїв та частота їх відпрацювання можуть виявити потенційно вразливі місця в лабораторії. Встановлено, що 49(46,7%) опитаних респондентів зазначили, що проводяться

лише внутрішні навчання 32(30,5%) періодично спільно із зовнішніми аварійними службами. Навіть періодичне використання сценаріїв біозахисту під час тренувань значно підвищує обізнаність працівників, щодо реагування на інциденти але залучення зовнішніх аварійних служб під час навчань дає можливість оцінити інформацію про процедури та допомогти визначити недоліки, які потрібно вдосконалити. Існує ризик того, що ефективні сценарії під час навчань, що реалізуються у лабораторії, можуть бути погано узгоджені із зовнішніми службами. Тому потрібно включати сценарії та проводити спільні тренування, що вимагають залучення зовнішнього реагування.

ВИСНОВКИ

В результаті проведеного дослідження нами було доведено, що на формування оцінки ризику інфікування та/або контамінації серед персоналу значний вплив має досвід роботи в умовах надзвичайних ситуацій, частота респіраторних захворювань та профільність досліджень які проводяться в лабораторії. Отримані нами дані вказують на прогалини в організації біобезпеки, які пов'язані з недостатньою інформацією персоналу та керівників лабораторії, щодо роботи за стандартами ISO 15189:2015 «Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності», ISO 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» та ISO 35001:2019 «Управління біоризиками для лабораторій та інших пов'язаних організацій», що передбачають організацію управління ризиками, які можуть вплинути на роботу лабораторій під час НС та формування політик щодо біобезпеки та біозахисту. Це підвищує уразливість працівників до інфекційних агентів. Нами встановлено, що для зниження ризиків зараження розробка та регулярне оновлення планів реагування на надзвичайні ситуації з залученням внутрішніх та зовнішніх служб, зокрема, і відповідного посилення контролю за вакцинацією персоналу, які працює із особливо небезпечними патогенами. Нам пропонується впровадження в лабораторіях систем/

програм моніторингу та оцінки ефективності заходів біозахисту, що повинні імплементувати вимоги стандарту ISO 35001:2019 «Управління біоризиками для лабораторій та інших пов'язаних організацій». Ці дії будуть основою підвищення готовності до НС та забезпечення захисту цільових суб'єктів – здоров'я працівників лабораторій, безпечність довкілля, здоров'я тварин.

REFERENCES

1. Verkhovna Rada of Ukraine. (2023). On the public health system: Law of Ukraine No. 2573-IX. Official Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR), 2023, No. 26, Art. 93. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>
2. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019). On the approval of the Strategy for ensuring biological safety and biosecurity based on the “One Health” principle until 2025 and the approval of the action plan for its implementation: Order No. 1416-r, November 27, 2019. Kyiv. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1416-2019-%D1%80#Text>
3. World Health Organization. (2022). WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment, Fourth Edition (unedited version). Geneva: WHO. Available on: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240070720>
4. Duizer, E., Ruijs, W. L., Putri Hintaran, A. D., Hafkamp, M. C., van der Veer, M., & Te Wierik, M. J. (2023). Wild poliovirus type 3 (WPV3)-shedding event following detection in environmental surveillance of poliovirus essential facilities, the Netherlands, November 2022 to January 2023. *Euro Surveillance*, 28(5), 2300049. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.5.2300049
5. Ryerson, A. B., Lang, D., Alazawi, M. A., et al. (2022). Wastewater testing and detection of poliovirus type 2 genetically linked to virus isolated from a paralytic polio case — New York, March 9–October 11, 2022. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71, 1418–1424. DOI:10.15585/mmwr.mm7144e2
6. World Health Organization. (2020). Risk

- assessment. In Laboratory biosafety manual (4th ed.). Geneva: World Health Organization. Available on: <https://iris.who.int/handle/10665/337966>
7. International Organization for Standardization. (2015). ISO 15189:2015 Medical laboratories – Requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: ISO.
 8. International Organization for Standardization. (2017). ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva, Switzerland: ISO.
 9. International Organization for Standardization. (2022). ISO 15189:2022 Medical laboratories – Requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: ISO.
 10. International Organization for Standardization. (2019). ISO 35001:2019 Biorisk management for laboratories and other related organisations. Geneva, Switzerland: ISO.
 11. Ned-Sykes, R., Johnson, C., Ridderhof, J. C., Perlman, E., Pollock, A., DeBoy, J. M., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2015). Competency guidelines for public health laboratory professionals: CDC and the Association of Public Health Laboratories. *MMWR Supplements*, 64(1), 1–81.
 12. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2011). Prudent practices in the laboratory: Handling and management of chemical hazards, updated version. Washington, DC: The National Academies Press. DOI: 10.17226/12654
 13. U.S. Department of Health and Human Services. (2021). Possession, use, and transfer of select agents and toxins. 42 CFR § 73.15. Available on: <https://www.ecfr.gov>

BIOSAFETY OF LABORATORY PERSONNEL: RISKS AND READINESS FOR EMERGENCY RESPONSE

Melnyk V. G., Grinzovsky A. M.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. This study focuses on personnel preparedness for implementing biosafety and biosecurity measures in emergencies in laboratories handling pathogens of different hazard groups and on identifying key elements that contribute to the likelihood of personnel being infected and their impact on health.

The study found that a lack of external and internal coordination in emergency response can lead to the release of pathogens into the environment, posing a risk to public health.

Aim: the aim of this study was to evaluate the main hazards associated with laboratory conditions and assess personnel preparedness for crisis scenarios and their ability to respond effectively.

Materials and methods. During the study, analytical and survey-based methods were used. Statistical analysis was conducted using the licensed version of IBM SPSS Statistics Base v.22. A generalized linear model was built using the Poisson distribution to assess the influence of factors such as laboratory specialization, experience in emergencies, frequency of respiratory illnesses among workers, and vaccination status.

Results. The study results indicate that 31.4% of workers reported that experience in emergency situations significantly increases the likelihood of infection, highlighting the need to strengthen biosecurity measures for these employees. Workers who suffer from respiratory illnesses more than three times a year are at high risk of contracting an infection. Other findings of the study revealed a low level of laboratory certification according to international standards, exposing a critical gap in ensuring adequate biological safety measures. According to the collected data, only 32% of laboratory employees reported accreditation under ISO standards. In 62.8% of laboratories, biosafety surveillance systems are lacking, posing additional risks to personnel, public health, and the environment.

Conclusion. There is a need to enhance employees' competence in risk assessment, as laboratory-related risks may lead to incidents, accidents, and emergencies.

Key words: laboratory personnel, biosafety, biosecurity, biorisk, emergencies.

МОДЕЛЬ ОЦІНКИ ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ХЕМОКІНУ CD54 У ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Риков С.О. <https://orcid.org/0000-0002-3495-7471>

Рибачук О.В. <https://orcid.org/0009-0005-7410-9310>

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

epkophthalmology@gmail.com

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – це хронічний метаболічний розлад, що характеризується гіперглікемією внаслідок резистентності до інсуліну та/або порушення секреції інсуліну. Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим нейроваскулярним ускладненням ЦД, найчастішою причиною нових випадків сліпоти серед дорослих віком 20–74 років. Критичним кроком у патогенезі ДР є адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що опосередковується специфічними молекулами адгезії. Серед ключових учасників цього процесу – кластер диференціювання хемокін CD54. Існують тісні зв'язки між станом гематоретинального бар'єру та експресією CD54. Вивчення взаємовідносин між CD54 та перебігом ДР є актуальним питанням сучасної офтальмології.

Ціль: у розробці моделі оцінки прогностичної значимості CD54 сироватки крові у розвитку та прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. Проведено відкрите одноцентрове одномоментне спостережне дослідження із залученням дорослих хворих на ЦД 2 типу та ДР. Дослідження проведено у 82-ох пацієнтів з ДР (148 очей) (чоловіків 28 осіб та жінок 54 особи, середній вік $64,41 \pm 1,18$ років, середній стаж діабету $15,54 \pm 0,83$ років, середній рівень HbA1c $9,17 \pm 0,22$ %). Офтальмологічне обстеження включало візометрію, периметрію, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. Концентрацію CD54 в сироватці крові визначали імуноферментним аналізом. Статистичний аналіз включав дискримінантний аналіз. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0.05$.

Результати. Показано, провідну роль серед головних кластерів формування ДР I стадії грають концентрація CD54 в сироватці крові, вміст HbA1c (стан компенсації діабету) та гострота зору, а у перебігу ДР III стадії головну роль займають вже інсулінотерапія та стаж діабету. Для формування II стадії ДР характерний збалансований внесок змінних (кластерів) (концентрація CD54, HbA1c, гострота зору, вік, стаж вид терапії).

Висновок. Моделі оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу адекватні, мають достовірну у інформативність у 65,8 % ($p=0.0001$) або 76,8 % ($p=0.003$) залежно від виду обраної моделі.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; CD54; прогнозування; математична модель.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – це хронічний метаболічний розлад, що характеризується гіперглікемією внаслідок резистентності до інсуліну та/або порушення секреції інсуліну, пов'язане з глобальними світовими проблемами охорони здоров'я цього століття [1]. Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим нейроваскулярним ускладненням ЦД 2 типу, головною причиною нових випад-

ків сліпоти серед дорослих віком 20–74 років [2]. Критичним кроком у патогенезі ДР є адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що опосередковується специфічними молекулами адгезії [3, 4]. Серед ключових учасників цих процесів – кластер диференціювання хемокін CD54 [5]. Існують тісні зв'язки між станом гематоретинального бар'єру та експресією CD54 [6]. В останній час в клінічній офталь-

мології для оцінки прогностичної значущості різних біологічних маркерів прогресування ДР все більше застосовується математичне моделювання [8].

Мета роботи. Розробити модель оцінки прогностичної значимості CD54 у розвитку та прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Проведено відкрите одномоментне вибіркове спостережне дослідження із залученням дорослих хворих на ЦД 2 типу та ДР. Критеріями включення були інформована згода на участь у дослідженні, наявність верифікованого ЦД 2 типу, відповідність протоколу ETDRS (кольорова фотографія очного дна) [8]. Критеріями виключення були вагітність, лактація, ЦД 1 типу, інша ендокринна патологія, тиреоїдна орбітопатія, гострі інфекційні захворювання, онкологічні та психічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології, хронічна хвороба нирок термінальної стадії, протейнурія, пошкодження зорового нерва, глаукома, зріла катаракта. Діагноз ЦД 2 типу встановлювався відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Діагноз ДР виставляли відповідно до Наказу МОЗ України від 22.05.2009 №356 в редакції Наказу МОЗ України від 05.08.2009 №574.

Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008). Згода на проведення наукових досліджень була оформлена та видана комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Дослідження проведено у 82-ох пацієнтів з ДР (148 очей) (чоловіків 28 та жінок 54, середній вік $64,41 \pm 1,18$, середній стаж діабету $15,54 \pm 0,83$ років, середній рівень HbA1c – $9,17 \pm 0,22$ %), яких залежно від стадії ДР розділили на 3 групи: пацієнти з ДР I стадії (непроліферативна ДР (НПДР)), пацієнти з ДР II стадії (препроліферативна ДР (ППДР)) і пацієнти з ДР III стадії (проліферативна ДР (ПДР)). Вид антидіабетичної терапії включав в

себе призначення дієти, пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) або інсулінотерапії (у поєднанні з дієтою та прийомом метформіну). Всі пацієнти проходили стандартне інструментальне офтальмологічне дослідження, що включало візометрію (Haag-Streit, Swiss, Refractor RT-5100, Nidek, Japan, CP-770, Nidek, Japan), рефрактометрію (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), дослідження внутрішньоочного тиску (NT-530, Nidek, Japan) та полів зору (Humphrey Field Analyzer model 540i, Carl Zeiss Meditec), гоніоскопію (лінза Гольдмана, Volk USA), біомікроскопію (SL 120, SL 130 Zeiss), офтальмоскопію (лінзи Volk Double aspheric та трьохдзеркальною лінзою Гольдмана), оптико-когерентну томографію Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster, також в режимі «Angio», протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm), дослідження очного дна на фундус-камері.

Вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії, концентрацію CD54 в сироватці крові – імуноферментним аналізом (ІФА) («Bender MedSystem GmbH», www.eBioscience.com).

Математична обробка результатів дослідження включала дискримінантний аналіз (пакет «Statgraphics 19», Statgraphics Technologies Inc. USA). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В межах моделі дискримінантного аналізу було класифіковано 6 пацієнтів з ДР I стадії (1 група), 64 пацієнта з ДР II стадії (2 група) та 12 пацієнтів з ДР III стадії (3 група). Модель дискримінації 3-х груп описували двома функціями дискримінації (ФД) – ФД1 та ФД2. Розподіл об'єктів на площині, утворений цими функціями, представлено на рисунку 1.

Величину вкладу окремої змінної у ФД визначали за значенням стандартизованих коефіцієнтів для ФД1 та ФД2 (див. табл. 1), за допомогою яких можна визначити які змінні роблять конкретний внесок у формування певної стадії ДР. Параметри побудованої моде-

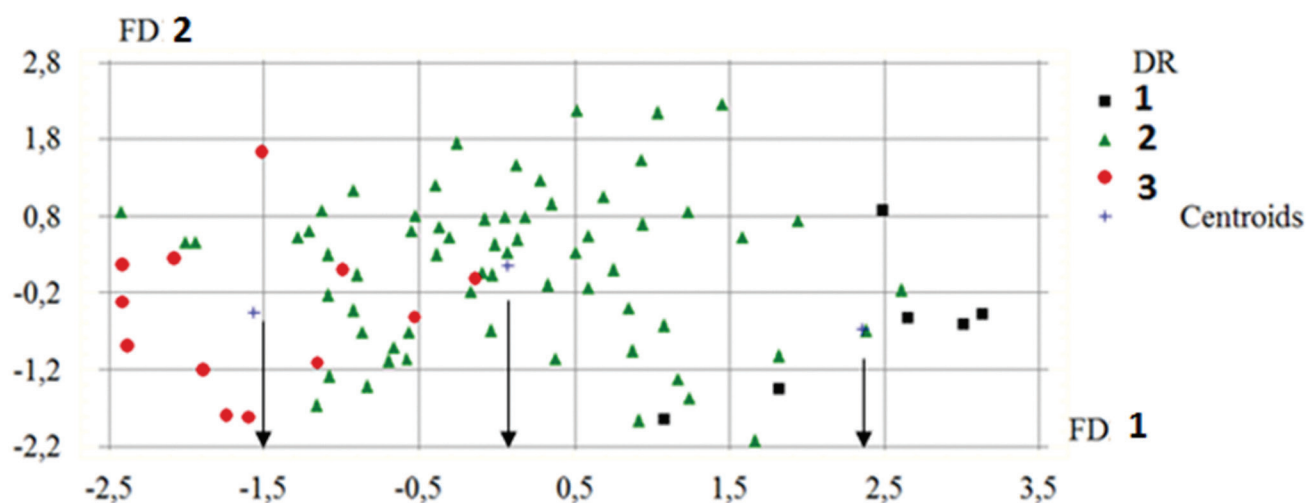


Рис. 1. Координати центроїдів дискримінантної моделі відповідно до стадії діабетичної ретинопатії (вертикальні стрілки)

лі представлені у таблиці 1. Як впливає з рис. 1 та табл. 1, при аналізі положення координат центроїдів (центрів розподілу груп) на умовній «вісі тяжкості ДР» центроїд ДР I стадії знаходиться в області позитивних значень (2,36), центроїд ДР II стадії має координату (0,07), а центроїд III стадії ДР знаходиться в області негативних значень (- 1,56) (рисунок 1, вказано стрілками). Судячи із стандартизованих коефіцієнтів для ФД1 (табл. 1), максимальний внесок у локацію групи 1 дає концентрація CD54 (0,45), вміст HbA1c (0,46), а також гострота зору (0,89). Мінімальний внесок вносить вік (0,003). Таким чином, провідну роль серед головних кластерів формування ДР I стадії грають концентрація CD54 в сироватці крові, вміст HbA1c та гострота зору. Координата центру групи 3 займає крайнє ліве (- 1,56) місце розташування на осі X (ФД1). Таке положення визначається внеском у ФД1 наступних змінних: інсулінотерапія (- 0,55) та стаж (- 0,31). Центр групи 2 (0,07) займає на осі X проміжне положення. Це передбачає збалансований внесок змінних з негативним і позитивним знаком стандартизованих коефіцієнтів дискримінації. Показано, що дискримінація груп пацієнтів за ФД1 має високий рівень статистичної значущості $p=0.0001$.

Положення об'єктів на вісі Y вносить додаткову інформацію про роль змінних, що станов-

лять інтегральну суму ФД2. При дискримінації пацієнтів з ДР за ФД2 в моделі координати центрів груп (координати центроїдів) 1 та 3 знаходяться в негативній ділянці вісі Y (- 0,67 та - 0,47 відповідно). Основний внесок у положення цих груп дають концентрація CD54 (- 0,10) та наявність інсулінотерапії з коефіцієнтом дискримінації (- 0,55). Координати центру 2 групи (координати центроїдів) знаходяться в позитивній ділянці (0,15) за рахунок внеску у інтегральну суму ФД2 змінної HbA1c (0,71), віку (0,62) та стажу ЦД (0,28). Показано, що дискримінація груп пацієнтів за ФД2 має рівень статистичної значущості $p=0,27$.

Проведений аналіз дозволяє створити математичний алгоритм для оцінки прогнозу розвитку ДР у хворих на ЦД 2 типу. В основі складання прогнозу перебігу ДР лежить обчислення функцій класифікації (ФК), які були отримані за результатами побудови вищезгаданої моделі. Ухвалення прогностичного рішення щодо перебігу ДР здійснюється в кілька етапів. На 1-му етапі досліджують концентрацію в сироватці крові CD54 та вміст HbA1c. Далі хворому присвоюються коди антидіабетичної терапії (Тер) (ПЦЗП – 0, інсулінотерапія – 1), визначається стаж діабету, вік хворого та гострота зору. На 2-му етапі за отриманими клінічними та лабораторними даними одночасно підраховуються ФК1, ФК 2 та ФК3, і

Таблиця 1

Параметри моделі дискримінації груп хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії

Набір змінних в моделі	Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації (ФД)		Інформативність (%) та статистична значимість моделі, Р	Координати центроїдів на площині по вісях Х; Y		
	ФД1	ФД2		ДР І стадія	ДР ІІ стадія	ДР ІІІ стадія
Модель						
Концентрація CD54	0,45	-0,10	65,8%			
HbA1c	0,46	0,71	$P_{\Phi 1} = 0.0001$	2,36	0,07	-1,56
Вік	0,003	0,62	$P_{\Phi 2} = 0.27$	-0,67	0,15	-0,47
ЦД стаж	- 0,31	0,28				
Вид терапії	- 0,55	-0,47				
Гострота зору	0,89	0,04				

Примітки: ДР – діабетична ретинопатія, Р – рівень статистичної значущості

за результатами обчислення ФК обирається рішення приналежності до тієї групи, що відповідає найбільшому численному значенню одної з 3-х ФК. На 3-му етапі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо $ФК1 > ФК2$, то прогноз позитивний (стабілізація процесу на І або ІІ стадії) за умов адекватного управління діабетом (HbA1c), комплаєнтності пацієнта. Якщо $ФК2 > ФК3$, то прогноз також відносно позитивний (стабілізація процесу на ІІ стадії). Якщо $ФК1 < ФК2$ або $ФК2 < ФК3$, то прогноз негативний, є ймовірність прогресування патологічного процесу на наступну стадію, існує необхідність корекції антидіабетичної терапії, застосування таргетної та антипроліферативної терапії.

Формули ФК із моделі представлені нижче:

$$ФК1 = 0,19 * CD54 + 3,52 * HbA1C - 3,82 * Тер - 0,05 * Стаж + 0,72 * Вік + 26,4 * ГЗ - 105,4 \quad (1),$$

$$ФК2 = 0,17 * CD54 + 3,30 * HbA1C - 2,04 * Тер + 0,08 * Стаж + 0,77 * Вік + 18,97 * ГЗ - 94,07 \quad (2),$$

$$ФК3 = 0,16 * CD54 + 2,71 * HbA1C + 0,37 * Тер + 0,13 * Стаж + 0,73 * Вік + 13,44 * ГЗ - 83,07 \quad (3),$$

де ФК – функція класифікації, CD54 – концентрація розчинної CD54 сироватки крові, нг\мл, HbA1c – вміст глікованого гемоглобіну, %, Тер – вид терапії: ПЦЗП – 1, інсулінотерапія – 2, Стаж ЦД, роки, Вік, роки, ГЗ – гострота зору, Од.

Представлена модель дискримінації має достовірну інформативність у 65,8 %.

Нами була також досліджена прогностична значимість CD54 у розвитку та прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу для моделі з 2-х груп. В межах цієї моделі було класифіковано 70 пацієнтів з ДР І та ІІ стадії (1 група), та 12 пацієнтів з ДР ІІІ стадії (2 група). Ми об'єднали пацієнтів з НПДР та ППДР умовно в одну групу (відсутність проліферативних змін на очному дні) для поліпшення якості моделі. Параметри побудованої моделі представлені у таблиці 2. Як впливає з даних таблиці, центроїд ДР І-ІІ стадії знаходиться в області позитивних значень (0,25), а центроїд ДР ІІІ стадії має координату області негативних значень (- 1,48).

Судячи зі стандартизованих коефіцієнтів для ФД1, свій внесок у локацію групи 1 дає вік (0,26), концентрація CD54 (0,33), вміст HbA1c (0,66), гострота зору (0,83). Положення координати центру групи 2 визначається внеском у ФД1 наступних змінних: інсулінотерапія

Таблиця 2

Параметри моделі дискримінації груп хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії (група I+II та група III)

Набір змінних в моделі	Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації (ФД)	Інформативність (%) та статистична значимість моделі, P	Координати центроїдів на площині на вісі X	
			ДР I+II стадія	ДР III стадія
Модель		76,8%	0,25	-1,48
Концентрація CD54	0,33	Pf1 = 0.0003		
HbA1c	0,66			
Вид терапії	-0,65			
Вік	0,26			
ЦД стаж	-0,14			
Гострота зору	0,83			

Примітки: ДР – діабетична ретинопатія, P – рівень статистичної значущості

(- 0,65) та стаж (- 0,14). Показано, що дискримінація груп пацієнтів за ФД1 має високий рівень статистичної значущості $p=0.0003$.

Ухвалення прогностичного рішення щодо перебігу ДР для цієї моделі здійснюється аналогічним способом. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо $ФК1 > ФК2$, то прогноз позитивний (стабілізація процесу на I-II стадії) за умов адекватного управління діабетом (HbA1c), комплаєнтності пацієнта. Якщо $ФК1 < ФК2$, то прогноз негативний, існує ймовірність прогресування патологічного процесу на наступну стадію, виникає необхідність корекції антидіабетичної терапії, застосування вже специфічної (таргетної та/або антипроліферативної) терапії.

Формули ФК із моделі представлені нижче:

$$ФК1 = 0,17 \cdot CD54 + 3,26 \cdot HbA1C - 1,44 \cdot Тер + 0,13 \cdot Стаж + 0,79 \cdot Вік + ГЗ \cdot 16,56 - 93,6 \quad (4),$$

$$ФК2 = 0,16 \cdot CD54 + 2,69 \cdot HbA1C - 0,83 \cdot Тер + 0,16 \cdot Стаж + 0,75 \cdot Вік + ГЗ \cdot 11,7 - 83,1 \quad (5),$$

де ФК – функція класифікації, CD54 – концентрація розчинної CD54 сироватки крові, нг/мл, HbA1c – вміст глікованого гемоглобіну,

%, Тер – вид терапії: ПЦЗП – 1, інсулінотерапія – 2, Стаж ЦД, роки, Вік, роки, ГЗ – гострота зору, Од.

Представлена модель дискримінації має підвищену достовірну інформативність вже у 76,8 % ($p=0.0003$).

ОБГОВОРЕННЯ

В літературі існують дослідження, присвячені вивченню зв'язку між CD54 та ДР. У проспективному когортному дослідженні були представлені докази щодо збільшення експресії молекул судинної та клітинної адгезії у пацієнтів з ЦД 2 типу, зокрема CD54 [9]. Метою одного систематичного огляду та мета-аналізу було дослідити зв'язок між рівнем CD54 та ДР [10], аби надати докази та підґрунтя щодо подальших експериментальних і клінічних досліджень для розуміння ролі CD54 у розвитку ДР і в розробці нових терапевтичних підходів щодо лікування ДР через деактивацію (деескалацію) CD54. Пошук було проведено в електронних базах даних відповідних статей, опублікованих до грудня 2017 року, включено стандартну середню різницю (standard deviation mean – SMD) і їх 95% ДІ, а потім об'єднано з моделлю випадкових ефектів (random effects model).

Для вивчення джерел неоднорідності були застосовані аналіз підгруп і метарегресійний аналіз, а зміщення публікацій було розраховано для оцінки якості об'єднаних досліджень. Загалом у цей мета-аналіз було включено 11 статей, що містять 428 пацієнтів із ДР та 789 здорових осіб. Результати показали значне підвищення рівня CD54 у групі ДР порівняно з контрольною групою (SMD: 1,20, 95% ДІ 0,83 - 1,57, $p < 0,001$).

Таржетна антиCD54-терапія знайшла своє віддзеркалля в експериментальних роботах щодо пошуку нових терапевтичних підходів для лікування ДР. Так системне введення інгібітора протеїну судинної адгезії-1 (VAP-1) RTU-1096 в експерименті зменшує підвищену регуляцію молекул адгезії лейкоцитів CD54 у сітківці після лазерної фотокоагуляції. Поточні дані вказують на те, що інгібування VAP-1 може бути потенційною терапевтичною стратегією для запобігання набряку макули, вторинному після лазерної фотокоагуляції розсіювання, у пацієнтів з ішемічними захворюваннями сітківки, такими як ДР [11]. Показано, що інтравітреальна доставка miR-146a пригнічує індуковану гіперглікемією регуляцію CD54 і зменшує мікросудинний витік і функціональні дефекти сітківки ока [12].

Тому враховуючи суттєве значення CD54 у патогенезі ДР для оцінки комплексного впливу CD54 та інших чинників прогресії ДР в практичній роботі ми рекомендуємо використовувати представлені математичні моделі, оскільки їхня інформативність досить висока (до 76,8%). Розроблені моделі оцінки прогностичної значущості CD54 у прогресуванні ДР адекватні, мають високий ступінь вірогідності, прості у виконанні та можуть широко використовуватись в практичній роботі офтальмологів та ендокринологів на амбулаторно-поліклінічному етапі та в стаціонарі. При цьому маркери адгезивної дисфункції можуть додатково допомогти ідентифікувати людей на етапі переддіабету, а також контролювати клінічний перебіг захворювання. Зокрема, раннє виявлення біологічних маркерів може допомогти мінімізувати ризик розвитку та прогресування судинних ускладнень, а також зменшити

рівень захворюваності, а математичне моделювання допоможе клініцистам контролювати клінічний перебіг та ефективність лікування діабету. Перевірені практикою циркулюючі біомаркери ДР можуть бути використані для визначення пріоритетності клінічного скринінгу пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень, що загрожують зору.

ВИСНОВКИ

Таким чином, розроблені нами моделі оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу адекватні, мають достовірну у інформативність у 65,8 % ($p=0.0001$) або 76,8 % ($p=0.003$) залежно від виду обраної моделі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Джерело фінансування. Робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324).

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. Available on: www.diabetesatlas.org (accessed on 2 March 2023)
2. The American Diabetes Association (ADA) "Standards of Care in Diabetes" 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes —2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl.1):S231–S243. DOI: 10.2337/dc24-S012
3. Murata M, Noda K, Kawasaki A, et al. Soluble vascular adhesion protein-1 mediates spermine oxidation as semicarbazide-sensitive amine oxidase: possible role in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2017;42:1674–83. DOI: 10.1080/02713683.2017.1359847

4. Yoshida S, Murata M, Noda K, et al. Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62:256–64. DOI: 10.1007/s10384-017-0555-4
5. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):159–195. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.159
6. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158:147–52. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1
7. Kyrlyuk ML, Mogilevskyy SYu, Serdiuk VM. Evaluation of the Prognostic Significance of Adipose Tissue Hormones in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(Issue Supplement_1, April-May):A412–A413. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.841
8. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):190–195. DOI: 10.1159/000501372
9. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis*. 2013 Aug; 4(19):1760-8. PMID: 23922493; PMCID: PMC3733909
10. Yang Yao, Junhui Du, Rong Li, et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*. March 2019;95(1121):162–168. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-136102
11. Matsuda T, Noda K, Murata M, et al. Vascular adhesion protein-1 blockade suppresses ocular inflammation after retinal laser photocoagulation in mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. June 2017;58:3254–3261. DOI:10.1167/iovs.17-21555
12. Ye EA, Steinle JJ. MiR-146a suppresses STAT3/VEGF pathways and reduces apoptosis through IL-6 signaling in primary human retinal microvascular endothelial cells in high glucose conditions. *Vision Res*. 2017;139:15–22. DOI: 10.1016/j.visres.2017.03.009

A MODEL FOR EVALUATING OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE CHEMOKINE CD54 IN THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Rykov S.O., Rybachuk O.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ophthalm.optom@nmu.ua

Background. Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia due to insulin resistance and/or impaired insulin secretion. Diabetic retinopathy (DR) is the most common neurovascular complication of DM, the most frequent cause of new cases of blindness among adults aged 20–74 years. A critical step in the pathogenesis of DR is the adhesion of leukocytes to endothelial cells, which is mediated by specific adhesion molecules. Among the key participants in this process is the cluster of differentiation chemokine CD54. There are tight connections between the state of the hematoretinal barrier and CD54 expression. Studying the relationship between CD54 and the course of DR is an actual issue of modern ophthalmology.

Aim: was to make a model for assessing the prognostic significance of serum CD54 in the development and progression of DR in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. An open observational study was conducted among adult patients with T2D and DR. The inclusion of patients in groups with DR was occurred in accordance with the ETDRS (2019) protocol. Research methods: ophthalmological (visometry, Humphrey perimetry, refractometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, including in Angio mode, photography of the fundus with a fundus camera). The study was conducted in 82 patients with DR (148 eyes) (28 men and 54 women, average age 64.41 ± 1.18 years, average duration of diabetes 15.54 ± 0.83 years old, average HbA1c level $9.17 \pm 0.22\%$). The concentration of CD54 in blood serum was determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis included discriminant analysis. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. It is shown that the blood serum CD54 concentration, HbA1c content (diabetes compensation state) and visual acuity play a leading role among the main clusters of the formation of DR stage I, while insulin therapy and the duration of diabetes play a major role in the course of DR stage III. The formation of the DR stage II is characterized by a balanced contribution of variables (clusters) (blood serum CD54 concentration, HbA1c, visual acuity, age of patients, standing of diabetes, type of antidiabetic therapy).

Conclusion. Models for assessing the risk of progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes are adequate, with a statistically significant value of 65.8% ($p = 0.0001$) or 76.8% ($p = 0.003$), depending on the type of chosen model.

Key words: diabetic retinopathy; type 2 diabetes; CD54; forecasting; mathematical model.

ЕКСПРЕСІЯ ІОНІЗОВАНОЇ КАЛЬЦІЙ-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ АДАПТОРНОЇ МОЛЕКУЛИ-1 (Iba-1) І CD68 ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ ТА ВПЛИВ НЕЇ БЛОКАДИ КЛІТИННИХ ПРОТЕЇНКІНАЗ

Усенко К.О. <https://orcid.org/0000-0001-9907-6109>

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

usenko1205@gmail.com

Актуальність. У розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) важлива роль належить сигнальним шляхам клітинних протеїнкіназ, що реалізують ефекти зовнішніх факторів. Їх блокада є обґрунтованим заходом попередження розвитку ДР, що, ймовірно, може реалізуватися через гальмування прозапальної ролі мікроглії сітківки.

Ціль: дослідження стану мікроглії сітківки за вмістом Iba-1 і експресією CD68 при експериментальній ДР та впливу застосування блокатора клітинних протеїнкіназ сорафенібу.

Матеріали та методи. У щурів-самців лінії Wistar моделювали ДР шляхом одноразового введення стрептозоточину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China). Щурів було розподілено на 3 групи: контрольна, з введенням інсуліну (30 Од; NovoNordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) і з введенням інсуліну і сорафенібу (50 мг/кг; Cipla, India). Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл проти CD68 (Clone KP-1, Master Diagnostica, Spain). Визначення вмісту Iba-1 у лізатах тканини сітківки проводили методом імуноблотингу (Invitrogen, США).

Результати. Через 7 діб після введення стрептозоточину CD68-позитивне забарвлення було відмічено навколо судин у хоріоїдальному сплетінні, по ходу судин вздовж внутрішньої поверхні сітківки та біля судин внутрішнього плексiformного шару. Кількість забарвлених елементів та інтенсивність забарвлення через 28 діб збільшувалися, а через 3 місяці з'являлася численна популяція поодиноких CD68-позитивних клітин у внутрішніх шарах сітківки. Застосування інсуліну з сорафенібом суттєво зменшувало CD68-позитивне забарвлення сітківки. Методом імунолотингу Iba-1 не був виявлений у тканинах сітківки інтактних щурів, але за умов ДР його експресія була на високому рівні. При лікуванні інсуліном виявлялися слідові концентрації Iba-1, тоді як при застосуванні інсуліну з сорафенібом маркер не виявлявся.

Висновок. Показано зменшення у діабетичній сітківці вмісту Iba-1 і експресії CD68 під впливом сорафенібу, що вказувало на гальмування ранньої активації мікроглії і резидентних моноцитів при гіперглікемії.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, мікроглія, Iba-1, CD68, сорафеніб.

Актуальність. Багато клінічних та експериментальних досліджень діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті (ЦД) зосереджені на судинній дисфункції сітківки (пошкодження ендотеліальних клітин, перичитів, потовщення капілярної базальної мембрани із збільшенням її проникності, інтраретинальні судинні аномалії, мікроаневризми, тощо) [1, 2]. Більш того, сучасна діагностика стадій ДР заснована на клінічно видимих мі-

кросудинних змінах сітківки, але не включає оцінку нейродегенеративних уражень, які можуть виникати ще до появи діабетичної васкулопатії [3, 4].

Основною причиною погіршення чи втрати зору є деградація нервових елементів сітківки, що разом із мікросудинами утворюють єдину нейроваскулярну одиницю [5]. До її складу входять гангліонарні нейрони, біполярні і горизонтальні клітини, астроцити, клітини Мю-

ллера, мікроглія, перицити та ендотеліальні клітини, які у своїй взаємодії регулюють обіг крові у внутрішніх шарах сітківки [6, 7]. У цій клітинній ієрархії треба виокремити важливий механізм первинної реакції на метаболічні порушення при гіперглікемії – активацію мікроглії, що супроводжується гіперпродукцією різних цитокінів, факторів росту, матриксних металопротеїназ та інших прозапальних чинників [8, 9].

Показано, що при гіперглікемії під впливом білкових продуктів глікації мікроглія, як і резидентні макрофагі, активуються, мігрують в глибокі шари сітківки; мікроглія набуває амебоїдної форми та здатності до фагоцитозу [10]. Ці зміни супроводжуються збільшенням утворення мікроглією фактору некрозу пухлин (TNF- α) і васкулоендотеліального фактора росту (VEGF). Маркерами, що дозволяють ідентифікувати та оцінити стан мікроглії є іонізована кальцій-зв'язуюча адапторна молекула-1 (Iba-1) і CD68 [11]. При цьому перший є універсальним структурним маркером мікроглії ЦНС ссавців, тоді як CD68 експресується мікроглією при її активації. Iba-1 є цитозольним протеїном з молекулярною масою 17 кДа і є маркером мікроглії і макрофагів [12]. CD68 є лізосомальним маркером активованих мікроглії, а також нейтрофілів та моноцитів [13].

Клітинним механізмом, за допомогою якого G-білки при ДР індукують запалення через матричну металопротеїназу-9 (MMP-9), є активація сигнального каскаду внутрішньоклітинних протеїнкіназ (H-Ras, Raf-1, MEK і ERK) [14]. Каскад Ras/Raf-1/MEK/ERK відіграє важливу роль в активації MMP-9 сітківки, що призводить до апоптозу капілярних клітин. Клітини Мюллера в культурі під впливом високого вмісту глюкози демонстрували посилений апоптоз, що знижувалося при застосуванні білка, що інгібує кіназу Raf-1, що також знижувало діабетичну нейродегенерацію сітківки у щурів зі стрептозотоциновою моделлю цукрового діабету [15]. При цьому гіперглікемія посилювала імунореактивність p38-MAPK, а також експресію білка p38-MAPK і каспази-3. Полікомпонентне пригнічення сигнального шляху P38 та ядерного фактору капа В-лімфоцитів (NF- κ B)

пригнічувало проліферацію та сприяло пов'язаному з мітохондріями апоптозу ендотеліальних клітин капілярів сітківки людини, які піддавалися впливу високого рівня глюкози [16].

Ці дані підтверджували роль молекулярних механізмів залучення сигнальних шляхів клітинних протеїнкіназ у механізми ДР. Їх блокада є обґрунтованим заходом попередження розвитку ДР, що, можливо, може реалізуватися й через гальмування прозапальної ролі мікроглії сітківки. Мультикіназний блокатор клітинних протеїнкіназ сорафеніб значно зменшував спричинену світлом гіперекспресію VEGF та інших факторів росту в культурі первинних астроцитів головки зорового нерва людини, що вказувало на його потенціал як лікувального засобу неоваскуляризації сітківки [17].

Ціль: роботи полягала у дослідженні стану мікроглії сітківки за вмістом Iba-1 і експресією CD68 при експериментальній ДР та впливу застосування блокатора клітинних протеїнкіназ сорафенібу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/EEC (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

До дослідження залучено 50 трьохмісячних щурів-самців лінії Wistar вагою 140-160 г. Експериментальний ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China), розчиненого у холодному 0,1 М цитратному буфері (pH4,5). Кожні три доби контролювали рівень глікемії за допомогою глюкометра та одноразових тест-смужок (ACCU-Chek Instant, Roche, Mannheim, Germany) у крові, забраної з хвостової вени натще. Через 3 доби після ін'єкції вміст глюкози

у крові тварин, яким вводили стрептозотоцин був не менше 15 ммоль/л. Тварин спостерігали протягом 3 місяців.

Через 7 дів тварин зі стійкою гіперглікемією сліпим випадком способом розділили на 3 групи по 15 особин. У 1-й групі (контроль) лікування гіперглікемії не проводили. У 2-й групі тваринам через день внутрішньочеревино вводили інсулін короткої дії (Actrapid HM Penfill, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) у дозі 30 Од. Тваринам 3-ї групи вводили інсулін (по схемі 2-ї групи), а також per os щоденно вводили розчин інгібітору протеїнази сорафенібу (200 мг, Cipla, Індія) у дозі 50 мг/кг у вигляді соше. Також було використано 5 інтактних тварин для отримання початкових даних.

Тварин виводили з експерименту через 7 і 28 дів та через 3 місяці у кількості по 5 особин в кожній групі шляхом смертельної ін'єкції тіопенталу (75 мг/кг). Для морфологічних досліджень очі занурювали у 10% розчин нейтрального формаліну та заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 ("Thermo Shandon", Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2–3 мкм. Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних мишиних антитіл до CD68 (Clone KP-1, Master Diagnostica, Spain). Зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном. Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів "ZEISS" (Німеччина) з системою обробки результатів "Axio Imager. A2".

Визначення вмісту Iba-1 у лізатах тканини сітківки проводили методом імуноблотингу. Зразки тканини витримували у скрапленому азоті, подрібнювали та гомогенізували. Електрофорез проводили у 8%-му поліакриламідному гелі у камері для вертикального гель-електрофорезу ("BioRad", США). Протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з моноклональними антитілами до Iba-1 (no. MA5-27726, mouse, 1:1,500 diluted; Invitrogen, США). Антитіла до актину (β -actin (loading control), no. MA5-15739, mouse, 1:3,000, Invitrogen, USA) використовували для його де-

текції як контролю нанесення протеїну. Після первинної інкубації мембрани відмивали та обробляли антивидовими вторинними антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрому (goat anti-rabbit or anti-mouse IgG, Invitrogen, USA, cat. nos. G-21234 and 31430, respectively, 1:8,000 diluted). Напівкількісний аналіз проводили денситометрично, використовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, "Nonlinear Inc", США). Результати імуноблот-аналізу вмісту виражали в умовних одиницях (ум. од.) від контрольної величини оптичної густини відповідної поліпептидної зони на блотограмах, нормованої за вмістом актину в кожному зразку.

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описову статистику проводили з розрахунком середніх та їхніх стандартних похибок. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імуногістохімічне виявлення CD68 при ДР показало наявність специфічного забарвлення у сітківці (рис. 1).

Через 7 дів імунопозитивне забарвлення було відмічено навколо судин у хоріоїдальному сплетінні (див. рис. 1a, b). Також окремі поодинокі CD68-позитивні клітини виявлялися по ходу судин вздовж внутрішньої поверхні сітківки та біля судин внутрішнього плексіформного шару. Кількість забарвлених елементів та інтенсивність забарвлення через 28 дів збільшувалися (див. рис. 1c, d), що могло свідчити про активний рекрутинг циркулюючих моноцитів у сітківку внаслідок розвитку метаболічного запалення [18]. При цьому була відмічена ектазія судин сітківки.

Через 3 місяці (див. рис. 1e, f) у тканинах сітківки з'являлася досить численна популяція поодиноких CD68-позитивних клітин, що переважно виявлялися у внутрішніх шарах сітківки. За морфологією вони відповідали активованій мікроглії, яка набуває здатності до міграції і фагоцитозу [19].

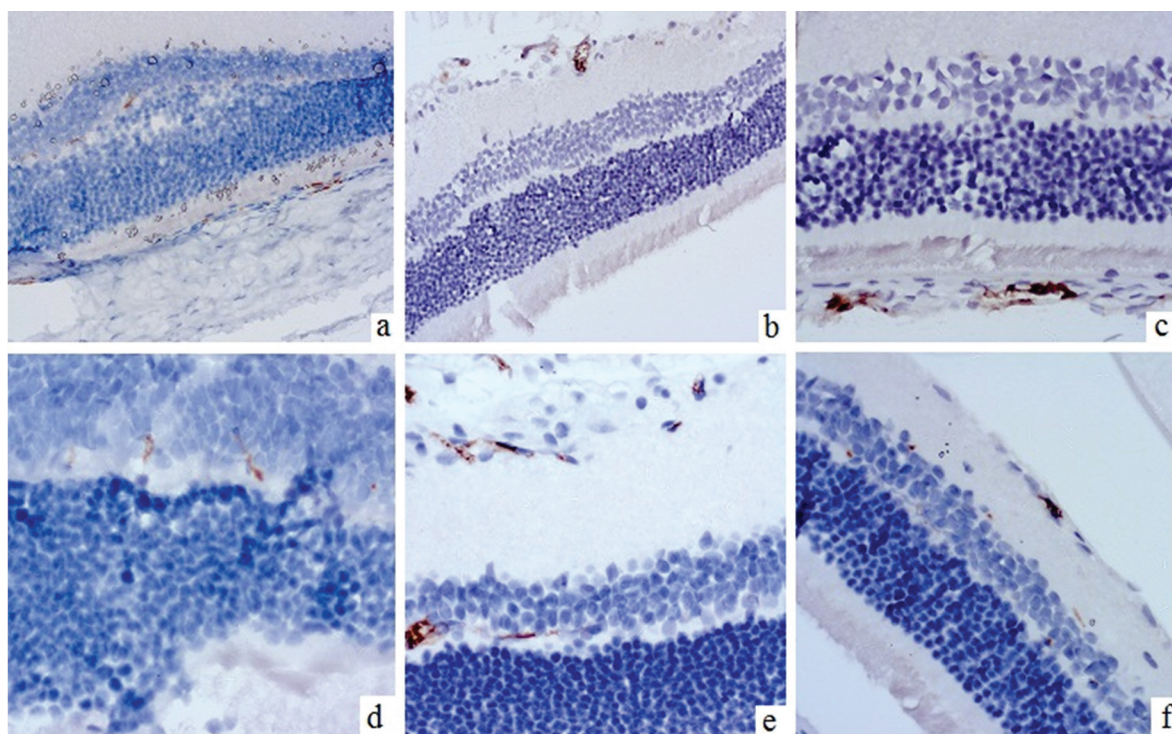


Рис. 1. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження CD68 у сітківці щурів при діабетичній ретинопатії; а, b $\times 200$; c-f $\times 400$; дозабарвлення гематоксиліном; а, b – через 7 діб; c, d – через 28 діб; e, f – через 3 місяці.

При застосуванні інсуліну з сорафенібом CD68-позитивне забарвлення відповідало такому на початку дослідження, що свідчило про попередження розвитку запалення у сітківці та меншу експресію CD68.

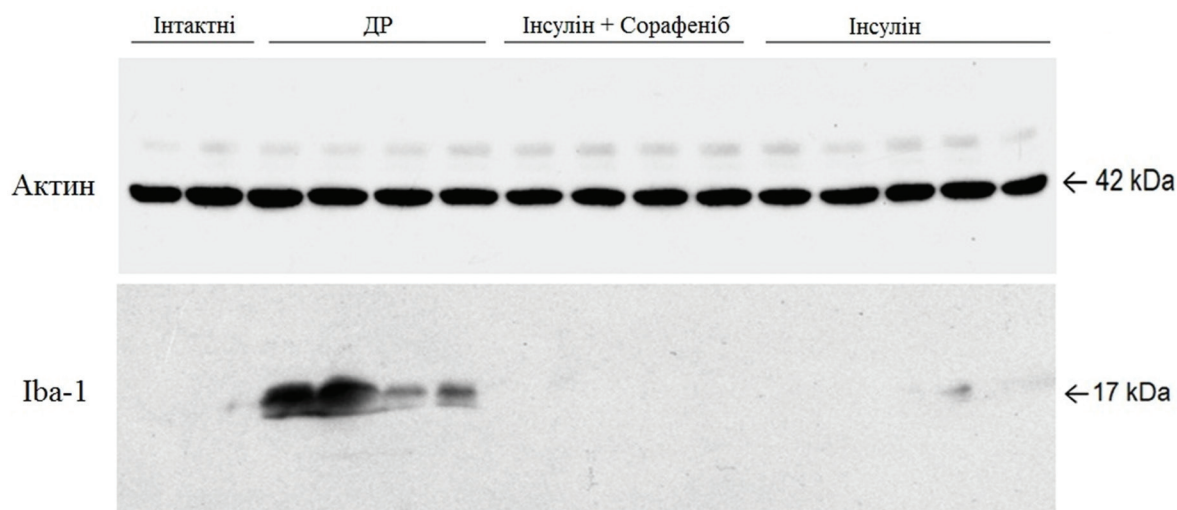
Як відомо, маркером активованої мікроглії можна вважати Iba-1 [11, 12]. Активацію його експресії у сітківці при ДР було підтверджено даними імуноблотингового дослідження (рис. 2).

Цей маркер не виявлявся у тканинах сітківки інтактних щурів, але за умов ДР був значно збільшеним. Лікування інсуліном супроводжувалося виявленням слідових концентрацій Iba-1, тоді як при застосуванні інсуліну з сорафенібом маркер у тканинах сітківці не виявлявся. Такий результат вказував на можливість попередження активації мікроглії та резидентних макрофагів у діабетичній сітківці при блокаді клітинних протеїнкіназ сорафенібом.

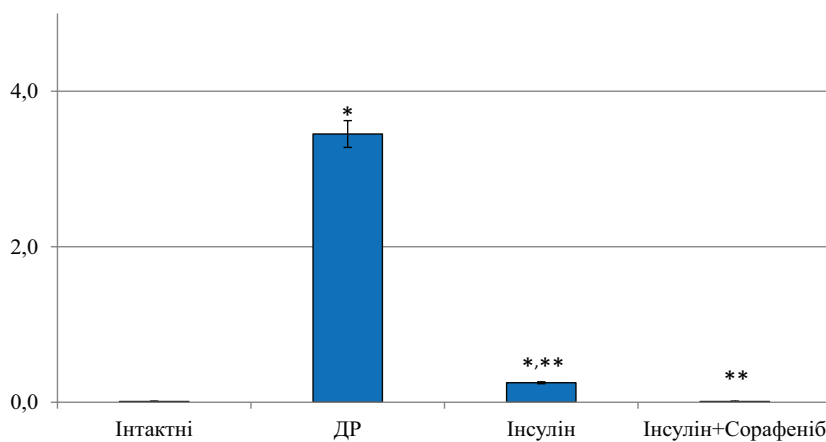
У експериментальному дослідженні при аналогічній моделі ДР також було показано збільшення експресії Iba-1 та інших факторів запалення у ранній термін [20]. Порівняно з

контролем, кількість мікроглії та експресія білка Iba-1 у сітківці діабетичних щурів зростає з 1-го до 24-го тижнів діабету, що було найбільш очевидним на 12-му тижні. Встановлено збільшення експресії Iba1 при моделях ЦД як 1-го, так і 2-го типів у макак-резусів вже на ранніх стадіях ДР [21]. Отже, можна вважати доведеним факт ініціального тригерного значення активації мікроглії та резидентних макрофагів при переключенні метаболічної відповіді при гіперглікемії на запальну з подальшим прогресування ДР. Показане нами запобігання активації мікроглії під впливом блокади клітинних протеїнкіназ сорафенібом з одного боку підтверджувало значення протеїнкіназної системи у розвитку ДР, а з іншого показувало новий механізм лікувального ефекту по відношенні до мікроглії.

Такими шляхами принципово може бути MAPK/ERK, який у судинному ендотелії надмірно активується при гіперглікемії [22], а його гальмування дипептидом карнозином, що складається із залишків амінокислот β -аланіну та гістидину, попереджає розвиток ДР [23].



а



б

Рис. 2. Вміст Iba-1 у тканинах сітківки (ум. од.) у інтактних тварин (Інтактні) та через 3 місяці у контрольній групі без лікування (ДР), при введенні інсуліну (Інсулін) та інсуліну з сорафенібом (Інсулін+Сорафеніб);

а – репрезентативні блотограми актину і Iba-1;

б – результати денситометричного аналізу блотограм (співвідношення до рівня актину); * – $p < 0,05$ порівняно з інтактними; ** – $p < 0,05$ порівняно з контролем без лікування

У дослідженні нової наноструктурованої мікроемульсійної системи для доставки сорафенібу до сітківки щурів, із діабетом, індукованим стрептозотоцином, показано, що вона значно пригнічувала експресію мРНК TNF α , NF- κ B, рецепторів факторів росту ендотелію судин 1 (VEGFR1) і 2 (VEGFR2) та інших про-запальних регуляторів [24].

Застосування графенового наноконструкту сорафенібу, а також сополімеру наночастинок золота з сорафенібу тозилатом дозволяло

ефективно знижувати експресію VEGF in vitro [25], так і при неоваскуляризації сітківки у пацієнтів з ДР [26].

Таким чином, показаний нами ефект сорафенібу на гальмування ранньої реакції мікроглії і резидентних моноцитів при гіперглікемії, що полягало у зменшенні вмісту Iba-1 і експресії CD68 у сітківці, вказував на ще один можливий механізм попередження розвитку ДР за рахунок блокади клітинних протеїназ.

ВИСНОВКИ

1. Через 7 дів після моделювання ЦД CD68-позитивне забарвлення було відмічено навколо судин у хоріоїдальному сплетінні, по ходу судин вздовж внутрішньої поверхні сітківки та біля судин внутрішнього плексіформного шару. Кількість забарвлених елементів та інтенсивність забарвлення через 28 дів збільшувалися, а через 3 місяці з'являлася численна популяція поодиноких CD68-позитивних клітини у внутрішніх шарах сітківки. Застосування інсуліну з сорафенібом суттєво зменшувало CD68-позитивне забарвлення сітківки.
2. Методом імунолотингу Iba-1 не був виявлений у тканинах сітківки інтактних щурів, але за умов ДР його експресія була на високому рівні. При лікуванні інсуліном виявлялися слідові концентрації Iba-1, а при застосуванні інсуліну з сорафенібом маркер не виявлявся.

Конфлікт інтересів. Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів при написанні даної статті.

Джерело фінансування. Робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324).

REFERENCES

1. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 20;19(6):1816. DOI: 10.3390/ijms19061816.
2. Yang S, Zhang J, Chen L. The cells involved in the pathological process of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother.* 2020b Dec;132:110818. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110818.
3. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 22;19(4):942. DOI: 10.3390/ijms19040942.
4. Abramoff MD, Fort PE, Han IC, Jayasundera KT, Sohn EH, Gardner TW. Approach for a Clinically Useful Comprehensive Classification of Vascular and Neural Aspects of Diabetic Retinal Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Jan 1;59(1):519-527. DOI: 10.1167/iov.17-21873.
5. Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Jan;255(1):1-6. DOI: 10.1007/s00417-016-3548-y.
6. Nian S, Lo ACY, Mi Y, Ren K, Yang D. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutic targets. *Eye Vis (Lond).* 2021 May 1;8(1):15. DOI: 10.1186/s40662-021-00239-1.
7. Simó R, Simó-Servat O, Bogdanov P, Hernández C. Neurovascular Unit: A New Target for Treating Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Pharmaceutics.* 2021 Aug 23;13(8):1320. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081320.
8. Grigsby JG, Cardona SM, Pouw CE, Muniz A, Mendiola AS, Tsing AT, Allen DM, Cardona AE. The role of microglia in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol.* 2014;2014:705783. DOI: 10.1155/2014/705783.
9. Li X, Yu ZW, Li HY, Yuan Y, Gao XY, Kuang HY. Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. *Vis Neurosci.* 2021b May 3;38:E006. DOI: 10.1017/S0952523821000031.
10. Chang KC, Shieh B, Petrash JM. Role of aldose reductase in diabetes-induced retinal microglia activation. *Chem Biol Interact.* 2019 Apr 1;302:46-52. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.01.020.
11. Hendrickx DAE, van Eden CG, Schuurman KG, Hamann J, Huitinga I. Staining of HLA-DR, Iba1 and CD68 in human microglia reveals partially overlapping expression depending on cellular morphology and pathology. *J Neuroimmunol.* 2017 Aug 15;309:12-22. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.007.
12. Tian Y, Jain S, Kelemen SE, Autieri MV. AIF-1 expression regulates endothelial cell activation, signal transduction, and vasculogenesis. *American Journal of Physiology. Cell*

- Physiology. 2009;296(2):C256-66. DOI:10.1152/ajpcell.00325.2008.
13. Chiu IM, Morimoto ET, Goodarzi H, Liao JT, O'Keeffe S, Phatnani HP, Muratet M, Carroll MC, Levy S, Tavazoie S, Myers RM, Maniatis T. A neurodegeneration-specific gene-expression signature of acutely isolated microglia from an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Cell Rep.* 2013 Jul 25;4(2):385-401. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.06.018.
14. Mohammad G, Kowluru RA. Diabetic retinopathy and signaling mechanism for activation of matrix metalloproteinase-9. *J Cell Physiol.* 2012 Mar;227(3):1052-61. DOI: 10.1002/jcp.22822.
15. Wu C, Xu K, Liu W, Liu A, Liang H, Li Q, Feng Z, Yang Y, Ding J, Zhang T, Liu Y, Liu X, Zuo Z. Protective Effect of Raf-1 Kinase Inhibitory Protein on Diabetic Retinal Neurodegeneration through P38-MAPK Pathway. *Curr Eye Res.* 2022 Jan;47(1):135-142. DOI: 10.1080/02713683.2021.1944644.
16. Yu YY, Liu QP, Li MT, An P, Chen YY, Luan X, Lv C, Zhang H. Hu-Zhang-Qing-Mai-Yin Inhibits Proliferation of Human Retinal Capillary Endothelial Cells Exposed to High Glucose. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 6;12:732655.
17. Kernt M, Liegl RG, Rueping J, Neubauer AS, Haritoglou C, Lackerbauer CA, Eibl KH, Ulbig MW, Kampik A. Sorafenib protects human optic nerve head astrocytes from light-induced overexpression of vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and placenta growth factor. *Growth Factors.* 2010 Jun;28(3):211-20. DOI: 10.3109/08977191003604505.
18. Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Weber A, Rehli M, Peuker A, Müller A, Kastenberger M, Brockhoff G, Andreesen R, Kreutz M. Expression of CD68 in non-myeloid cell types. *Scand J Immunol.* 2008 May;67(5):453-63. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2008.02091.x.
19. Hendrickx DAE, van Eden CG, Schuurman KG, Hamann J, Huitinga I. Staining of HLA-DR, Iba1 and CD68 in human microglia reveals partially overlapping expression depending on cellular morphology and pathology. *J Neuroimmunol.* 2017 Aug 15;309:12-22. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.007. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28601280.
20. Shi FJ, Xie H, Zhang CY, Qin HF, Zeng XW, Lou H, Zhang L, Xu GT, Zhang JF, Xu GX. Is Iba-1 protein expression a sensitive marker for microglia activation in experimental diabetic retinopathy? *Int J Ophthalmol.* 2021 Feb 18;14(2):200-208. DOI: 10.18240/ijo.2021.02.04.
21. Xia Y, Luo Q, Chen J, Huang C, Jahangir A, Pan T, Wei X, Liu W, Chen Z. Retinal Astrocytes and Microglia Activation in Diabetic Retinopathy Rhesus Monkey Models. *Curr Eye Res.* 2022 Feb;47(2):297-303. DOI: 10.1080/02713683.2021.1984535.
22. Liu Y, Chen J, Liang H, Cai Y, Li X, Yan L, Zhou L, Shan L, Wang H. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Jun 17;13(1):258. DOI: 10.1186/s13287-022-02927-8.
23. Guo Y, Guo C, Ha W, Ding Z. Carnosine improves diabetic retinopathy via the MAPK/ERK pathway. *Exp Ther Med.* 2019 Apr;17(4):2641-2647. DOI: 10.3892/etm.2019.7223.
24. Santonocito M, Zappulla C, Viola S, La Rosa LR, Solfato E, Abbate I, Tarallo V, Apicella I, Platania CBM, Maugeri G, D'Agata V, Bucolo C, De Falco S, Mazzone MG, Giuliano F. Assessment of a New Nanostructured Microemulsion System for Ocular Delivery of Sorafenib to Posterior Segment of the Eye. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 22;22(9):4404. DOI: 10.3390/ijms22094404.
25. Rahiminezhad Z, Tamaddon A, Dehshahri A, Borandeh S, Abolmaali SS, Najafi H, Azarpira N. PLGA-graphene quantum dot nanocomposites targeted against $\alpha v \beta 3$ integrin receptor for sorafenib delivery in angiogenesis. *Biomater Adv.* 2022 Jun;137:212851. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.212851.
26. Dave V, Sharma R, Gupta C, Sur S. Folic acid modified gold nanoparticle for targeted delivery of Sorafenib tosylate towards the treatment of diabetic retinopathy. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020 Oct;194:111151. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111151.

EXPRESSION OF IONIZED CALCIUM-BINDING ADAPTOR MOLECULE-1 (Iba-1) AND CD68 IN EXPERIMENTAL DIABETIC RETINOPATHY AND INFLUENCE OF ITS BLOCKADE OF CELLULAR PROTEIN KINASE

Usenko K.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

usenko1205@gmail.com

Background. In the development of diabetic retinopathy (DR), an important role belongs to the signaling pathways of cellular protein kinases, which implement the effects of external factors. Their blockade is a reasonable measure to prevent the development of DR, which, probably, can be implemented through inhibition of the pro-inflammatory role of retinal microglia.

Aim: to study the state of retinal microglia by the content of Iba-1 and CD68 expression in experimental DR and the effect of the use of the cellular protein kinase blocker Sorafenib.

Materials and methods. In male Wistar rats, DR was modeled by a single injection of streptozotocin (50 mg/kg; Sigma-Aldrich, Co, China). Rats were divided into 3 groups: control, with the introduction of Insulin (30 U; NovoNordiskA/S, Bagsvaerd, Denmark) and with the introduction of Insulin and Sorafenib (50 mg/kg; Cipla, India). Immunohistochemical study was performed using monoclonal antibodies against CD68 (Clone KP-1, Master Diagnostica, Spain). Determination of the content of Iba-1 in retinal tissue lysates was performed by immunoblotting (Invitrogen, USA).

Results. Seven days after streptozotocin administration, CD68-positive staining was observed around the vessels in the choroid plexus, along the course of the vessels along the inner surface of the retina, and near the vessels of the inner plexiform layer. The number of stained elements and the intensity of staining increased after 28 days, and after 3 months, a large population of single CD68-positive cells appeared in the inner layers of the retina. The use of Insulin with Sorafenib significantly reduced CD68-positive staining of the retina. Iba-1 was not detected in retinal tissues of intact rats by immunoblotting, but under DR conditions its expression was at a high level. Trace concentrations of Iba-1 were detected with insulin treatment, while the marker was not detected with Insulin and Sorafenib.

Conclusion. A decrease in the content of Iba-1 and expression of CD68 in the diabetic retina under the influence of Sorafenib was shown, which indicated the inhibition of early activation of microglia and resident monocytes during hyperglycemia.

Key words: diabetic retinopathy, microglia, Iba-1, CD68, Sorafenib.

РОЛЬ ВІТАМІНУ D У РЕГУЛЯЦІЇ ФЕРТИЛЬНОСТІ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поладич І.В. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>

Говсєєв Д.О. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

iren.poladich@gmail.com

Ціль: оцінка впливу дефіциту вітаміну D на фертильність самиць щурів, а також визначення ефективності його корекції шляхом введення вітаміну D3.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на 41 самці білого щура лінії Wistar. Тварин розподілили на три групи: I група (дефіцит вітаміну D, n=16), II група (самки з дефіцитом, які отримували вітамін D3, n=15) та контрольна група (n=10). Умови утримання відповідали стандартам біологічних досліджень. Для спричинення дефіциту тварини отримували спеціальну D-гіповітамінозну дієту. Визначення рівня 25(OH)D проводили у відділі вітамінів та коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна. Запліднення підтверджували шляхом мікроскопічного аналізу вагінальних мазків.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1, використовуючи критерій Шапіро-Вілка для перевірки нормальності розподілу та t-критерій Стюдента для порівняння груп. Значущість результатів визначали при $p < 0,05$.

Результати. Частота настання вагітності була найнижчою у I групі (56,3%), в II групі після введення вітаміну D3 цей показник зріс до 66,7%, тоді як у контрольній групі склав 90% ($p < 0,05$). Найвищий рівень зачаття у контрольній групі підтверджує важливість нормального рівня вітаміну D для підтримки репродуктивної функції. Корекція дефіциту підвищила показники фертильності, але не досягла рівня контрольної групи.

Висновок. Дефіцит вітаміну D значно знижує фертильність самиць щурів (56,3%), що може бути пов'язано з порушенням гормонального балансу та овуляції. Введення вітаміну D3 підвищує рівень зачаття до 66,7%, що свідчить про позитивний ефект корекції дефіциту. Рівень фертильності у групі з корекцією не досяг контрольних значень (90%), що вказує на необхідність комплексного підходу до нормалізації рівня вітаміну D.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, вітамін D3, вагітність, фертильність щурів, експериментальне дослідження.

Актуальність. Дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою, що вражає населення всього світу, зокрема вагітних жінок, які є особливо вразливим контингентом [1]. Дослідження показують, що рівень його дефіциту серед вагітних коливається від 26% до 98%, а понад 66% жінок у різних країнах мають недостатній рівень цього вітаміну [2]. Незважаючи на регіональні відмінності у показниках, нестача вітаміну D у вагітних негативно впливає як на ймовірність настання вагітності, так і на її перебіг, підвищуючи ризик ускладнень і перинатальних втрат [3, 4].

Вітамін D належить до групи стероїдних гормонів і представлений двома основними формами – ергокальциферолом (VD2) і холекальциферолом (VD3) [5]. Однак у своєму первісному вигляді вони не мають біологічної активності в людському організмі. Для їх активації необхідні два етапи гідроксилювання: спочатку під дією VD-25-гідроксилази утворюється 25-гідроксивітамін D (кальцидіол, 25OHD), а потім 25OHD-1- α -гідроксилаза каталізує перетворення в активну форму — 1,25(OH)₂D (кальцитріол). Саме кальцитріол є ключовою сполукою, що забезпечує фізіоло-

гічний ефект вітаміну D, зокрема підвищення абсорбції кальцію в кишечнику, стимуляцію кісткової резорбції та зниження втрат кальцію і фосфатів через нирки.

Хоча саме $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ виконує основні біологічні функції, рівень 25OH D вважається найкращим маркером статусу вітаміну D в організмі, оскільки він більш стабільний і має довший період напіврозпаду. Основним джерелом цього вітаміну для людини є синтез у шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання B, тоді як надходження з їжею відіграє другорядну роль. Близько 85–90% вітаміну D у крові транспортується у зв'язаній формі з VD-зв'язуючим білком (DBP), ще 10–15% приєднується до альбуміну, а лише 1% залишається у вільному стані [6].

Вітамін D традиційно відомий своєю роллю у підтримці гомеостазу кальцію та фосфору, а також у забезпеченні здоров'я кісткової системи. Проте останні десятиліття свідчать про значне розширення уявлень щодо його біологічної функції. Все більше даних підтверджують, що вітамін D виконує важливу роль у регуляції імунної, серцево-судинної та репродуктивної систем [7].

Зокрема, рецептори до вітаміну D (VDR) знайдені у тканинах яєчників, матки, плаценти та сперматозоїдів, що вказує на його потенційний вплив на фертильність. Вітамін D бере участь у регуляції експресії генів, пов'язаних із синтезом статевих гормонів, розвитком фолікулів та процесом імплантації ембріона. Його дефіцит може спричинити серйозні порушення репродуктивної функції, знижуючи шанси на успішне зачаття та вагітність.

Епідеміологічні дослідження показують, що низький рівень вітаміну D у жінок корелює зі зниженими показниками фертильності. Дефіцит цього вітаміну пов'язують із:

- Порушеннями менструального циклу, зокрема із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [8].
- Зниженим рівнем прогестерону, що є ключовим гормоном у підготовці ендометрію до імплантації ембріона [9].
- Порушеннями овуляції, що ускладнює можливість зачаття.

- Підвищеним ризиком ускладнень вагітності, включаючи преєклампсію, гестаційний діабет та передчасні пологи [10, 11].

Попри значний прогрес у вивченні ролі вітаміну D у людському організмі, дослідження його впливу на репродуктивну систему тварин залишаються недостатніми [12]. Самки щурів є зручною біологічною моделлю для вивчення механізмів фертильності, оскільки їхня репродуктивна система має певні подібності до жіночої.

Ціль: оцінка впливу дефіциту вітаміну D на фертильність самок щурів, а також визначення ефективності корекції цього стану шляхом введення вітаміну D3 для покращення показників зачаття.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення дослідження використовували самок білих щурів лінії Wistar, вирощених у віварії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Умови утримання відповідали стандартам біологічних досліджень: температура $+24^{\circ}\text{C}$, вологість $55\pm 10\%$, світловий режим 12-годинний (день-ніч). Тварини мали необмежений доступ до корму та води.

У віці трьох тижнів щурів перевезли до віварії Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, де вони проходили семиденну акліматизацію за відповідних умов. Усі особини утримувалися в пластикових клітках із вільним доступом до води та корму. Дослідження відповідало міжнародним та національним етичним стандартам, зокрема «Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в наукових цілях» (Страсбург, 1986), етичним принципам експериментів на тваринах (Україна, 2001) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Етика всіх експериментальних процедур із тваринами була затверджена Комісією з біологічної безпеки та біоетики Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (протокол № 5 від 25 вересня 2024).

Усього в дослідженні взяли участь 41 самка щурів, яких розподілили на три групи: I група з дефіцитом вітаміну D ($n = 16$) – тварини,

що мали знижений рівень вітаміну D. II група з корекцією дефіциту вітаміну D ($n = 15$) – самки з дефіцитом, які отримували вітамін D3. Контрольна група ($n = 10$) – тварини з оптимальним рівнем вітаміну D.

Щоб спричинити дефіцит вітаміну D, тварини першої та другої груп отримували спеціальну D-гіповітамінозну дієту згідно з ГОСТом 11222-65 протягом 60 діб. Визначення рівня 25(OH)D проводили у відділі вітамінів та коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна, а значення нижче 20 нмоль/л вважали показником дефіциту, рівень 20-30 нмоль/л – недостатність вітаміну D, а показник вище 30 нмоль/л – оптимальний рівень.

Для оцінки фертильності всіх самок спарювали з самцями відповідної маси тіла. У кожну клітку підсаджували одного самця разом із 2–3 самками. Факт запліднення підтверджували шляхом мікроскопічного аналізу вагінальних мазків для виявлення сперматозоїдів, що свідчило про початок вагітності (1-й гестаційний день, GD 1). Аналіз проводили щоранку з 9:00 до 10:00 за допомогою мікроскопа «Біолам».

Корекцію вітаміну D проводили за 30 діб до запліднення шляхом перорального введення олійного розчину вітаміну D3 (cholecalciferol; «Sigma», США) у дозі 400 МО/кг маси тіла тварини.

Статистичний аналіз даних проводили з використанням програмного забезпечення

MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Вілکا. Порівняння клінічних характеристик між групами здійснювали за допомогою t-критерію Стюдента для змінних із нормальним розподілом та критерію Фішера для категоріальних змінних. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження було отримано наступні результати, представлені у таблиці.

Загальна кількість запліднених самок за кожну групу на кінець дослідження була наступною: у I групі з дефіцитом вітаміну D зафіксовано 56,3% зачаттів (9 з 16 самок). У II групі з дефіцитом та корекцією вітаміном D3 зафіксовано 66,7% зачаттів (10 з 15 самок). У контрольній групі зафіксовано 90% зачаттів (9 з 10 самок).

Спостерігається значуща різниця між групами: Контрольна група (90%) та група з дефіцитом (56,3%): $p < 0,05$. Група з дефіцитом (56,3%) та група з корекцією D3 (66,7%): $p < 0,05$. У контрольній групі 50% зачаттів відбулося на 3-й день, що вказує на нормальний цикл та репродуктивну активність. У групі з дефіцитом більшість запліднень відбулися на 3-й день (31,3%), але загальна частка вагітних була

Таблиця 1

Частота настання вагітності у досліджуваних групах, (абс., %)

День спостереження	I група (дефіцит вітаміну D) $n=16$	II група (дефіцит + D3) $n=15$	Контрольна група $n=10$
1-й день	3 (18,8%)	1 (6,7%)*	2 (20%)
2-й день	1 (6,3%)*	3 (20%)	2 (20%)
3-й день	5 (31,3%)	4 (26,7%)	5 (50%)*
4-й день	–	2 (13,3%)*	–
Загалом	9 (56,3%)	10 (66,7%)	9 (90%)*

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні з II групою та контрольною групою; ** – $p < 0,05$ при порівнянні з I та II групою, *** – $p < 0,05$ при порівнянні з I та контрольною групою.

нижчою. У групі з корекцією вітаміном D3 спостерігався рівномірніший розподіл зачаття

Ці дані свідчать про те, що дефіцит вітаміну D знижує шанси на зачаття у щурів, а корекція цього дефіциту через введення вітаміну D3 покращує результати, хоча й не досягає рівня контролю.

Результати дослідження підтверджують важливу роль вітаміну D у репродуктивному здоров'ї самок щурів. У самок із дефіцитом вітаміну D спостерігалось значне зниження рівня зачаття (56,3%), що може бути пов'язано з порушенням фізіологічних процесів в організмі, таких як регуляція гормонів, які безпосередньо впливають на овуляцію та здатність до запліднення. Дефіцит вітаміну D може призводити до порушень в структурі та функціонуванні репродуктивних органів, знижуючи ефективність процесу запліднення [13].

Натомість введення вітаміну D3 у групі з дефіцитом цього вітаміну підвищило показники зачаття до 66,7%, що підтверджує, що корекція дефіциту вітаміну D може мати позитивний вплив на фертильність. Однак навіть при корекції, рівень зачаття не досяг рівня контрольної групи, де самки мали нормальний рівень вітаміну D (90%). Це може свідчити про те, що для досягнення оптимальних результатів необхідно не лише коригувати дефіцит вітаміну D, але й враховувати інші чинники, що можуть впливати на фертильність [14].

Важливо зазначити, що різниця у показниках між групою з дефіцитом та групою з корекцією вітаміном D3 є статистично значущою, і це підтверджує ефективність втручання в порівнянні з природним дефіцитом. Тим не менше, значення 90% зачаття у контрольній групі підкреслює важливість підтримання нормального рівня вітаміну D для забезпечення оптимальної фертильності.

ВИСНОВКИ

1. Дефіцит вітаміну D знижує рівень зачаття у самок щурів до 56,3% (9 з 16 самок), що на 33,7% менше порівняно з контрольною групою (90%). Це свідчить про негативний вплив дефіциту вітаміну D на репродук-

тивну функцію, ймовірно через порушення гормонального балансу та фізіологічних процесів овуляції.

2. Введення вітаміну D3 підвищує рівень зачаття до 66,7% (10 з 15 самок), що на 10,4% вище, ніж у групі з дефіцитом. Корекція дозволяє частково компенсувати наслідки дефіциту, але рівень зачаття залишається на 23,3% нижчим, ніж у контрольній групі (90%).
3. Дефіцит вітаміну D значно знижує фертильність самок щурів, що може бути пов'язано з порушенням репродуктивних процесів в організмі. Корекція цього дефіциту за допомогою вітаміну D3 показала позитивний ефект, але не досягла рівня контрольної групи з нормальним рівнем вітаміну D. Це свідчить про важливість нормалізації рівня вітаміну D для оптимальної фертильності. Проте для досягнення повної ефективності корекції необхідно враховувати додаткові фактори, що можуть впливати на репродуктивну функцію.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження, проведене на тваринній моделі, може мати важливі практичні наслідки для репродуктивної медицини. Отримані дані можуть бути використані для:

- Оцінки потенційної ролі вітаміну D у лікуванні жіночого безпліддя.
- Розробки дієтичних рекомендацій для жінок, які планують вагітність.
- Подальших досліджень у сфері ендокринної репродуктології та впливу нутрієнтів на фертильність.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, et al. Vitamin D screening. J Endocrinol Invest. 2020 Aug;43(8):1047-1051. DOI: 10.1007/s40618-

- 020-01220-w.
2. Palacios C, Kostiuk LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jul 30;7(7):CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.
3. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens)*. 2017 Jan;16(1):5-21. DOI: 10.14310/horm.2002.1715.
4. Wang H, Zhang F, Li B, Fu M, Shan X, Ma Y. Three-stage pattern of rapid increase, plateau, and subsequent decline in vitamin D concentration during pregnancy among Chinese women: a large-scale survey. *Front Nutr*. 2023;10:1238389. DOI: 10.3389/fnut.2023.1238389.
5. Keane KN, Cruzat VF, Calton EK, Hart PH, Soares MJ, Newsholme P, et al. Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology. *Reproduction*. 2017;153(1). DOI: 10.1530/REP-16-0386.
6. Wu J, Shao B, Xin X, Luo W, Mo M, Jiang W, et al. Association of vitamin D pathway gene polymorphisms with vitamin D level during pregnancy was modified by season and vitamin D supplement. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3650-60. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.029.
7. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:2739. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02739.
8. Sziva RE, Kollarics R, Pál É, Bányai B, et al. Increased Oxidative and Nitrative Stress and Decreased Sex Steroid Relaxation in a Vitamin D-Deficient Hyperandrogenic Rodent Model-And a Validation of the Polycystic Ovary Syndrome Model. *Nutrients*. 2025 Jan 7;17(2):201. DOI: 10.3390/nu17020201.
9. Luo R, Wang J, Yang Y, Xu C, Yang M, Zhu D, et al. The role of serum vitamin D in patients with normal ovarian reserve undergoing the first IVF/ICSI cycle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1249445. DOI: 10.3389/fendo.2023.1249445.
10. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health*. 2024;21(1):61. DOI: 10.1186/s12978-024-01797-y.
11. Symczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(18):6644. DOI: 10.3390/ijms21186644.
12. Merino O, Sánchez R, Gregorio MB, Sampaio F, Risopatrón J. Effect of high-fat and vitamin D deficient diet on rat sperm quality and fertility. *Theriogenology*. 2019 Feb;125:6-11. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.09.030.
13. Jiao X, Wang L, Wei Z, Liu B, Liu X, Yu X. Vitamin D deficiency during pregnancy affects the function of Th1/Th2 cells and methylation of IFN- γ gene in offspring rats. *Immunol Lett*. 2019 Aug;212:98-105. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.06.012.
14. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Jul;201:105669. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105669.

THE ROLE OF VITAMIN D IN FERTILITY REGULATION: EXPERIMENTAL STUDY

Poladych I.V., Govsieiev D.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

iren.poladich@gmail.com

Aim: to assess the impact of vitamin D deficiency on the fertility of female rats and evaluate the effectiveness of its correction through vitamin D3 supplementation.

Materials and methods. The study was conducted on 41 female Wistar albino rats. The animals were divided into three groups: Group I (vitamin D deficiency, n=16), Group II (deficiency + D3, n=15), and the control group (n=10). The housing conditions complied with biological research standards. To induce deficiency, the animals were fed a special D-hypovitaminosis diet. The determination of 25(OH)D levels was carried out at the Department of Vitamins and Coenzymes of the Palladin Institute of Biochemistry. Pregnancy was confirmed by microscopic analysis of vaginal smears. Statistical analysis was performed using MedStat v.5.2 and EZR v.3.4.1 software. The Shapiro-Wilk test was used to check normal distribution, and Student's t-test was applied to compare groups. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The pregnancy rate was lowest in Group I (56,3%), while in Group II, after vitamin D3 supplementation, it increased to 66,7%, compared to 90% in the control group ($p < 0.05$). The highest conception rate in the control group confirms the importance of maintaining adequate vitamin D levels for reproductive function. Although correcting the deficiency improved fertility indicators, it did not reach the levels observed in the control group.

Conclusion. Vitamin D deficiency significantly reduces the fertility of female rats (56,3%), which may be associated with hormonal imbalance and ovulatory dysfunction. Vitamin D3 supplementation increases the conception rate to 66,7%, demonstrating a positive effect of deficiency correction. The fertility rate in the corrected group did not reach control values (90%), indicating the need for a comprehensive approach to normalizing vitamin D levels.

Key words: vitamin D deficiency, vitamin D3, pregnancy, rat fertility, experimental study.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ

Марушко Ю. В. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Чміль А. І. <https://orcid.org/0000-0002-5407-254X>

Національний медичний університет імені О.О Богомольця Київ, Україна

iurii.marushko@gmail.com

Ціль: вивчити поширеність харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків в різних вікових групах дітей та оцінити частоту виявлення окремих клінічних проявів харчової алергії у обстежених пацієнтів.

Матеріали та методи. Обстежено 318 дітей у віці з одного до 18 років із проявами харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків. Діагноз харчової алергії та інших алергічних станів встановлювався згідно критеріїв ЕААСІ. Сенсibilізація до алергенів риби, ракоподібних та молюсків встановлювалась при виявленні рівнів специфічних IgE до екстрактів чи молекул алергенів, представлених в тестовій системі ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія) вище 0,3 kUA/L.

Результати. Серед обстежених дітей найчастіше ($p < 0,05$) зустрічалася алергія до риби – у 182 (57,2%) пацієнтів, дещо рідше до ракоподібних та молюсків – у 103 (32,2%); поєднана сенсibilізація до риби, ракоподібних та молюсків зустрічалась тільки у 33 (10,4%) дітей. Найбільш поширеними симптомами алергії до риби, ракоподібних та молюсків була нудота у 82,1-100% дітей та блювота у 42,3-100% пацієнтів. У дітей з харчовою алергією на рибу частіше спостерігалась кропив'янка та ангіонабряк - у 33,3-90,7% пацієнтів, рідше у дітей з алергією до ракоподібних та молюсків – у 18,8-36,4% пацієнтів. Анафілаксія частіше виявлялась у пацієнтів із поєднаною сенсibilізацією до морепродуктів – у 21,2 % випадків, в порівнянні з алергією до риби (8,8%) або до ракоподібних та молюсків (2,9%).

Висновок. Аналіз літературних даних та власних досліджень свідчить про певні вікові та регіональні особливості клінічного перебігу алергії при сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків. Враховуючи можливий розвиток сенсibilізації до морепродуктів у дітей з перших років життя, варто продовжити дослідження подальшого клінічного перебігу харчової алергії та особливостей встановлення імунологічної реактивності, що необхідно для розробки оптимальних лікувально-профілактичних заходів та рекомендацій для таких пацієнтів.

Ключові слова: алергія, морепродукти, клініка, анафілаксія, диспепсія, кропив'янка, діти.

Актуальність. Харчова алергія (ХА) до риби, ракоподібних і молюсків є серйозною проблемою системи охорони здоров'я, що сто-сується як дітей, так і дорослих у всьому світі. За оцінками, поширеність ХА до морепродуктів коливається від 0,5% до 2,5% серед населення розвинених країн, а в деяких регіонах, таких як прибережні країни Азії, цей показник може відрізнятись [1]. Інші автори [2,3] зазначають вищі цифри, та вказують, що в педіатричній популяції поширеність ХА сягає 7%, і

в багатьох випадках вона зберігається у дорослому віці з небезпечними для життя ознаками та симптомами. Така невизначеність та недостатня кількість клінічних спостережень щодо поширеності та вікових особливостей перебігу ХА до риби, ракоподібних та молюсків у світі та, особливо в Україні, обумовлює актуальність даної роботи

Актуальність цієї проблеми пояснюється не тільки високою поширеністю харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків, а й тяж-

кістю можливих реакцій, що можуть включати анафілаксію та інші загрозливі для життя симптоми [4]. Більшість досліджень акцентують увагу на загрозливих для життя станах, інформація щодо поширеності менш загрозливих симптомів, таких як оральний алергічний синдром, локальні шкірні прояви або шлунково-кишкові розлади є обмеженою, хоч як зазначають окремі автори [5], дані симптоми домінують при сенсibiлізації до окремих алергенних білків.

На сьогодні [6] існує значна кількість інформації щодо первинної (раннє введення), вторинної (зупинка розвитку сенсibiлізації) та третинної (зниженні ризику анафілаксії) профілактики харчової алергії до окремих харчових алергенів, а саме молока, яєць, арахісу тощо. Проте, питання профілактики харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків ще активно вивчається. Тому визначення клінічних проявів ХА до риби, ракоподібних та молюсків, її важкості та вікових особливостей є актуальними, що буде сприяти розробці уніфікованих рекомендацій, щодо лікувально-профілактичних заходів у цих пацієнтів.

Ціль: Дослідити поширеність харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків в різних вікових групах дітей та оцінити частоту виявлення окремих клінічних проявів харчової алергії у обстежених пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 3513 дітей з обтяженим алергологічним анамнезом (наявність клінічних проявів алергічних реакцій в анамнезі), що проходили лікування на клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти. Серед обстежених пацієнтів сенсibiлізацію до морепродуктів виявлено у 529 (15,1%) випадках, з них клінічно підтверджену харчову алергію до риби, ракоподібних та молюсків було встановлено в 318 (9,1%) дітей у віці з одного до 18 років. Діагноз харчової алергії та інших алергічних станів встановлювався згідно критеріїв ЕААСІ [7]. Критерієм включення в обстеження були діти з підвищеним рівнем sIgE до риби, ракоподібних та молюсків та наявність клінічних проявів харчової алергії при споживанні відповідних продуктів.

люсків та наявність клінічних проявів харчової алергії при споживанні відповідних продуктів.

Всі діти були обстежені за допомогою молекулярного компонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Дослідження пацієнтів проводилось на базі медичного алергоцентру VITAE, Комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1» та на клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця.

Сенсibiлізація до алергенів риби, ракоподібних та молюсків встановлювалась при виявленні рівнів специфічних IgE до екстрактів чи молекул алергенів, представлених в тестовій системі ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія) вище 0,3 kUA/L. Харчова алергія на рибу встановлювалась при наявності клінічних проявів до одного з наступних продуктів – лосося, скумбрії, оселедця, карпа, тунця, тріски та морської лисиці. Харчова алергія до ракоподібних та молюсків встановлювалась при наявності клінічних проявів до кальмара, лобстера, устриці, мідії, молюска, краба, гребінця, креветки, тигрової креветки та північної креветки. Всі перераховані джерела входили в раціон харчування обстежених дітей.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень була отримана поінформована згода пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Всі обстежені діти були розподілені на 4 вікові групи: 1-3 роки; 4-6 років; 7-12 років; 13-18 років. Прояви харчової алергії включали: нудоту, блювання, орально-алергічного синдрому (ОАС), діареї, серцебиття, кропив'янки, утрудненого дихання, анафілаксії. Проведена оцінка частоти виявлення окремих клінічних проявів у дітей з ХА на рибу, ракоподібні та молюски.

Для аналізу даних використовувався ряд статистичних методів дослідження: для перевірки на нормальність розподілу отриманих

даних було використано критерій Шапіро-Уїлка; множинні порівняння груп проводились за допомогою розрахунку критерію χ^2 та визначенню двосторонньої критичної області. Аналіз даних виконано у статистичних пакетах MedStat v 5.2., IBM SPSS Statistics Base v.22, EZR v1.35 (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan 2017).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було обстежено 3513 дітей з обтяженим алергологічним анамнезом. Сенсibilізацію до морепродуктів було виявлено у 529 (15,1%) випадках, з них клінічно підтверджену харчову алергію до риби, ракоподібних та молюсків було встановлено в 318 (9,1%) дітей у віці з одного до 18 років.

Серед 318 обстежених дітей з ХА до морепродуктів найчастіше ($p<0,05$) зустрічалася алергія до риби – у 182 (57,2%) пацієнтів, дещо рідше до ракоподібних та молюсків – у 103 (32,2%); поєднана сенсibilізація до риби, ракоподібних та молюсків зустрічалась тільки у 33 (10,4%) дітей. Отримані нами дані подібні до статистики з країн Європи, де поширеність алергії на рибу також переважає над алергією до ракоподібних та молюсків і становить 1,4% та 0,4% серед дітей усіх вікових груп відповід-

но [8]. Однак у США алергія до молюсків та ракоподібних є поширенішою (1,2%) порівняно з алергією на рибу (0,5%) серед дітей [4].

Частота сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей з клінічними проявами харчової алергії з урахуванням віку наведена в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, серед обстежених дітей усіх вікових груп найбільш поширеною є алергія до риби – від 49,1 до 81,5% обстежених, рідше зустрічається харчова алергія до ракоподібних та молюсків від 11,1 до 42,1% дітей, найменш поширеною є поєднана сенсibilізація, яка виявляється від 7,4 до 14% дітей в різних вікових групах.

У обстежених дітей 1-3 років статистично достовірно ($p<0,05$) найбільш поширеною є алергія до риби у 22 (81,5%) обстежених, що ймовірно пов'язано з введенням даного продукту в раціон харчування в цій віковій групі, та рідшим споживанням ракоподібних та молюсків. Сенсibilізація до алергенів ракоподібних та молюсків має тенденцію до зростання з віком у обстежених дітей, тоді як сенсibilізація до алергенів риби після формування в ранньому має тенденцію до зниження, що може бути обумовлено обізнаністю пацієнтів щодо своєї алергії та меншою кількістю звернень до лікарів алергологів.

Таблиця 1

Частота сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків у дітей різних вікових груп з харчовою алергією

Вік (роки)	Кількість дітей		Кількість дітей із сенсibilізацією до риби		Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків		Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних, молюсків та риби	
1-3	27 ^{b,c,d}	a	22 ^{2,3}	81,5%	3 ¹	11,1%	2 ¹	7,4%
4-6	100 ^a	b	54	54,0%	32	32,0%	14	14,0%
7-12	134 ^{a,d}	c	78	58,2%	44	32,8%	12	9,0%
13-18	57 ^{a,c}	d	28 ³	49,1%	24 ³	42,1%	5 ^{1,2}	8,8%

Примітка: a,b,c,d,1,2,3,4 -статистично достовірні ($p<0,05$) відмінності у відповідних групах спостереження.

Графічні дані зміни поширеності сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків у різних вікових групах наведені на рисунку 1.

Як видно, з даних представлених на рисунку 1, у дітей з віком зникають достовірні відмінності у частоті виявлення сенсibilізації між рибою та ракоподібними і молюсками. У групі дітей 13-18 років частота виявлення алергічних проявів до риби та до ракоподібних і молюсків статистично не відрізнялась, на відміну від дітей інших вікових груп де переважала алергія до риби. Відповідно до даних літератури та власних спостережень [9,10,11], подібні зміни в першу чергу пов'язані з розширенням спектру харчування дітей.

Звертає на себе увагу, що на поширеність харчової алергії до ракоподібних може впливати сенсibilізація до пилових кліщів, що обумовлюють перехресні реакції завдяки тропоміозинам [12], на що вказують дослідження в цьому напрямку [13]. Наші дані вказують на ріст поширеності сенсibilізації до пилових кліщів з віком [14], що також, завдяки перехресним реакціям, може впливати на рівень сенсibilізації до ракоподібних.

Нами проведено визначення ключових симптомів харчової алергії у обстежених дітей з визначенням особливостей, що залежали від віку та джерел сенсibilізації.

Частота виявлення окремих симптомів харчової алергії до риби серед обстежених дітей наведена в таблиці 2.

Як видно з даних таблиці 2, серед дітей з харчовою алергією до риби відмічались певні вікові особливості в клінічних проявах алергії. В усіх вікових групах найбільш поширеним симптомом алергії була нудота у 82,1-96,4% дітей. Звертає на себе увагу, що блювання частіше виникало у дітей 1-3 та 4-6 років – у 90,7-90,9% обстежених, тоді як у дітей 7-12 та 13-18 років цей показник був достовірно нижче ($p < 0,05$) та спостерігався у 42,3-53,6% пацієнтів. Диспептичні явища статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше розвивались у дітей 1-3 років на відміну від пацієнтів 4-6, 7-12 та 13-18 років. Серед обстежених дітей утруднене дихання відмічалося статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше серед пацієнтів 4-6 років – у 85,2% пацієнтів, тоді як серед дітей 1-3, 7-12 та 13-18 років цей показник становив 32-1,59,1%.

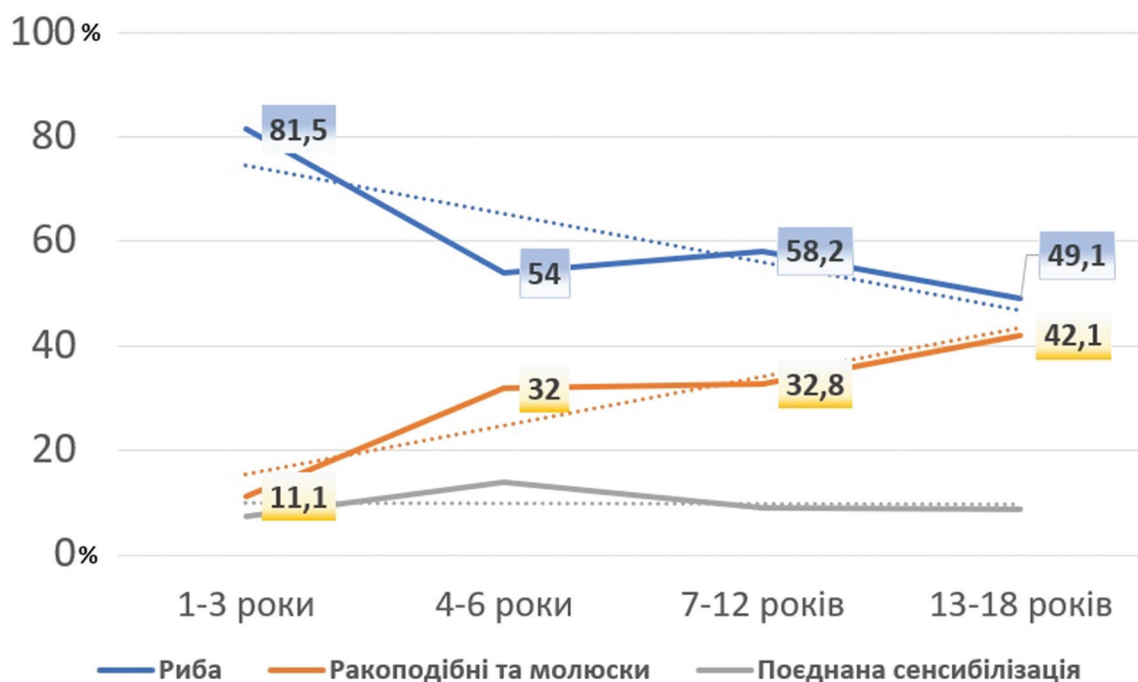


Рис. 1. Частота виявлення сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків з урахуванням віку дітей

Таблиця 2

Частота виявлення окремих симптомів у дітей з харчовою алергією та сенсibilізацією до риби

Клінічні прояви		Вік дітей з проявами алергії в роках							
		1-3 n=22		4-6 n=54		7-12 n=78		13-18 n=28	
Риба									
		Абс	(%)	Абс	(%)	Абс	(%)	Абс	(%)
Нудота	a	20 ^{e,i}	90,9	48 ^{e,i}	88,9	64 ^{b,e,i}	82,1	27 ^{b,e,i}	96,4
Блювота	b	20 ^{3,4,e,i}	90,9	49 ^{3,4,e,i}	90,7	33 ^{1,2,a,e,i}	42,3	15 ^{1,2,a,e,i}	53,6
ОАС	c	12	54,5	24	44,4	24	30,8	9	32,1
Диспептичні явища	d	16 ^{2,3,4,e,i}	72,7	12 ^{1,i}	22,2	32 ^{1,i}	41,0	14 ^{1,i}	50,0
Серцебиття	e	5 ^{a,b,d,f}	22,7	5 ^{a,b,d,f}	9,3	16 ^{a,b,d,f}	20,5	8 ^{a,b,d,f}	28,6
Кропив`янка та ангіонабряк	f	19 ^{3,e,i}	86,4	49 ^{3,e,i}	90,7	26 ^{1,2,e,i}	33,3	1 ^{e,i}	64,3
Утруднене дихання	h	13 ²	59,1	46 ^{1,3,4}	85,2	25 ²	32,1	16 ²	57,1
Анафілаксія	i	5 ^{a,b,d,f}	22,7	8 ^{a,b,d,f}	14,8	2 ^{a,b,d,f}	2,6	1 ^{a,b,d,f}	3,6

Примітка: a,b,c,d,e,f,h,i,1,2,3,4 – статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності у відповідних групах спостереження.

Звертає на себе увагу частота анафілаксії серед обстежених дітей з алергією на рибу, яка в різних вікових групах пацієнтів зустрічалася від 3,6 до 22,7% випадків.

Частота виявлення окремих симптомів харчової алергії до ракоподібних та молюсків серед обстежених дітей наведена в таблиці 3.

Як видно з даних таблиці 3, серед обстежених дітей з харчовою алергією до ракоподібних та молюсків найбільш поширеними були прояви нудоти, блювання та диспептичних явищ. Статистично достовірно ($p < 0,05$) серед дітей 1-3 та 13-18 років переважали диспептичні явища в порівнянні з дітьми 4-6 та 7-12 років. Між іншими симптомами статистично достовірних відмінностей в різних вікових групах виявлено не було.

В нашому дослідженні зареєстрована низька кількість дітей з харчовою поєднаною алергією до риби, ракоподібних та молюсків у всіх вікових груп в порівнянні з ізольованою сенсibilізацією. Це не дає можливість провести статистичні порівняння за віком. Однак звертає на себе увагу, що найбільш поширеними про-

явами харчової алергії у цій групі були нудота та блювання. Також серед дітей з поєднаною алергією анафілаксія мала тенденцію до частішого виявлення (у 7 із 33 дітей – 21,2 %) в порівнянні з алергією до риби (у 16 із 182 дітей – 8,8%) та ракоподібними і молюсками (у 3 із 103 дітей – 2,9%).

Відповідно до дослідження проведеного в Сингапурі [15] у дітей алергія на рибу найчастіше проявлялась у вигляді кропив'янки (97,2%), однак варто зазначити, що автори не проводили віковий розподіл пацієнтів. У нашому дослідженні, серед дітей з алергією до риби частота виявлення кропив'янки варіюється в залежності від віку та становила від 90,7 до 33,3% випадків. Як зазначають автори [15], анафілаксія серед обстежених ними дітей була виявлена у 6,5% випадків, тоді як у нашому дослідженні частота становила від 2,6 до 22,7% випадків в залежності від віку пацієнтів. У країнах Європи за даними Carvalho et al. [16] серед пацієнтів з алергією на рибу симптоми часто включали кропив'янку (72%), шлунково-кишкові прояви (35%) та анафілаксію (42%).

Таблиця 3

Частота виявлення окремих симптомів у дітей з харчовою алергією та сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків

Клінічні прояви		Вік дітей з проявами алергії в роках							
		1-3, n=3		4-6, n=32		7-12, n=44		13-18, n=24	
Ракоподібні, молюски									
Нудота	a	3	100,0	14	43,8	35	79,5	20	83,3
Блювота	b	3	100,0	14	43,8	30	68,2	15	62,5
ОАС	c	1	33,3	14	43,8	18	40,9	8	33,3
Диспептичні явища	d	2 ^{2,3}	66,7	8 ^{1,4}	25,0	19 ^{1,4}	43,2	22 ^{2,3}	91,7
Серцебиття	e	1	33,3	11	34,4	8	18,2	7	29,2
Кропив`янка та ангіонабряк	f		0,0	6	18,8	16	36,4		0,0
Утруднене дихання	h	–	0,0	4	12,5	8	18,2		0,0
Анафілаксія	i	1	33,3	2	6,3	–	0,0		0,0

Примітка: a,b,c,d,e,f,h,i – статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності у відповідних групах спостереження.

За даними Azofra et al. [17], у дослідженні в Іспанії було встановлено, що 69% пацієнтів з алергією на молюсків та ракоподібних мали системні реакції (кропив'янку, ангіонабряк, бронхоспазм, анафілаксія та шлунково-кишкові розлади), 22% — синдром оральної алергії. У нашій роботі серед дітей із сенсibilізацією до алергенів ракоподібних та молюсків системні реакції відмічались в середньому у 54,9% пацієнтів, а оральний алергічний синдром у 37,5% дітей всіх вікових груп.

Автори дослідження проведеного в Сингапурі [15] зазначали, що пацієнти з алергією на рибу розвивають природню толерантність у 25,8% випадків протягом 5 років. В нашому дослідженні не ми не ставили завдання вивчення даного питання, однак звертає на себе увагу тенденція на зменшення кількості пацієнтів із алергією на рибу з віком.

Отже аналіз літературних даних та власних досліджень свідчить про певні вікові та регіональні особливості клінічного перебігу алергії при сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків. Враховуючи наявність сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків у дітей з перших років життя, не-

обхідно дослідження подальшого клінічного перебігу харчової алергії та особливостей встановлення імунологічної реактивності, що необхідно для розробки оптимальних заходів та рекомендацій для таких пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Серед обстежених дітей найчастіше ($p < 0,05$) зустрічалася алергія до риби - у 182 (57,2%) пацієнтів, дещо рідше до ракоподібних та молюсків – у 103 (32,2%); поєднана сенсibilізація до риби, ракоподібних та молюсків зустрічалась тільки у 33 (10,4%) дітей.
2. Найбільш поширеними симптомами алергії до риби, ракоподібних та молюсків були нудота у 82,1-100% дітей та блювота у 42,3-100% пацієнтів. У дітей з харчовою алергією на рибу частіше спостерігалась кропив'янка та ангіонабряк – у 33,3-90,7% пацієнтів, у дітей з алергією до ракоподібних та молюсків кропив'янка та ангіонабряк відмічені у 18,8-36,4% пацієнтів.
3. Анафілаксія частіше виявлялась у пацієнтів із поєднаною сенсibilізацією до морепродуктів – у 21,2 % випадків, в порівнянні з

алергією до риби (8,8%) або до ракоподібних та молюсків (2,9%).

Автори заперечують конфлікт інтересів.

REFERENCES

1. Khora S. Seafood-Associated Shellfish Allergy: A Comprehensive Review. *Immunol Invest.* 2016;45:504-30. DOI: 10.1080/08820139.2016.1180301.
2. Buyuktiryaki B, Masini M, Mori F, Barni S, Liccioli G, Sarti L, et al. IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *Medicina (Kaunas).* 2021 Jan 18;57(1):76. DOI: 10.3390/medicina57010076.
3. Mastrorilli C, Arasi S, Barni S, Caimmi D, Chiera F, Comberiati P, et al. IgE-Mediated and Non-IgE-Mediated Fish Allergy in Pediatric Age: A Holistic Approach—A Consensus by Diagnostic Commission of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Medicina (Kaunas).* 2023 Sep 12;59(9):1651. DOI: 10.3390/medicina59091651.
4. Wang H, Warren C, Gupta R, Davis C. Prevalence and Characteristics of Shellfish Allergy in the Pediatric Population of the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):123-34. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.12.027.
5. Mederos-Luis E, Poza-Guedes P, Pineda F, Sánchez-Machín I, González-Pérez R. Gastropod Allergy: A Comprehensive Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46:5950-64. DOI: 10.3390/cimb46060355.
6. Cronin C, Salzberg N, Woon Y, Wurttele J. Primary, Secondary and Tertiary Prevention of Food Allergy: Current Practices and Future Directions. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2023;52(2):32-44. DOI: 10.15586/aei.v52i2.1023.
7. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI Guidelines on the Diagnosis of IgE-Mediated Food Allergy. *Allergy.* 2023 Dec;78(12):3057-76. DOI: 10.1111/all.15902.
8. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of Food Allergy in Europe: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Allergy.* 2023 Feb;78(2):351-68. DOI: 10.1111/all.15560.
9. Lee H, Tang M, Bakhtiar M, Yazdir Z, Johar A. Sensitization to Local Seafood Allergens in Adult Patients with Atopic Dermatitis in Malaysia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;182:153-7. DOI: 10.1159/000510314.
10. Marushko YuV, Moskovenko OD, Chmil AI, Halushko BL. Profile of Sensitization to Fish and Seafood Allergens in Children with Allergic Conditions in Different Regions of Ukraine. *Mod Pediatr Ukr.* 2024;6(142):50-9. DOI: 10.15574/SP.2024.6(142).5059.
11. Marushko YuV, Moskovenko OD, Chmil AI. Structure of Sensitization to Fish and Seafood in Children. *Mod Pediatr Ukr.* 2024;1(137):14-22. DOI: 10.15574/SP.2024.137.14.
12. Alsailawi H, Misnan R, Mudhafar M. Major and Minor Allergen IgE Reactivity of Purple Mud Crab (*Scylla tranquebarica*) Against a Cross-Reactive Allergen in Crustacean and Molluscs in Patients with a Seafood Allergy. *Res J Pharm Technol.* 2021;14(1):42-8. DOI: 10.5958/0974-360X.2021.00042.1.
13. Shen C, Tsai J, Liao E. Cross-Reactivity of sIgE to Mite and Shrimp Induced Allergies in Different Age Groups and Clinical Profiles of Shrimp sIgE in Vegetarians. *Sci Rep.* 2019;9:1-9. DOI: 10.1038/s41598-019-49068-2.
14. Marushko YuV, Halushko BL, Yuriev CD, Hyshchak TV. Sensitization Profile to House Dust Mite Allergens in Children with Allergies in Ukraine. *Mod Pediatr Ukr.* 2022;6(126):30-6. DOI: 10.15574/SP.2022.126.30.
15. Tan L, Lee M, Loh W, Goh A, Goh S, Chong K. IgE-Mediated Fish Allergy in Singaporean Children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2023;41(3):123-9. DOI: 10.12932/AP-250722-1417.
16. Carvalho S, De Queiroz Marcelino J, Duarte M, Da Costa C, Barbosa M, Santos M. Contribution of Recombinant Parvalbumin Gad c 1 in the Diagnosis and Prognosis of Fish Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(5):1-8. DOI: 10.18176/jiaci.0437.
17. Azofra J, Echechipia S, Irazábal B, Muñoz D, Bernedo N, Gacía BE, et al. Heterogeneity in Allergy to Mollusks: A Clinical-Immunological Study in a Population from the North of Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(4):252-60. DOI: 10.18176/jiaci.0137.

AGE-RELATED FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF FOOD ALLERGY TO FISH, CRUSTACEANS AND MOLLUSKS IN CHILDREN

Marushko Yu. V., Chmil A. I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

iurii.marushko@gmail.com

Aim: to study the prevalence of food allergy to fish, crustaceans and molluscs in different age groups of children and to assess the frequency of detection of certain clinical manifestations of food allergy in the examined patients.

Materials and methods. The study examined 318 children aged one to 18 years with manifestations of food allergy to fish, crustaceans and molluscs. The diagnosis of food allergy and other allergic conditions was made according to the EAACI criteria. Sensitisation to fish, crustacean and mollusc allergens was established when the levels of specific IgE to allergen extracts or molecules presented in the ALEX2 test system (Macro Array Diagnostics GmbH, Austria) were above 0.3 kUA/L.

Results. Among the examined children, allergy to fish was most common ($p < 0.05$) in 182 (57.2%) patients, and somewhat less common to crustaceans and molluscs in 103 (32.2%); combined sensitisation to fish, crustaceans and molluscs was found only in 33 (10.4%) children. The most common symptoms of allergy to fish, crustaceans and shellfish were nausea in 82.1-100% of children and vomiting in 42.3-100% of patients. Urticaria and angioedema were more frequently observed in children with food allergy to fish - in 33.3-90.7% of patients, less frequently in children with allergy to crustaceans and molluscs - in 18.8-36.4% of patients. Anaphylaxis was more frequently detected in patients with combined seafood sensitisation - in 21.2% of cases, compared with allergy to fish (8.8%) or crustaceans and molluscs (2.9%).

Conclusion. The analysis of literature data and our own studies indicates certain age and regional peculiarities of the clinical course of allergy in sensitisation to fish, crustacean and mollusc allergens. Given the possible development of seafood sensitisation in children from the first years of life, it is worth continuing to study the further clinical course of food allergy and the peculiarities of immunological reactivity, which is necessary to develop optimal treatment and prevention measures and recommendations for such patients.

Key words: allergies, seafood, clinic, anaphylaxis, dyspepsia, urticaria, children.

ВПЛИВ ОЧИЩЕНОГО НАФТАЛАНОВОГО МАСЛА У СКЛАДІ ТОПІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ШКІРИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПСОРІАЗІ

¹ Горбач А.О. <https://orcid.org/0000-0002-2678-147X>

¹ Стан І.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8404-936X>

² Луговський С.П. <https://orcid.org/0000-0002-3948-7026>

¹ Зайченко Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>

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

² ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН, Київ, Україна

anna.gobach7@gmail.com

Актуальність. Псоріаз є хронічним автоімунним захворюванням, що значно впливає на якість життя пацієнтів та характеризується гіперпроліферацією епідермісу, запальною інфільтрацією та порушенням процесів кератинізації. Незважаючи на широкий спектр існуючих терапевтичних підходів, багато препаратів супроводжуються побічними ефектами, що обмежує їх тривале застосування. Наявні терапевтичні підходи часто супроводжуються побічними ефектами, що обмежує їх тривале застосування. Це обґрунтовує необхідність пошуку нових топічних засобів із високою ефективністю та сприятливим профілем безпеки.

Ціль: дослідити морфологічні зміни шкіри та оцінити ефективність нових топічних засобів у формі крему та мазі з очищеним нафталановим маслом (ОНМ) при локальному застосуванні у мишей із експериментально змодельованим псоріазоподібним ураженням шкіри.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на статевозрілих мишах лінії BALB/c обох статей (n=34). Псоріазоподібне ураження індукували шляхом щоденного нанесення 5% іміквімоду на депільовану ділянку шкіри спини протягом 9 діб. Після формування патологічних змін наносили тест-зразки: крем із 10% очищеним нафталановим маслом та мазь із 10% очищеним нафталановим маслом у комбінації з 3% саліциловою кислотою. Як препарат порівняння використовували крем із 1% гідрокортизону бутирату. Ефективність терапевтичної дії оцінювали за динамікою індексу mPASI протягом 21 доби.

Результати. Тест-зразок крему з 10% очищеним нафталановим маслом продемонстрував помірний антипсоріатичний ефект, що проявлявся зменшенням еритеми, інфільтрації та десквамації. Мазь із 10% очищеним нафталановим маслом та 3% саліциловою кислотою виявила більш виражену терапевтичну дію завдяки синергічному ефекту компонентів, що включає кератолітичну дію саліцилової кислоти та посилення проникнення активних речовин у глибокі шари шкіри. Препарат порівняння виявив меншу ефективність у порівнянні з комбінованим тест-зразком.

Висновок. Очищене нафталанове масло продемонструвало сприятливий профіль безпеки при місцевому застосуванні та здатність посилювати проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів у глибокі шари шкіри. Комбінація очищеного нафталанового масла із саліциловою кислотою забезпечує синергічний терапевтичний ефект підтверджений макро- і міуроскопічними дослідженнями стану шкіри, що відкриває перспективи використання цих речовин у складі дерматологічних препаратів для лікування псоріазу.

Ключові слова: експериментальний псоріаз, морфологічні зміни шкіри, крем, мазь, очищене нафталанове масло, комбінація саліцилової кислоти з очищеним нафталановим маслом.

Актуальність. Псоріаз є хронічним аутоімунним захворюванням шкіри, що характеризується гіперпроліферацією епідермісу, запальною інфільтрацією та порушенням кератинізації. За даними ВООЗ, на псоріаз страждає від 2 % до 4 % населення світу, що підкреслює актуальність пошуку нових ефективних методів лікування цього захворювання [1, 2].

Сучасні підходи до терапії псоріазу включають застосування топічних кортикостероїдів, аналогів вітаміну D, ретиноїдів та імуномодуляторів. Однак, їх тривале використання часто супроводжується побічними ефектами, що є обмеженням у їх застосуванні [3, 4]. Це визначає актуальність пошуку альтернативних терапевтичних засобів для місцевого застосування при псоріазі з високою ефективністю та сприятливим профілем безпеки.

Очищене нафталанове масло (ОНМ), як новий природний продукт, отриманий з нафталанської нафти, останнім часом привертає увагу дослідників завдяки протизапальним та регенеративним властивостям [5]. Попередні дослідження показали його ефективність при різних дерматологічних захворюваннях, включаючи екзему та псоріаз. Однак, механізми дії ОНМ та його комбінації з іншими активними речовинами залишаються недостатньо вивченими.

Саліцилова кислота (СК) є місцевим кератолітичним засобом, що впродовж багатьох років використовується для місцевого лікування псоріазу. Її часто використовують у поєднанні з топічними глюкокортикоїдами та інгібіторами кальциневрину, як пенетранту для підвищення доступності активних речовин в псоріатичні бляшки [6, 7], що обґрунтовує введення СК до складу ряду дерматологічних засобів.

СК сприяє десквамації корнеоцитів. Вона зменшує міжклітинну когезію рогових клітин, модифікує міжклітинний матрикс і при цьому не впливає на проліферацію базальних кератиноцитів, проявляє помірну протисвербіжну та протизапальну дію. Також вона сприяє зниженню рН рогового шару в епідермісі, що обумовлює його зволоження [8, 9, 10]. У низьких концентраціях СК проявляє ефект кератопластичної дії, а у концентрації 3-6% – ефект

кератолітичної дії, що важливо при лікуванні дерматозів, які супроводжуються гіперкератозом (іхтіоз, себорейний дерматит, акне, тощо). Здатність СК розм'якшувати роговий шар шкіри, полегшувати їх відлущування і нормалізувати процеси кератинізації є вагомим аргументом щодо включення СК до складу комбінованих топічних препаратів для лікування псоріазу [11].

Ціль. Дослідити морфологічні зміни шкіри та оцінити ефективність нових топічних засобів для місцевого застосування у лікарській формі крему і мазі з ОНМ при псоріазоподібному ураженні шкіри у мишей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проводили на 34 статевозрілих мишах лінії BALB/c обох статей, яких утримували в стаціонарних умовах віварію за сталої температури (20-24°C) та відносної вологості повітря (45-70%), тривалістю світлового періоду (12 год.), при вільному доступі до корму та питної води, яка відстоювалась 24 год. Експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо гуманного поводження з лабораторними хребетними тваринами (Страсбург, 1986 р.) і Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Проведення досліджень схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О.О. Богомольця (протокол від 29.11.2021р. №153).

Модель псоріазоподібного ураження шкіри відтворювали шляхом нанесення 1 раз на день (впродовж 9 діб) крему з іміквімодом (IMQ) у добовій дозі 62,5 мг на попередньо депільовану ділянку шкіри спини у мишей, площею 6 см² [12]. Така модель є валідованим методом для відтворення ураження шкіри, при якому у тварин формуються близькі до псоріазу патологічні прояви, рекомендована для доклінічних досліджень перспективних антипсоріатичних засобів [13, 14].

До першої групи увійшли здорові/інтактні тварини (група інтактного контролю, ІК). Після формування псоріазоподібного ураження шкіри (9 діб нанесення іміквімоду), тварини

були рандомізовані на 4 експериментальних групи. До 2-ї групи – тварини з експериментальним псоріазоподібним ураженням шкіри без лікування (група контрольної патології, «КП»). Третя група тварин отримували тест-зразок крему з 10% ОНМ («НК»). Четверта група отримувала тест-зразок мазь з 10% ОНМ у комбінації з 3% саліциловою кислотою («НМ»). П'ята група тварин отримувала препарат порівняння («ПП») крем з гідрокортизону бутирату. Досліджувані тест-зразки кремів наносили на уражену ділянку шкіри щоденно протягом 21 доби. Оцінку ефективності ТЗ (виразність антипсоріатичної дії) проводили на 7- у, 14- ту та 21- шу добу лікування за динамікою індексу mPASI (макроскопічна оцінка стану шкіри) і мікроскопічних змін шкіри. Макроскопічні зміни вивчали за допомогою дерматоскопу для визначення наявних ознак псоріазу, таких як: гіперемія (еритема), інфільтрація шкіри, а також лущення (десквамація) епідермісу. Оцінку проводили за 4- х бальною шкалою: відсутність змін визначали, як «0 балів»; незначні зміни – «1 бал»; помірні зміни – «2 бали»; виражені зміни – «3 бали»; надмірно виражені зміни – «4 бали». Для інтегральної оцінки виявлених змін використовували показник mPASI, що є модифікацію індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI; *Psoriasis Area and Severity Index*) [15].

Морфологічні зміни шкіри досліджували методом світлової мікроскопії. Для цього після знеживлювання мишей шляхом дислокації шийних хребців забирали біоматеріал – шматочки шкіри, розміром 10x5 мм, які на 72 год. занурювали у розчині 10% нейтрального формаліну для фіксації. Після цього зразки промивали водою, зневоднювали в серії етанолу (70%, 80%, 96% і 100%), просвітлювати у ксилолі та заключали в парапласт (тип 6, Richard-Allan Scientific, США). Гістологічні зрізи (5 мкм) готували на мікротомі HM 325 (Microm, ФРН), монтували на предметні скельця (не менше 5 зрізів), після чого їх забарвлювали гематоксиліном і еозином, а також за методом MSB [16]. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX 54 (Японія). Виявлені зміни документували за допомогою

фотокамери Olympus C-5050 ZOOM із програмним забезпеченням Olympus DP-Soft. Для кількісної оцінки виявлених змін проводили визначення показника товщини епідермісу шкіри (TE, мкм). Для цього використовували програмний продукт ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, США; вільний доступ).

Отримані показники опрацьовували методами статистичного аналізу за допомогою програми «Statistica 13» (TIBCO Software Inc.; SN AXA905I924220FAACD-N) та її модулів (Basic Statistics, ANOVA). Статистичні гіпотези щодо встановлення відмінностей між групами перевіряли за допомогою критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні (U) при рівні значимості $\alpha=0,05$ [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що при відтворенні моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей найбільш виражені зміни шкіри (еритема, інфільтрація, десквамація), що характеризують розвиток патології спостерігались на 9- у добу (рис. 1 а). На це також вказував показник mPASI, який на 9- у добу експерименту дорівнював значення Me (25%–75%) в групі 7,0 (6,0–8,0) балів. Надалі, в динаміці експерименту спостерігали зменшення проявів тріади симптомів (еритема, інфільтрація, десквамація), про що свідчив лінійний характер зниження показника mPASI, який на завершальному етапі дослідження дорівнював значення Me (25%–75%) в групі 3,0 (2,0–3,0) бали.

Результати оцінки терапевтичної ефективності ТЗ, проведену за даними аналізу змін показника mPASI за допомогою методу ANOVA показали, що всі використані в експерименті ТЗ у мишей з експериментальним псоріазом проявляють виражений ефект їх терапевтичної дії, який характеризувався зниженням показника mPASI.

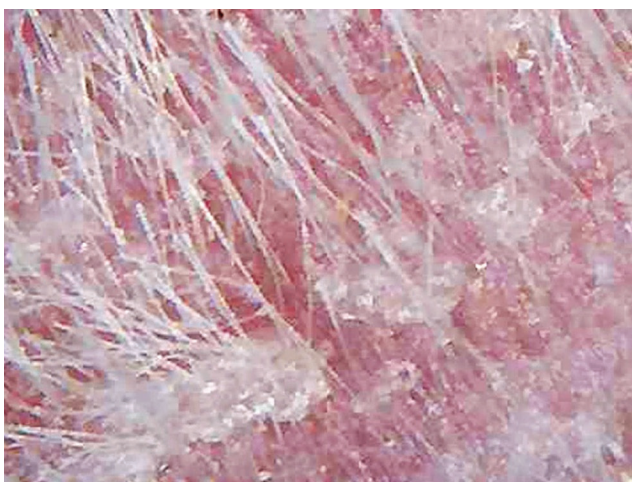
Встановлено, що найбільш виражений терапевтичний ефект у тварин з псоріазоподібним ураженням шкіри проявляв ТЗ «НМ». За ефектом зниження показника mPASI набувало значимих відмінностей при його застосуванні на

7- у добу експерименту порівняно із ТЗ «НК» і «ПП» ($p=0,0001$ і $p=0,0001$ відповідно), а на 14- у та 21- у добу порівняно із ТЗ «НК» ($p=0,0047$ і $p=0,0013$ відповідно). За даними аналізу 2-х факторної лінійної моделі ефективності впливу ТЗ (за показником mPASI) в динаміці експерименту набувають значення не тільки вміст активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин ТЗ ($F=17,86$; $p<0,0001$), але й тривалість лікування ними ($F=81,25$; $p<0,0001$; рис. 1 б). Серед усіх врахованих і не врахованих в експерименті факторів, здатних призводити до зниження показника mPASI сумарний питомий внесок складу ТЗ у зміни mPASI дорівнює 37% ($\eta^2=0,3706$). Разом із цим, сумарний питомий внесок фактору, що характеризує тривалість застосування цих ТЗ для лікування псоріазоподібного ураження шкіри у мишей становить 72% ($\eta^2=0,7281$).

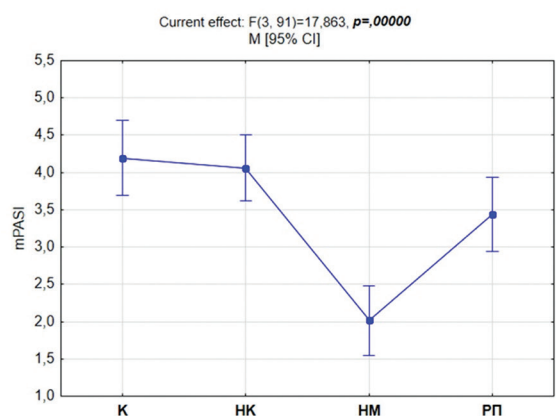
Результати гістологічних досліджень шкіри мишей показали, що вплив ІМҚ на 9- у добу експерименту викликає широкий спектр змін, які відбуваються в епідермісі, дермі та гіподермі. При дії ІМҚ спостерігали значне потовщення епідермісу, внаслідок акантозу та гіперкератозу. В базальному шарі епідермісу нерідко відмічали вакуольну дистрофію кератиноцитів, а також поодинокі фігури мітозу, що вказує

високу проліферативну активність базальних кератиноцитів. У верхніх, прилеглих до епідермісу ділянках дерми часто спостерігали дрібні вогнища крововиливів та діapedез еритроцитів, а також зони дифузної інфільтрації лейкоцитами, лімфоцитами і макрофагоцитами (рис. 2 а). У більш глибоких шарах дерми та в гіподермі спостерігали значне розширення та повнокров'я капілярів, нерідко з утворенням дрібних вогнищ периваскулярного набряку, що супроводжувалось набряком, набуханням і дезорганізацією колагенових волокон сполучної тканини. В глибоких шарах дерми, особливо по периферії кровоносних судин спостерігали дрібні вогнища запальної лімфоцитарної інфільтрації. В окремих ділянках дерми відмічали гіперплазію та гіпертрофію фіброblastів, а іноді невеликі вогнища фіброзу, представлені скупченнями фіброblastів і пучками тонких, новоутворених колагенових волокон. На фоні таких змін у дермі спостерігали атрофію голокринових залоз і волосяних фолікулів. Такі гістологічні зміни шкіри мишей при дії ІМҚ є переконливим свідченням розвитку у мишей псоріазоподібного ураження шкіри (дерматоз).

При застосуванні ТЗ «НК» і «НМ» у мишей із псоріазоподібним ураженням шкіри в динаміці експерименту відмічали поступове від-



а



б

Рис. 1. а) – макроскопічні зміни шкіри мишей на 9- у добу відтворення моделі псоріазоподібного ураження шкіри (mPASI = 8,0);

б) – 2-х факторна лінійна модель оцінки ефектів впливу ТЗ за змінами показника mPASI в динаміці експерименту (К – контроль, НК – група «НК», НМ – група «НМ», РП – референтний препарат, група «ПП»).

новлення характерної для епідермісу структури, який стратифікований на шари. При цьому часто відмічали варіації товщини епідермісу в різних ділянках шкіри. В окремих ділянках спостерігали його потовщення, як правило, за рахунок збільшення кількості рядів клітин у базальному шарі епідермісу (до 2-х, а іноді 3-х рядів), де часто відмічали фігури мітозу (рис. 2 б), а також у шарі шипуватих клітин (до 3-4-х рядів). В інших ділянках шкіри спостерігали епідерміс, представлений 1-м рядом клітин базальних кератиноцитів та 2-3-а рядами клітин шипуватих клітин, а також 1-м рядом клітин зернистого шару, який був вкритий тонкими роговими лусочками (рис. 2 в).

Слід відмітити, що при застосуванні на моделі псоріазоподібного ураження шкіри ми-

шей референтного препарату (група «ПП») впродовж всього експерименту виявляли ділянки епідермісу з атрофічними змінами. Це проявлялось зменшенням, порівняно з контролем кількості рядів клітин у базальному шарі епідермісу, а також в шарі шипуватих клітин. В базальному шарі епідермісу рідко виявляли фігури мітозу, натомість в дермі шкіри часто спостерігали дрібні вогнища крововиливу та її набряку (рис. 2 г), що супроводжувалось набряком, набуханням і розшаруванням колагенових волокон.

Для оцінки терапевтичної ефективності ТЗ було проведено аналіз змін показника ТЕ, який показав, що при моделюванні псоріазоподібного ураження шкіри у мишей на 9-у добу експерименту середнє значення Ме (25%-

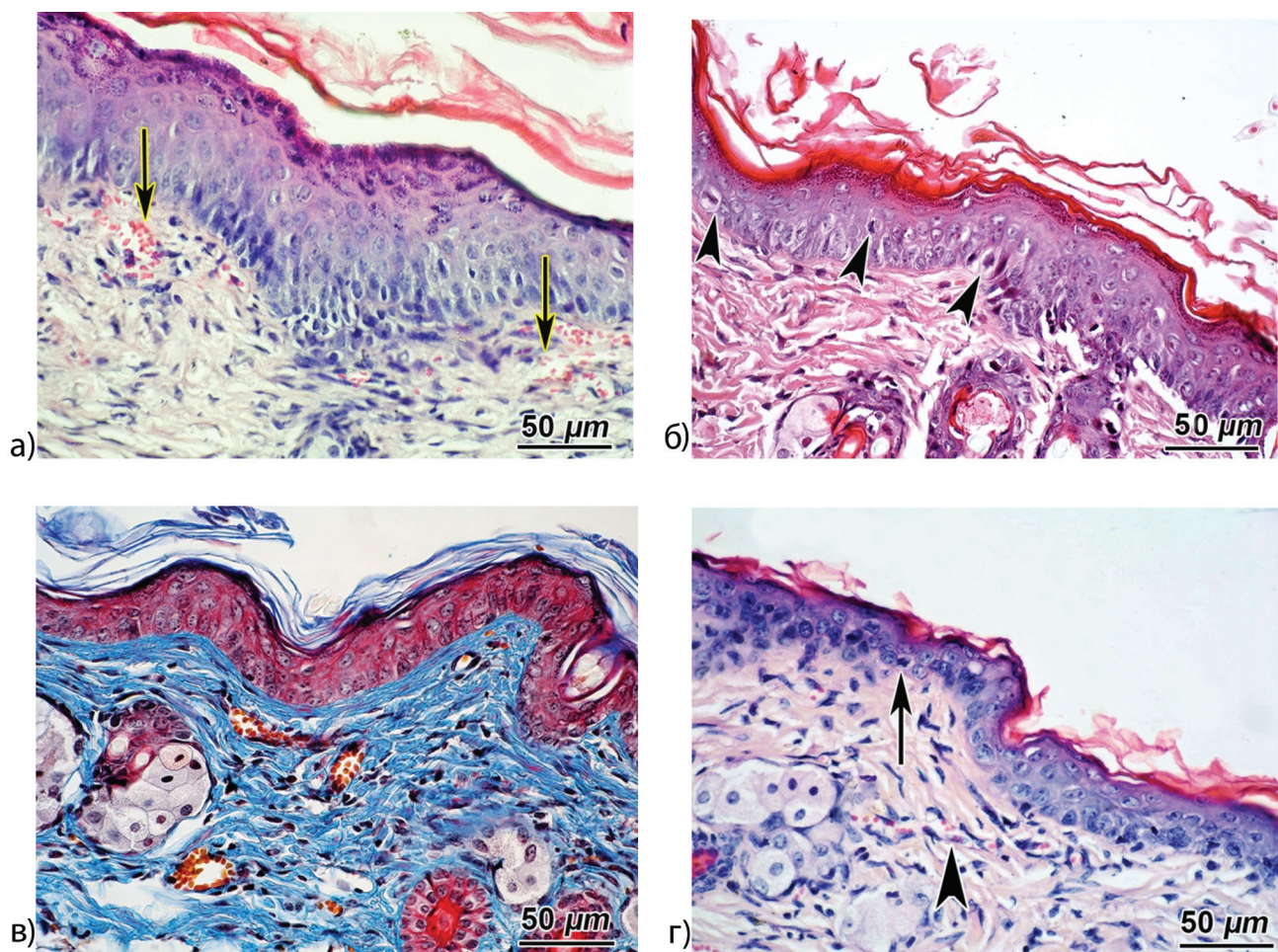


Рис. 2. Гістологічні зміни шкіри мишей: а) – група «КП», 9-а доба псоріазоподібного ураження шкіри. Крововилив під епідермісом (▼); б) – група «НК», 14-а доба, фігури мітозу (▲); в) – група «НМ», 14-а доба; г) – група «ПП», 14-а доба, крововилив в дермі (▲), поодинокі мітози в тонкому базальному шарі епідермісу (↑). Гематоксилін-еозин (а, б, в), метод MSB (г).

75%) дорівнювало $68,5 \cdot 10^{-3}$ мм (55,5–76,1), що значимо відрізняло цю групу мишей від контролю ($24,0 \cdot 10^{-3}$ мм (21,0–28,0); $p < 0,0001$). У динаміці експерименту було відмічено зменшення показника ТЕ, який на 14- у та 21- у добу експерименту не виявляв значимих відмінностей від контролю ($p > 0,05$), що свідчило про розвиток в епідермісі структурних перебудов, спрямованих на відновлення структурно-функціональної цілісності органу.

Аналіз змін показника ТЕ в динаміці впливу ТЗ, які були використані в експерименті для оцінки їх терапевтичної ефективності показав, що найбільш значимих змін цей показник зазнавав у мишей групи «НК». На 14- у та 21- у добу експерименту значення Ме (25%–75%) показника ТЕ у мишей групи «НК» дорівнювало $55,0 \cdot 10^{-3}$ мм (42,5–60,5) і $46,4 \cdot 10^{-3}$ мм (41,1–62,6) відповідно, що значимо ($p < 0,0001$) відрізняло групу «НК» від контролю, а також від групи «НМ», де Ме (25%–75%) показника ТЕ дорівнювало $28,2 \cdot 10^{-3}$ мм (25,0–34,0) і $24,8 \cdot 10^{-3}$ мм (20,1–31,0) відповідно ($p < 0,0001$). Також група мишей «НК» за показником ТЕ значимо відрізнялась від групи мишей «ПП», у яких значення Ме (25%–75%) показника ТЕ дорівнювало $30,9 \cdot 10^{-3}$ мм (28,0–36,0) і $31,1 \cdot 10^{-3}$ мм (22,7–38,0) відповідно ($p < 0,0001$).

Результати оцінки терапевтичної ефективності ТЗ за даними аналізу лінійної моделі 2-Way ANOVA, що визначає залежність зміни показника ТЕ від ТЗ та тривалості їх застосу-

вання у мишей із псоріазоподібним ураженням шкіри виявили значимі відмінності між групами, зокрема, мишей групи «НМ» у порівнянні з «НК» і «ПП» ($F=72,7$; $p < 0,0001$; рис. 3 а, б). При цьому встановлено, що серед усіх врахованих і не врахованих в експерименті факторів, здатних впливати на зміни показника ТЕ найбільш значиме місце посідав ТЗ, сумарний питомий внесок якого у зміни ТЕ становить 46,5% ($\eta^2=0,465$). Натомість тривалість застосування ТЗ, використаних в експерименті не мала значимого впливу на зміни показника ТЕ ($F=0,9$; $p=0,326$; $\eta^2=0,005$).

Таким чином, ІМQ-індукована експериментальна модель псоріазоподібного ураження шкіри у мишей лінії BALB/c, продемонструвала високу ефективність у відтворенні ключових патофізіологічних та морфологічних гістологічних ознак псоріазу, характерних для людського організму.

Це підтверджує її валідність як надійного інструменту для доклінічного оцінювання ефективності нових топічних препаратів, що розробляються для лікування псоріазу. При цьому адаптований нами до експериментальних досліджень індекс mPASI виявився зручним і зрозумілим для оцінки формування патології у тварин і ефективності потенціальних лікарських засобів.

За результатами проведених досліджень ТЗ крему з 10% ОНМ (експериментальна група «НК») продемонстрував помірну антипсоріа-

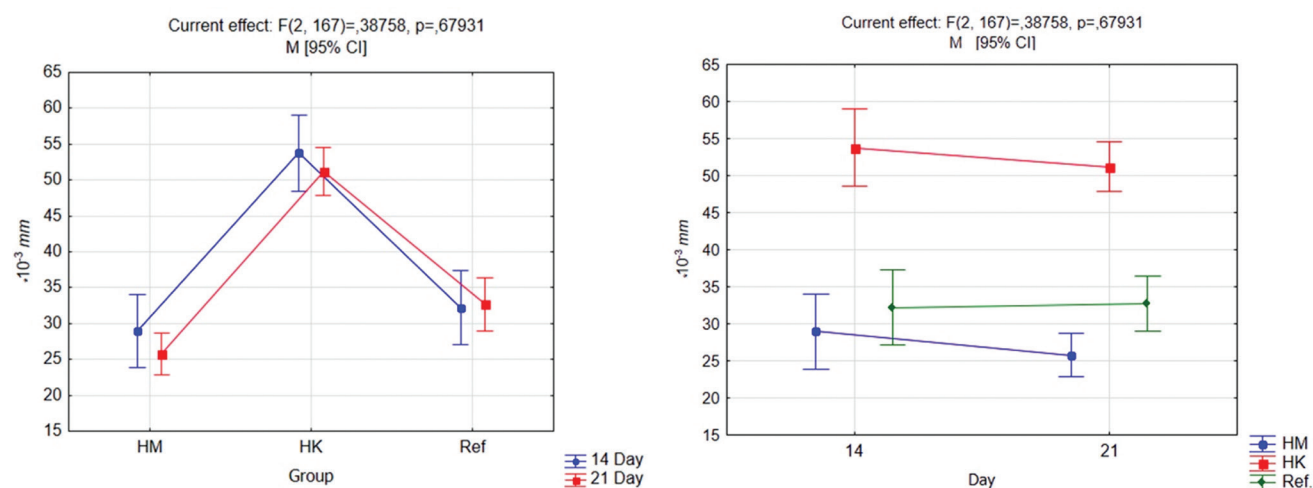


Рис. 3. Лінійна модель 2-Way ANOVA, що характеризує зміни показник ТЕ: а) – залежно від складу ТЗ; б) – залежно від тривалості впливу ТЗ

тичну активність, що виражалася у зниженні індексу mPASI на 14-ту та 21-шу добу лікування. Спостерігалось поступове зменшення клінічних проявів псоріазоподібного ураження шкіри у тварин: еритеми, інфільтрації та десквамації. Експериментальні дослідження підтвердили, що ОНМ сприяє покращенню проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин у глибокі шари шкіри, що пов'язано з його властивістю діяти як природний пенетрант, підсилюючи трансдермальну доставку активних фармацевтичних інгредієнтів.

Застосування тест-зразка мазі, що містить 10% ОНМ у комбінації з 3% СК (експериментальна група «НМ»), забезпечувало синергічний терапевтичний ефект. Саліцилова кислота завдяки своїй кератолітичній дії, сприяла зменшенню гіперкератозу та покращенню проникнення активних компонентів. Встановлено, що цей ТЗ є перспективним для лікування псоріазу завдяки його здатності знижувати вираженість основних симптомів захворювання (еритеми, інфільтрації та лущення), що підтверджено динамікою зниження індексу mPASI.

Препарат порівняння (крем з 1% гідрокортизону бутиратом; експериментальна група «ПП») продемонстрував очікувану антипсоріатичну дію. Однак за динамікою зниження індексу mPASI, він поступався ТЗ, що містить комбінацію 10% очищеного нафталанового масла і 3% саліцилової кислоти.

Очищене нафталанове масло характеризувалося сприятливим профілем безпеки, що підтверджено відсутністю місцево-подразнювальної дії та негативного впливу на загальний стан тварин при тривалому застосуванні. Це відкриває перспективи для його подальшого використання як допоміжної речовини у складі дерматологічних засобів для лікування псоріазу та інших дерматологічних захворювань, що супроводжуються порушенням процесів кератинізації. Важливо, що ОНМ не знижує активність, а навпаки підсилює ефект комбінації, зокрема з СК, завдяки підвищенню її біодоступності в різні шари шкіри.

ВИСНОВКИ

Результати проведених експериментальних досліджень показали, що нові топічні лікарські форми, створені на основі очищеного нафталанового масла (ОНМ), у формі крему та мазі, демонструють виражену терапевтичну дію при місцевому застосуванні у мишей з експериментально змодельованим псоріазоподібним ураженням шкіри. Ефективність досліджуваних тест-зразків з 10% ОНМ співставна з дією препарату порівняння – мазі з 1% гідрокортизоном бутиратом.

Тест-зразок крему з 10% очищеним нафталановим маслом (ОНМ) виявив помірну антипсоріатичну активність, що проявлялася зниженням індексу mPASI, поступовим зменшенням еритеми, інфільтрації та десквамації.

Мазь із 10% ОНМ у комбінації з 3% саліциловою кислотою продемонструвала виражений терапевтичний ефект завдяки синергічній дії компонентів. Саліцилова кислота виявила кератолітичний ефект, сприяючи зменшенню гіперкератозу та підвищенню проникності активних речовин у глибокі шари шкіри.

Отримані в ході проведених досліджень результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення очищеного нафталанового масла, як нової допоміжної речовини у складі топічних засобів для лікування псоріазу та інших дерматологічних захворювань, що супроводжуються гіперкератозом. Комбінація ОНМ із саліциловою кислотою є особливо перспективною завдяки синергічному ефекту цих компонентів.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From

- the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 16;8:743180. DOI: 10.3389/fmed.2021.743180.
2. Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2022 Jun 10;13:880201. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880201.
 3. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30;100(3):adv00032. DOI: 10.2340/00015555-3386..
 4. Ramic L, Sator P. Topical treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Jun;21(6):631-642. DOI: 10.1111/ddg.15042.
 5. Adigozalova VA. Naftalan oil is a specific balneological factor of Azerbaijan. *Azerbaijan Journal of Physiology*. 2023;38(1):48–56. DOI: <https://doi.org/10.59883/ajp.52>
 6. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017 Jul-Aug;8(4):235-245. DOI: 10.4103/2229-5178.209622.
 7. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999 Jan;38(1):16-24. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1999.00500.x.
 8. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2(2):CD009687. DOI: 10.1002/14651858.CD009687.pub2.
 9. Chang YT, Chen TJ, Liu PC, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):262-6. DOI: 10.2340/00015555-0642.
 10. van de Kerkhof PC, Kragballe K. Recommendations for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Jul;19(4):495-9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01198.x.
 11. Zaychenko G, Gorchakova N, Horbach A, Stan I, Simonov P. Theoretical and experimental justification of development of dermatological medicinal products based on natural compounds of Naftalan oil. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*. 2024;3:52–61. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52>
 12. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 2009 May 1;182(9):5836-45. DOI: 10.4049/jimmunol.0802999.
 13. van der Fits L, Mourits S, Voerman et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 2009 May 1;182(9):5836-45. DOI: 10.4049/jimmunol.0802999.
 14. Hawkes JE, Gudjonsson JE, Ward NL. The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal. *J Invest Dermatol*. 2017 Mar;137(3):546-549. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.024.
 15. Zaichenko G, Horbach A, Stan I. [Experimental modeling of psoriasis-like skin lesions in inbred BALB/c mice]. In: Continuous Professional Development of Pharmaceutical Workers: Current State, Issues, and Prospects; November 1–2, 2023; Kharkiv. p. 271–3. [in Ukrainian].
 16. Bagrii MM, Dibrova VA, et al.; Edited by Bagrii MM, Dibrova VA. *Metodyky Morfolohichnykh Doslidzhen: Monohrafiia [Morphological Research Methods: A Monograph]*. Vinnytsia: Nova Knyha; 2016. 328 p. [in Ukrainian]
 17. Lang TA, Secic M. *How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers*. 2nd ed. Philadelphia (PA): ACP Press; 2006. 490 p.

THE EFFECT OF REFINED NAFTALAN OIL IN TOPICAL FORMULATIONS ON THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN SKIN WITH EXPERIMENTAL PSORIASIS

¹ *Horbach A. O.,* ¹ *Stan I. U.,* ² *Luhovskyi S. P.,* ¹ *Zaychenko G. V.*

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine:
Kyiv, Ukraine*

anna.gobach7@gmail.com

Background. Psoriasis is a chronic autoimmune disease that significantly impairs the quality of life of patients and is characterized by epidermal hyperproliferation, inflammatory infiltration, and disrupted keratinization processes. Despite the wide range of existing therapeutic approaches, many drugs are associated with adverse effects that limit their long-term use. This substantiates the need for developing new topical agents with high efficacy and a favorable safety profile.

Aim: to investigate morphological changes in the skin and assess the efficacy of novel topical formulations containing refined Naftalan oil (RNO) in cream and ointment forms in a mouse model of experimentally induced psoriatic skin lesions.

Materials and methods. The study was conducted on adult BALB/c mice of both sexes (n=34). Psoriatic lesions were induced by daily application of 5% imiquimod to a depilated area of the back skin over 9 days. After the development of pathological changes, the following test samples were applied: a cream containing 10% refined Naftalan oil and an ointment with 10% refined Naftalan oil combined with 3% salicylic acid. A cream containing 1% hydrocortisone butyrate was used as a reference preparation. Therapeutic efficacy was evaluated by monitoring the dynamics of the mPASI index over 21 days.

Results. The test sample of cream containing 10% refined Naftalan oil demonstrated a moderate antipsoriatic effect, manifested by reductions in erythema, infiltration, and desquamation. The ointment containing 10% refined Naftalan oil and 3% salicylic acid exhibited a more pronounced therapeutic effect due to the synergistic action of its components, which includes the keratolytic action of salicylic acid and enhanced penetration of active substances into deeper skin layers. The reference preparation showed lower efficacy compared to the combined test sample.

Conclusion. Refined Naftalan oil demonstrated a favorable safety profile for topical use and the ability to enhance the penetration of active pharmaceutical ingredients into deeper layers of the skin. The combination of refined Naftalan oil with salicylic acid provides a synergistic therapeutic effect, confirmed by macro- and microscopic evaluations of skin condition, which opens up prospects for the use of these substances in dermatological preparations for psoriasis treatment.

Key words: experimental psoriasis, morphological skin changes, cream, ointment, refined Naftalan oil, combination of salicylic acid with refined Naftalan oil.

IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ РЯДУ 5-ІЗАТИНІЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ N-(4-ОКСО-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДИН-3-ІЛ)-2-(2-ОКСОБЕНЗО[d]ТІАЗОЛ-3(2H)-ІЛ) АЦЕТАМІДУ

Мосула Л.М. <https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>

Оліщук Ю.В. <https://orcid.org/0009-0004-4068-861X>

Мосула В.С. <https://orcid.org/0009-0000-6918-3229>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,
Тернопіль, Україна

mosula@tdmu.edu.ua

Актуальність. «Раціональний» підхід до конструювання ліків передбачає проведення віртуального скринінгу сполук на ранній стадії з метою ідентифікації «сполук-хітів» (hit compounds) та відсіювання неперспективних молекул. Відомий потенціал тiazолідинового і бензотiazольного скафолдів та підтверджена біологічна дія їх похідних спонукали нас до пошуку «лікоподібних» сполук.

Ціль: первинний скринінг і оцінка фізико-хімічних, фармакокінетичних показників молекул із використанням онлайн сервісу.

Матеріали та методи. Матеріали дослідження – 5-ізатинілідензаміщені похідні N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду (17 сполук). Методи дослідження – швейцарський веб-інструмент SwissADME, що знаходиться у вільному доступі на Інтернет-платформі <http://www.swissadme.ch/>. Цей in silico метод дозволяє за короткий термін провести розрахунок фізико-хімічних показників молекул, визначити їх фармакокінетичні параметри, здійснити оцінку «лікоподібності» та пероральної біодоступності.

Результати. Обґрунтовано та здійснено комп'ютерне моделювання ряду 5-ізатинілідензаміщених похідних тіазолідину з бензотіазольним фрагментом. In silico скринінг фізико-хімічних і фармакокінетичних властивостей молекул дозволив спрогнозувати їх «лікоподібність», можливість для перорального застосування. Цінність сполук для медичної хімії визначено на основі передбачених ADME (A – *absorption*, D – *distribution*, M – *metabolism*, E – *elimination*) властивостей. Згідно одержаних результатів, досліджувані похідні безперешкодно долають фільтр Lipinski та характеризуються помірною біо- (BS = 0,55) і синтетичною доступністю (SA = 3,73–4,63). Низька пероральна біодоступність зумовлена порушенням допустимого діапазону значень фізико-хімічних параметрів, які відповідають за полярність і насиченість молекули. Введення алкільних радикалів (CH₃-, C₂H₅-, n-C₃H₇-, i-C₃H₇-) у 5 та/або 1 положення ізатиніліденового фрагмента призводить до незначного покращення цих показників. Подальше ж видовження чи розгалуження замісників оптимізує насиченість молекул, але не призводить до норрисізації полярності, характерної для перорально доступних речовин. Найкращі радары біодоступності властиві сполукам 13 і 14, а сполуку 1, згідно ADME критеріїв, можна вважати найбільш подібною до існуючих ліків.

Висновок. Прогнозований ADME профіль 5-ізатинілідензаміщених похідних є достатньо прийнятним, обмеження стосуються лише перорального способу введення. З метою одержання перорально доступних молекул доцільно дослідити інші шляхи введення або здійснити оптимізацію структури і провести цілеспрямований синтез «сполук-хітів» з подальшими ґрунтовними *in vitro*, *in vivo* дослідженнями.

Ключові слова: тіазолідини, бензотіазоли, ізатин, *in silico* скринінг, SwissADME.

Актуальність. *In silico* підходи є раціональними і лежать в основі пошуку нових сполук-лідерів (lead compounds). У процесі розробки нових лікарських засобів (ЛЗ) гетероциклічні сполуки демонструють високий фармакологічний потенціал. Неконденсовані бі- та поліциклічні гетероцикли, що вміщують «тіазолідинову матрицю» у своїй структурі, є одними з пріоритетних об'єктів досліджень у сучасній медичній та фармацевтичній хімії. Зазначені сполуки виявляють різнопланову фармакологічну активність: протипухлинну [1], протидіабетичну [2], протизапальну [3], антимікробну і противірусну [4]. Різноманітні фармакологічні властивості характерні й для похідних ізатину [5, 6]. Їх вважають «привілейованими будівельними блоками», адже майже усі позиції ізатинового фрагмента можуть бути модифіковані [7]. У дизайні ліків часто використовують концепцію поєднання в одній структурі двох скафолдів, що часто призводить до посилення біологічної дії утворених молекул або сприяє появі нових видів активності. Одним із таких перспективних «каркасів» є бензотіазол, який використовують для розробки біологічно активних сполук (БАС) із різноплановими фармакологічними ефектами [8]. Похідні цього гетероциклу відомі експериментально підтвердженою протипухлинною [9], протитуберкульозною [10], протисудомною [11], протигрибковою [12], антиоксидантною [13], протизапальною та анальгетичною [14] активностями. Ми скористалися вищезгаданим підходом при пошуку БАС на основі двох скафолдів. Згідно наших попередніх досліджень, синтезовані ізатинілідензаміщені похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну) з бензотіазольним фрагментом у молекулах, крім протипухлинної активності [15], демонструють противірусну [16] дію.

Тепер ми вирішили за допомогою *in silico* прогнозування відкрити нові можливості для вже синтезованих сполук і детально дослідити раніше невідомі похідні.

Ціль: первинний скринінг і оцінка фізико-хімічних, фармакокінетичних показників молекул із використанням он-лайн сервісу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для побудови ряду досліджуваних похідних ми використали віртуальне моделювання, а за основу взяли структурну формулу синтезованого раніше N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду із попередньо підтвердженою *in vitro* протипухлинною активністю [15]. На рисюнку 1 представлено загальну формулу досліджуваного ряду сполук.

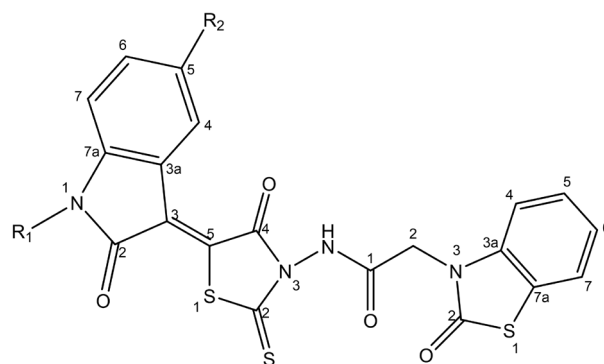


Рис. 1. 5-Ізатиніліденопохідні N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду

Ряд гетероциклів, які ми обрали для *in silico* дослідження, містить сполуки з незаміщеним та різнозаміщеними ізатиніліденовими фрагментами. Серед досліджуваних похідних є раніше синтезовані (сполуки 1–3), а також нові віртуально змодельовані молекули (сполуки 4–17) (табл. 1).

Вивчення впливу різних ізатиніліденових замісників при введенні їх у 5 положення роданінового циклу на ADME (A – *absorption*, D – *distribution*, M – *metabolism*, E – *elimination*) властивості даних похідних здійснили за допомогою безкоштовного веб-інструменту SwissADME на Інтернет-платформі <http://www.swissadme.ch/>. Цей он-лайн інструмент на основі хімічної структури молекули прогнозує цінність сполуки для медичної хімії («лікоподібність», пероральну біодоступність, важкість синтезу тощо). Він надає вільний доступ до ряду параметрів і прогностичних моделей для оцінки фізико-хімічних і фармакокінетичних показників молекул. До важливих

Таблиця 1

**Хімічні формули та назви 5-ізатиніліденових N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-
2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамідів**

№ сполуки	Замісники у 5-ізатин-іліденово- му фрагменті		Брутто-форму- ла сполуки	Хімічна назва сполуки
	R1	R2		
Сполука 1	H	H	$C_{20}H_{12}N_4O_4S_3$	(Z)-N-(4-оксо-5-(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-ті- оксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіа- зол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 2	H	CH ₃	$C_{21}H_{14}N_4O_4S_3$	(Z)-N-(5-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-о- ксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 3	H	Br	$C_{20}H_{11}BrN_4O_4S_3$	(Z)-N-(5-(5-бromo-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-о- ксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 4	H	I	$C_{20}H_{11}IN_4O_4S_3$	(Z)-N-(5-(5-йодо-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-о- ксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 5	H	Cl	$C_{20}H_{11}ClN_4O_4S_3$	(Z)-N-(5-(5-хлоро-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-о- ксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 6	H	C ₂ H ₅	$C_{22}H_{16}N_4O_4S_3$	(Z)-N-(5-(5-етил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-о- ксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 7	H	n-C ₃ H ₇	$C_{23}H_{18}N_4O_4S_3$	(Z)-N-(4-оксо-5-(2-оксо-5-пропіліндолін-3-ілі- ден)-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 8	H	i-C ₃ H ₇	$C_{23}H_{18}N_4O_4S_3$	(Z)-N-(5-(5-ізопропіл-2-оксоіндолін-3-іліден)-4- оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 9	H	n-C ₄ H ₉	$C_{24}H_{20}N_4O_4S_3$	(Z)-N-(5-(5-бутил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-о- ксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 10	H	i-C ₄ H ₉	$C_{24}H_{20}N_4O_4S_3$	(Z)-N-(5-(5-ізобутил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4- оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 11	H	n-C ₅ H ₁₁	$C_{25}H_{22}N_4O_4S_3$	(Z)-N-(4-оксо-5-(2-оксо-5-пентиліндолін-3-ілі- ден)-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d] тіазол-3(2H)-іл)ацетамід

Сполука 12	H	i-C ₅ H ₁₁	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₃	(Z)-N-(5-(5-ізопентил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 13	CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₃	(Z)-N-(5-(1-метил-2-оксо-5-пропіліндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 14	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₃	(Z)-N-(5-(1-етил-2-оксо-5-пропіліндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 15	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₃	(Z)-N-(4-оксо-5-(2-оксо-1,5-дипропіліндолін-3-іліден)-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 16	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₃	(Z)-N-(5-(1,5-диізопропіл-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід
Сполука 17	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₃	(Z)-N-(5-(1,5-дибутил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід

фізико-хімічних критеріїв належать *кількість важких (N-HA) і ароматичних важких атомів (N- AHA), обертових зв'язків (N-RB), акцепторів (N-HBA) та донорів водневих зв'язків (N-HBD), молекулярна маса (MW), частка Карбону в sp³ гібридизації (F- Csp³), молярна рефракція (MR), топологічна площа полярної поверхні молекули (TPSA), коефіцієнти ліпофільності (Log Po/w) і розчинності у воді (Log S). Фармакокінетичними параметрами молекул є абсорбція у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) (GI absorption), проникність через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) (BBB permeant), шкіру (Log Kp), здатність бути субстратом P-глікопротеїну (P-gp substrate), інгібітором ізоформ цитохрому P-450 (CYP450). Потенційно проблемні фрагменти у структурах молекул можна ідентифікувати завдяки двом взаємодоповнюючим методам розпізнавання образів (PAINS і Brenk). Фільтр PAINS дозволяє виявляти фрагменти, які можуть давати хибні позитивні біологічні результати, а Brenk – хімічно реактивні, метаболічно нестабільні або ймовірно токсичні [17].*

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Базова структура – N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід, на основі якої побудований наш ряд сполук, згідно SwissADME-прогнозування, є сполукою-лідером. Для неї передбачається низька пероральна біодоступність через порушення допустимого діапазону значень таких фізико-хімічних параметрів, як TPSA та F-Csp³, які відповідають за полярність (POLAR) і насиченість (INSATU) молекули. Висока полярність молекул негативно впливає на швидкість проникнення їх крізь мембрани клітин, а від значення F-Csp³ залежить взаємодія сполуки з ферментами та білками у травному тракті. При введенні у 5 положення роданінового циклу ізатиніліденових замісників порушення цих критеріїв зберігалося. Швидку оцінку пероральної біодоступності ми отримали з радарних графіків молекул. У наших сполук ці графіки виходять за межі оптирисної рожевої області на деяких осях. Для оптимізації показника F-Csp³ ми вводили лінійні та розгалужені

алкільні радикали у 5 положення ізатиніліденового фрагмента. Зростання насиченості молекули викликало збільшення MW, а значення TPSA при цьому залишалось стабільно високим. Додаткове введення алкільних радикалів (CH_3 - (сполука 13), C_2H_5 - (сполука 14), $\text{n-C}_3\text{H}_7$ - (сполука 15), $\text{i-C}_3\text{H}_7$ - (сполука 16), $\text{n-C}_4\text{H}_9$ - (сполука 17)) у 1 положення ізатиніліденового фрагмента молекул (R_1) дозволило покращити або нормалізувати показник F- Csp^3 і дещо зменшити значення TPSA з 186,14 до 177,35 Å² (найкращі показники у сполук 13–14), але їх MW дещо перевищувала 500 г/моль. На нашу думку, подальше збільшення насиченості молекул, ймовірно, не призведе до досягнення бажаної полярності, але може спровокувати зниження розчинності у воді. Заміна алкільного замісника у 5 положенні ізатиніліденового фрагмента на галоген (Br- (сполука 3), I- (сполука 4), Cl- (сполука 5)) (R_2) теж, вірогідно, не оптимізує показник TPSA.

Найкращі радарні графіки (рис. 2) характерні молекулам з двома радикалами в 1 та 5 положеннях ізатиніліденового фрагмента (сполуки 13 ($\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{n-C}_3\text{H}_7$) і 14 ($\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{n-C}_3\text{H}_7$)), а також похідним із одним замісником у 5 положенні (сполуки 2 ($\text{R}_2=\text{CH}_3$), 6 ($\text{R}_2=\text{C}_2\text{H}_5$)) та сполуці 1 із незаміщеним данним фрагментом.

Для розуміння ADME поведінки молекул в середині організму, ми визначали фармакокінетичні показники досліджуваних сполук. Для похідних ряду, як і для сполуки-лідера, прогнозується низька абсорбція у ШКТ, що обмежує їх пероральну доступність. Не передбачається також проходження молекул через ГЕБ. Це викликано, на нашу думку, високим значенням TPSA. Як свідчать SwissADME-прогнози, досліджувані сполуки не є субстратами Р- глікопротеїну і вибірково впливають на активність ферментів CYP450, причому ця здатність суттєво залежить від природи замісника

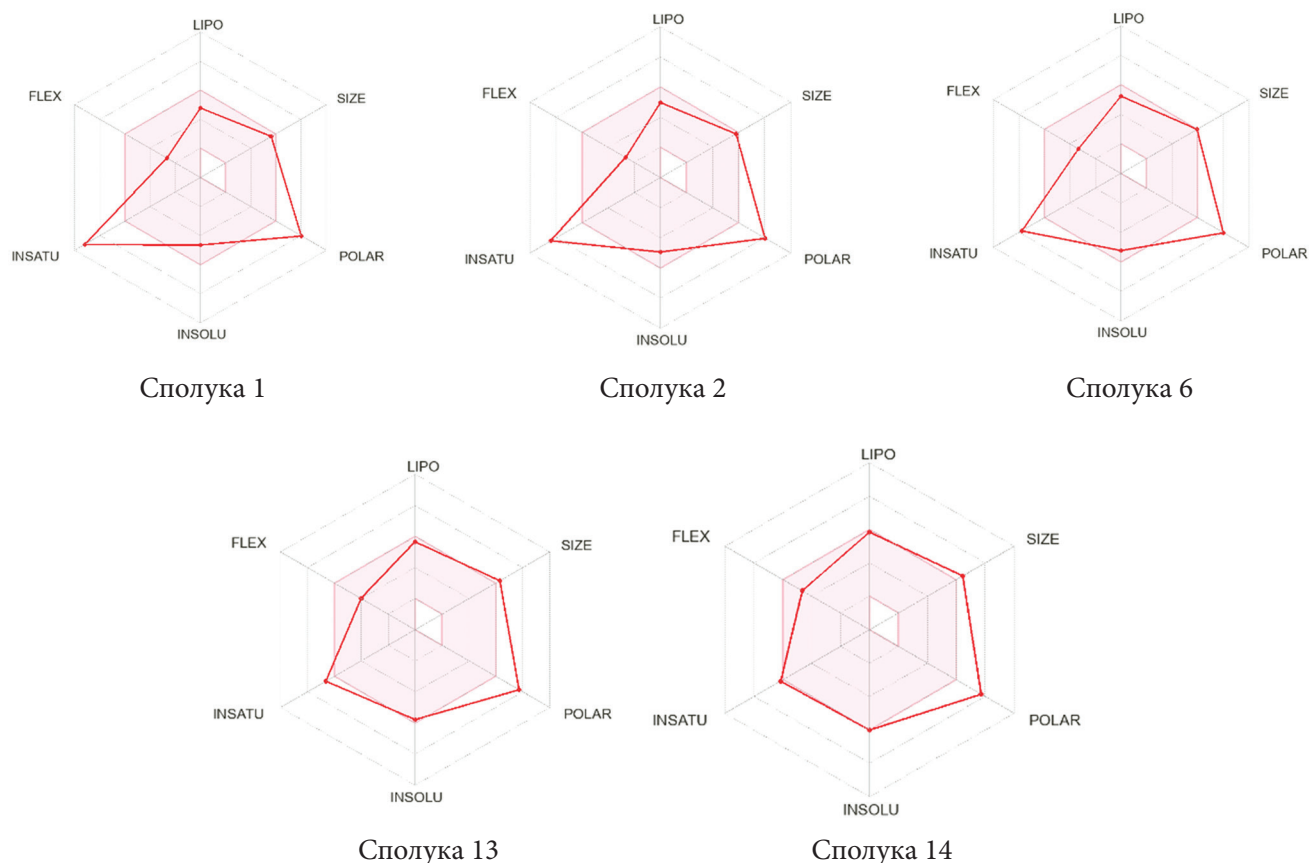


Рис. 2. Радарні графіки молекул з найкращим ADME профілем

в ізатиніліденовому фрагменті. Крім того, ми визначили коефіцієнт $\text{Log } K_p$ (у см/с), який вказує на здатність сполуки проникати через шкіру. Чим від'ємніший логарифм, тим менш проникною є дана молекула. Нашим похідним не властива висока проникність крізь шкіру, значення $\text{Log } K_p$ коливається в межах -5,46 до -7,43 см/с. Беручи до уваги розрахований показник біологічної доступності (BS), що становить 0,55, і є достатнім при діапазоні від 0 до 1, у перспективі доцільно досліджувати інші шляхи введення.

Для визначення ймовірної «лікоподібності» молекул і відсіву сполук із неприйнятним фармакокінетичним профілем ми використали п'ять фільтрів (Lipinski, Ghose, Egan, Veber і Muegge), в основі яких лежать правила для перорально доступних ЛЗ. Вони окреслюють взаємозв'язок між фармакокінетичними та фізико-хімічними параметрами. Згідно *in silico* прогнозів, усі 17 сполук відповідають правилам Lipinski. Крім того, похідне із незаміщеним 5-ізатиніліденовим фрагментом (сполука 1), як і базова структура, відповідає правилам Ghose. Непроходження модельних сполук через деякі фільтри лікоподібності (Veber, Egan, Muegge) викликане високим значенням показника TPSA, верхня межа якого для різних фільтрів не повинна перевищувати 130–150 Å².

При визначенні у структурах молекул фрагментів, які заважають проведенню аналізу чи володіють здатністю до неконтрольованого зв'язування з багатьма біологічними мішенями, програма видала сповіщення про наявність роданінового циклу, тіокарбонільної групи та акцепторів Міхаеля. Виходячи із сучасних уявлень про молекулярний дизайн, наявність у формулах сполук зазначених фрагментів є допустимою. Останнім часом спорідненість молекул до різних терапевтичних мішеней розцінюється як перевага і є основою для подальшої оптимізації їх структури [18]. Спільною позитивною характеристикою даного ряду сполук є прогнозоване значення показника SA, що коливається в межах 3,73–4,63 і свідчить про ймовірний неважкий синтез. На жаль, серед досліджених 5-ізатинілідензаміщених похідних не було знайдено сполук-лідерів, для яких вимага-

ється $MW \leq 350$ г/моль, $XLOGP3 \leq 3,5$ і $\text{Rotors} \leq 7$. Можливість прогнозування складності синтезу і подібності похідних до сполук-лідерів (Leadlikeness) окреслює наші подальші дії.

ВИСНОВКИ

1. 5-Ізатинілідензаміщені похідні характеризуються задовільними ADME властивостями, достатньою біо- (BS = 0,55) та синтетичною доступністю (SA = 3,73–4,63). Обмеження стосуються перорального способу введення, що спровоковано порушенням діапазону значень TPSA і F-Csp³. Передбачається невисока проникність молекул через шкіру ($\text{Log } K_p$ від - 5,46 до - 7,43 см/с).
2. Введення замісників (CH_3 -, C_2H_5 -, $\text{n-C}_3\text{H}_7$ -, $\text{i-C}_3\text{H}_7$ -) у 5 та/або 1 положення ізатиніліденового фрагмента потенційно сприяє покращенню фізико-хімічних показників молекул. Подальше ж видовження чи розгалуження алкільних радикалів, а також введення атомів галогену в зазначені положення, ймовірно, не призведе до оптимізації ADME профілю молекул.
3. Одержані результати прогнозування підтверджують перспективність пошуку потенційних БАС з оптирисьним ADME профілем серед похідних тіазолідину з бензотіазольним фрагментом у молекулах. Для похідних ряду доцільно провести дослідження можливих шляхів введення або здійснити структурну модифікацію молекул з метою одержання перорально доступних речовин.

Конфлікт інтересів: автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було здійснено без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Los OV, Sinenko VO, Kobzar OL, et al. Synthesis and in vitro anticancer potential of new thiazole-containing derivatives of rhodanine. Chem. Heterocycl. Compd. 2023;59,484–493. DOI: 10.1007/s10593-023-03220-z.

2. Toumi A, Boudriga S, Hamden K, et al. Synthesis, antidiabetic activity and molecular docking study of rhodanine-substituted spirooxindole pyrrolidine derivatives as novel α -amylase inhibitors. *Bioorg. Chem.* 2021;106: 104507. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104507.
3. Bramorski Mohr ET, Lubschinski TL, Oliveira JMDD, et al. Thiazolidines derivatives and their anti-inflammatory activity in LPS-induced RAW 264.7 macrophages: a systematic review and meta-analysis. *Natural Product Research.* 2024;1–17. DOI: 10.1080/14786419.2024.2394103.
4. Chaurasya A, Chawla P, Monga V, Singh G. Rhodanine derivatives: an insight into the synthetic and medicinal perspectives as antimicrobial and antiviral agents. *Chem. Biol. Drug Des.* 2023;101;500–549. DOI: 10.1111/cbdd.14163.
5. Varun, Sonam, Kakkar R. Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications. *Medchemcomm.* 2019;10(3):351–368. DOI: 10.1039/c8md00585k.
6. Cheke RS, Patil VM, Firke SD, et al. Therapeutic Outcomes of Isatin and Its Derivatives against Multiple Diseases: Recent Developments in Drug Discovery. *Pharmaceuticals.* 2022;15(3):272. DOI: 10.3390/ph15030272.
7. Guo H. Isatin derivatives and their anti-bacterial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2019;164:678–688. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.017.
8. Tratrát C. Benzothiazole as a Promising Scaffold for the Development of Antifungal Agents. *Curr Top Med Chem.* 2023;23(7):491–519. DOI: 10.2174/1568026623666230124152429.
9. Sumit, Kumar A, Mishra AK. Advancement in Pharmacological Activities of Benzothiazole and its Derivatives: An Up to Date Review. *Mini Rev Med Chem.* 2021;21(3):314–335. DOI: 10.2174/1389557520666200820133252.
10. Sharma PC, Sharma D, Sharma A, et al. New horizons in benzothiazole scaffold for cancer therapy: Advances in bioactivity, functionality, and chemistry. *Applied Materials Today.* 2020;20:100783. DOI: 10.1016/j.apmt.2020.100783.
11. Yadav R, Meena D, Singh K, Tyagi R, Yadav Y, Sagar R. Recent advances in the synthesis of new benzothiazole based anti-tubercular compounds. *RSC Advances.* 2023;13(32):21890–21925. DOI: 10.1039/d3ra03862a.
12. Kale A, Kakde R, Pawar S, Thombare R. Recent Development in Substituted Benzothiazole as an Anticonvulsant Agent. *Mini Rev Med Chem.* 2021;21(8):1017–1024. DOI: 10.2174/1389557521666201222145236.
13. Zheng XJ, Li CS, Cui MY, Song ZW, et al. Synthesis, biological evaluation of benzothiazole derivatives bearing a 1,3,4-oxadiazole moiety as potential anti-oxidant and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2020;30(13):127237. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127237.
14. Kumar G, Singh NP. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic evaluation of thiazole/oxazole substituted benzothiazole derivatives. *Bioorganic Chemistry.* 2021;107:104608. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104608.
15. Mosula, L. M. [Correlation «structure – anticancer activity» of 4-thiazolidone with benzothiazol fragment in the molecule]. *Zaporozhye medical journal.* 2013;1(76):58–62. [in Ukrainian]. DOI: 10.14739/2310-1210.2013.1.15506.
16. Mosula LM. [Antiviral activity of 3-benzothiazole substituted 4-thiazolidinone derivatives]. *Pharmaceutical review.* 2012;3:22–26. [in Ukrainian]. DOI: 10.11603/2312-0967.2012.3.2627.
17. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017;7:42717. DOI: 10.1038/srep42717.
18. Lesyk R. Drug design: 4-thiazolidinones applications. Part 1. Synthetic routes to the drug-like molecules. *Journal of Medical Science.* 2020;89(1):33–49. DOI: 10.20883/medical.406.

IN SILICO STUDIES OF PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF A SERIES OF 5-ISATINYLIDENE-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF N-(4-OXO-2-THIOXO-THIAZOLIDIN-3-YL)-2-(2-OXOBENZO[d]THIAZOL-3(2H)-YL)ACETAMIDE

Mosula L. M., Olishchuk Y. V., Mosula V. S.

Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

mosula@tdmu.edu.ua

Background. A 'rational' approach to Drug Design involves virtual screening of compounds at an early stage to identify hit compounds and filter out unpromising molecules. The known potential of thiazolidine and benzothiazole scaffolds and the confirmed biological activity of their derivatives prompted us to search for 'drug-like' compounds.

Aim: primary screening and evaluation of the physicochemical and pharmacokinetic parameters of molecules using an online service.

Materials and methods. Materials: 5-isatinylidene-substituted derivatives of N- (4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl)acetamide (17 compounds). Methods: a freely available Swiss web tool SwissADME, hosted at <http://www.swissadme.ch/>. This in silico method allows for rapid calculation of the physicochemical parameters of molecules, determination of their pharmacokinetic parameters, and assessment of 'drug-likeness' and oral bioavailability.

Results. The computer modeling of a series of 5-isatinylidene-substituted derivatives of thiazolidine with a benzothiazole moiety is substantiated and implemented. *In silico* screening of the physicochemical and pharmacokinetic properties of the molecules enabled prediction of their 'drug-likeness' and oral applicability. The value of the compounds for medicinal chemistry was determined based on the predicted ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination) properties. According to the results, the investigated derivatives successfully pass the Lipinski filter and are characterized by moderate bioavailability (BS = 0.55) and synthetic accessibility (SA = 3.73–4.63). Low oral bioavailability is due to deviations in the permissible range of physicochemical parameters responsible for molecule polarity and saturation. Introducing alkyl radicals (CH₃-, C₂H₅-, n-C₃H₇-, i-C₃H₇-) at the 5th and/or 1st positions of the isatinylidene moiety leads to slight improvements in these indicators. Further elongation or branching of substituents optimizes molecule saturation but does not normalize the polarity characteristic of orally available substances. The best bioavailability radars are associated with compounds 13 and 14, while compound 1, according to ADME criteria, can be considered the most similar to existing drugs.

Conclusion. The predicted ADME profile of the 5-isatinylidene-substituted derivatives is sufficiently acceptable, with limitations related only to the oral route of administration. It is advisable to explore alternative administration routes, and for the development of orally available molecules, optimize the structure and conduct targeted synthesis of 'hit compounds' followed by thorough in vitro and in vivo studies.

Key words: thiazolidines, benzothiazoles, isatin, *in silico* screening, SwissADME.

ОЦІНКА РИЗИКУ НЕБЕЗПЕЧНОГО ВПЛИВУ ІНСЕКТИЦИДІВ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ПРИ СПОЖИВАННІ ПРОДУКЦІЇ ОЛІЙНИХ КУЛЬТУР

Чаплій С.О. <https://orcid.org/0009-0006-9631-462X>
Вавріневич О.П. <https://orcid.org/0000-0002-4871-0840>

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

elena-vavrinevich@ntnu.ua

Актуальність. На сьогоднішній день в світі існує проблема контамінації пестицидами олійних культур і рослинної олії. Наявність залишків пестицидів в сільськогосподарській продукції може становити небезпеку для здоров'я населення та спричиняти як гостру так і хронічну патологію. Аналіз структури інсектицидів, які зареєстровано на олійних культурах за хімічними класами показав, що перше місце посідали інсектициди класу піретроїди (54,1 %), друге – неонікотиніоїди – 45,4%.

Ціль: оцінка ризику для здоров'я населення при споживанні продукції олійних культур, вирощених при застосуванні інсектицидів найбільш поширених в Україні хімічних класів (неонікотиніоїдів – ацетаміприду, імідаклоприду, тіаклоприлу та піретроїдів – лямбда-цигалотрину, альфа-циперметрину).

Матеріали та методи. В роботі використано метод математичного моделювання поведінки пестицидів в олійних культурах, розрахунковий метод для оцінки ризику для населення за показниками Р (ризик при споживанні продукції олійних культур) та ІПНВП (інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів). Статистичний аналіз виконано відповідно до сучасних вимог з використанням відповідного програмного забезпечення (IBM SPSS StatisticsBase v.22).

Результати. Було встановлено, що діючі речовини класу піретроїди (лямбда-цигалотрин і альфа-циперметрин) належать до 3 класу небезпеки, неонікотиніоїди (ацетаміприд, імідаклоприд, тіаклоприд) – до 4 класу небезпеки. Такі відмінності у класах небезпеки між інсектицидами різних хімічних класів за показником ІПНВП зумовлені тим, що піретроїди є більш токсичними і стійкішими у сільськогосподарських культурах. Оцінка ризику при споживанні продукції олійних культур (олія, крупи), вирощених при застосуванні досліджуваних інсектицидів показала, що величини ризику (Р) коливались в діапазоні від $3,87 \times 10^{-04}$ до $3,10 \times 10^{-02}$, що не перевищує допустиму величину (менше 1).

Висновок. Удосконалено критерії, які слід використовувати при виконанні моніторингових досліджень та запропоновано алгоритм оцінки їх небезпечності. Встановлено, що обов'язковому контролю і моніторингу підлягають діючі речовини класу піретроїди (лямбда-цигалотрин, альфа-циперметрин).

Ключові слова: піретроїди, неонікотиніоїди, ризик для населення, олійні культури, моніторинг.

Актуальність. Захист олійних культур, при їх вирощуванні, в промислових умовах здійснюється на всіх етапах вегетації і направлений проти усіх видів ураження (патогени різних видів, бур'яни та шкідники). На сьогоднішній день в світі існує проблема контамінації пестицидами олійних культур і рослинної олії [1, 2]. Наявність залишків пестицидів в сільськогосподарській продукції може становити небезпеку для здоров'я населення та спричиняти як гостру так і хронічну патологію [3, 4].

Аналіз асортименту пестицидів, дозволених до застосування на території України для захисту сільськогосподарських культур, в тому числі олійних показав, що станом на 2024 рік зареєстровано 2244 пестицидів, з них 325 інсектицидів, в тому числі 207 інсектицидів для захисту олійних культур (63,7 %) на основі 47 діючих речовин різних хімічних класів [5].

Серед факторів, що зумовлюють небезпеку пестицидів є їх фізико-хімічні властивості, а також належність хімічного класу. Аналіз структури інсектицидів, які зареєстровано на олійних культурах за хімічними класами показав, що перше місце посідали інсектициди класу піретроїди (54,1 %), друге – неонікотинοїди – 45,4% [5].

Ціль: оцінка ризику для здоров'я населення при споживанні продукції олійних культур, вирощених при застосуванні інсектицидів найбільш поширених в Україні хімічних класів (неонікотинοїдів – ацетаміприду, імідаклопри-

ду, тіаклоприлу та піретроїдів – лямбда-цигалотрину, альфа-циперметрину).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз результатів натурних досліджень, які виконувались у 2023 р. на базі Інституту гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (ІГЕ). Фізико-хімічні властивості діючих речовин досліджуваних інсектицидів наведені в табл. 1.

Математичне моделювання поведінки інсектицидів класу неонікотинοїди та піретроїди в олійних культурах проведено з використанням рівняння першого порядку, що дозволило розрахувати період напівруйнації (T50) досліджуваних пестицидів [8].

Оцінку ризику проведено за моделлю запропонованою фахівцями ІГЕ [9, 10]. Оцінки потенційного ризику (Р) небезпечного впливу пестицидів здійснено шляхом співставлення можливого добового надходження пестициду з продуктами (МДНПП) та допустимого добового надходження пестициду з продуктами (ДДНПП). Також оцінено інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів (ІПНВП), який враховує стійкість пестицидів (T50), величину ДДД і середнє споживання продукту за добу. Кожному критерію присвоюються бали від 1 до 4.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості діючих речовин [6, 7]

Діюча речовина	Розчинність у воді, мг/л	logP Ков	PF (олія)
альфа-циперметрин	0,004	4,74	0,71
ацетаміприд	2950	0,8	0,08
імідаклоприд	610	0,57	<0,23
лямбда-цигалотрин	0,005	5,5	<1,0
тіаклоприд	184	1,26	<0,08

Примітки: logP Ков – коефіцієнт розподілу в системі октанол-вода; PF – фактор переробки.

Вибір критеріїв для визначення доцільності моніторингу інсектицидів здійснено з урахуванням рекомендацій вітчизняних фахівців [10, 11, 12], МОЗ України [13] та враховано рекомендації ЄС [6, 7, 14].

Оцінку вибірок на нормальність розподілу даних виконано за критерієм W-критерій Шапіро-Уїлка ($n < 30$). Для порівняння вибірок використовували в залежності від нормальності розподілу W та T-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні та t-критерій Ст'юдента. В процесі статистичного аналізу визначали наступні параметри: медіану, похибку медіани, дисперсію вибірок, середнє квадратичне відхилення, частку. Рівень статистичної значимості 80% при 0,05. Статистичний аналіз виконано відповідно до сучасних вимог з використанням відповідного програмного забезпечення (IBM SPSS StatisticsBase v.22).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів математичного моделювання поведінки досліджуваних інсектицидів в олійних вегетуючих культурах показав, що в середньому T_{50} в олійних культурах альфа-циперметрину складав $12,4 \pm 1,6$ доби, лямбда-цигалотрину – $13,8 \pm 1,5$ доби, ацетаміприду – $10,8 \pm 1,1$ доби, імідаклоприду – $12,6 \pm 1,0$ доби, тіаклоприду – $11,4 \pm 2,3$ доби.

Отримані результати були використані при обчисленні ІПНВП (табл. 2). Було встановлено, що діючі речовини класу піретроїди (лямбда-цигалотрин і альфа-циперметрин) належать до 3 класу небезпеки, неонікотиноїди (ацетаміприд, імідаклоприд, тіаклоприд) – до 4 класу небезпеки. Такі відмінності між інсектицидами різних хімічних класів за показником ІПНВП зумовлені тим, що піретроїди є більш токсичними і стійкішими у сільськогосподарських культурах порівняно з неонікотиноїдами.

Оцінка ризику при споживанні продукції олійних культур, вирощених при застосуванні досліджуваних інсектицидів показала, що Р коливались в діапазоні від $3,87 \times 10^{-04}$ до $3,10 \times 10^{-02}$, що не перевищує допустиму величину (менше 1).

Слід відзначити, що найбільші ризики для людини при споживанні олійних культур виявлено при використанні лямбда-цигалотрину на соняшнику ($3,10 \times 10^{-02}$) та ріпаку ($1,55 \times 10^{-02}$), а найменші величини ризику встановлено при застосуванні інсектицидів на основі імідаклоприду на соняшнику та кукурудзі ($3,87 \times 10^{-04}$).

Базуючись на аналізі результатів тесту Шапіро-Уїлка було встановлено, що обидві вибірки величин ризику для неонікотиноїдів (W-критерій Шапіро-Уїлка = 0,876, $p = 0,069$) і піретроїдів (W-критерій Шапіро-Уїлка = 0,791, $p = 0,123$) відповідають нормальному розподілу. В середньому величини Р для піретроїдів склали $1,86 \times 10^{-02} \pm 4,97 \times 10^{-04}$, неонікотиноїдів – $2,14 \times 10^{-03} \pm 5,94 \times 10^{-04}$. Встановлено, що величини ризику небезпечного впливу інсектицидів класу піретроїдів достовірно вищі за t-критерієм Ст'юдента ніж неонікотиноїдів ($t=6,07$; $p=0,001$).

На думку фахівців, важливо здійснювати моніторинг на всіх етапах виробництва олій, включаючи вирощування, збирання, переробку та її зберігання, щоб гарантувати якість та безпеку харчових рослинних олій [16]. Згідно рекомендацій вітчизняних фахівців були запропоновані критерії відбору для проведення моніторингу фунгіцидів в сільськогосподарській сировині та харчових продуктах [11], рекомендовано ризикорієнтований підхід оцінки їх небезпечності [12] та удосконалено систему моніторингу пестицидів, які можуть впливати на щитоподібну залозу [17, 18]. Враховували також рекомендації європейських фахівців, які пропонують здійснювати оцінку небезпеки з урахуванням фактору переробки (PF) залишків пестицидів [14], величина якого залежить від виду культури, а також фізико-хімічних властивостей пестициду [16]. З урахуванням проведеного аналізу вважаємо, що при вирішенні питання оцінки небезпечності і необхідності моніторингу досліджуваних інсектицидів в продукції олійних культур, важливо враховувати фізико-хімічні властивості, такі як ліпофільність пестицидів ($\log P$ Ков), а також PF.

Таблиця 2

Оцінка показників небезпечності інсектицидів при вживанні продукції олійних культур

Діюча речовина	Препарат	Культура	T_{50} (UA), діб (M±m)	ΣT_{50} (UA), діб (M±m)	T_{50} (EU), діб (M±m)	¹ Оцінка в балах	ДДД, мг/кг [15]	² Оцінка в балах	Середнє споживання продукту, г/добу*	³ Оцінка в балах	ІПНВП, $\Sigma_{1,2,3}$ балів	Клас небезпеки
альфа-циперметрин	Разит	соняшник	12,4±1,6	12,4±1,6	6,7±2,0	2	0,005	3	19,5	1	6	3
	Амісект Дуо	ріпак	9,7±2,4	10,8±1,1	8,7±3,2	2	0,01	2	19,5	1	5	4
	Інзак Зеон	ріпак	8,3±0,1			2	0,01	2	19,5	1	5	4
ацетаміприд	Інзак Зеон	соняшник	8,8±0,2			2	0,01	2	19,5	1	5	4
	Разит	соняшник	8,8±0,1			2	0,01	2	19,5	1	5	4
	Бомбардир Аква	соняшник	10,5±1,1			2	0,06	1	19,5	1	4	4
імідаклоприд	Разит	соняшник	16,3±1,2	12,6±1,0	5,2±2,4	3	0,06	1	19,5	1	5	4
	Бомбардир Аква	кукурудза	11,0±0,2			2	0,06	1	19,5	1	4	4
	Інзак Зеон	ріпак	10,4±0,5			2	0,003	3	19,5	1	6	3
лямбда-цигалотрин	Інзак Зеон	соняшник	17,2±0,2	13,8±1,5	22,9±1,4	3	0,003	3	19,5	1	7	3
	Амісект Дуо	ріпак	11,4±2,3	11,4±2,3	5,8±1,8	2	0,006	2	19,5	1	5	4

Примітки: T_{50} (UA) – середні значення стійкості пестицидів в ґрунтово-кліматичних умовах України (власні дослідження); T_{50} (EU) – стійкість пестицидів в країнах ЄС та інших країнах світу [6]; M – середнє значення; m – похибка середнього арифметичного; Оцінка в балах [10]: ¹ – T_{50} в рослинах, доба: <5 – 1 бал, 5-14 – 2 бали, 15-30 – 3 бали, >30 – 4 бали; ² – ДДД, мг/кг: >0,02 – 1 бал, 0,0051-0,02 – 2 бали, 0,0021-0,005 – 3 бали, ≤0,002 – 4 бали; ³ – середнє споживання продукту, г/добу: <100 – 1 бал, 100-200 – 2 бали, 201-300 – 3 бали, >300 – 4 бали; ІПНВП (сума балів¹⁺²⁺³) – інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів; * – споживання вказано по олії.

Враховуючи викладене, нами було удосконалено вимоги до вибору критеріїв, які слід враховувати при вирішенні питання моніторингу саме в олійних культурах (табл. 3). Удосконалена методика передбачає присвоєння балів (від 1 до 4) кожному критерію, виходячи із рівня розчинності у воді, величини $\log P$ Ков, PF пестицидів в олії, а також величин їх ДДД, T_{50} в вегетуючих сільськогосподарських культурах, величини P та ІПНВ ХП. Отримані бали сумують та відповідно до суми балів вирішується питання необхідності виконання моніторингових досліджень. При сумі балів 7-11 – моніторинг не обов'язковий, 12-16 – бажаний, 17-21 – обов'язковий, 22-26 – необхідний посилений контроль.

Аналіз результатів оцінки критеріїв, які слід враховувати при визначенні необхідності виконання моніторингових досліджень інсектицидів в олійних культурах показав, що обов'язковому контролю і моніторингу підлягають діючі речовини класу піретроїди (лямбда-цигалотрин, альфа-циперметрин) (табл. 4).

Проведено порівняльний аналіз стійкості (T_{50}) досліджуваних інсектицидів у вегетуючих сільськогосподарських культурах, вирощених в ґрунтово-кліматичних умовах України та інших країнах Європи (табл. 2). Було встановле-

но, що T_{50} ацетаміприду в ґрунтово-кліматичних умовах України порівняно з Нідерландами та Іспанією достовірно не відрізняються за результатами аналізу тесту Вілкосона-Манна-Уїтні ($T=20,0$; $p=0,508$). Аналогічні результати отримано для T_{50} тіаклоприду порівняно з Німеччиною ($T=7,0$; $p=0,547$), імідаклоприду порівняно з Німеччиною, Нідерландами ($T=10,0$; $p=0,103$), лямбда-цигалотрин порівняно з Швецією, Іспанією ($T=6,0$; $p=0,058$) та альфа-циперметрин порівняно з Бельгією, Грецією за t -критерієм Ст'юдента ($t=1,38$; $p=0,249$).

Згідно результатів дослідження, виконаних на базі ІГЕ є бажаним, але не обов'язковим, гігієнічний контроль інсектицидів класу авермектинів (абамектину і емаектину бензоату) [12].

Дослідження проведені в ґрунтово-кліматичних умовах України показали, що застосування сполук класу піразолкарбоксамідів (ізопіразам, седаксан та ін.) за ІПНВП є помірно небезпечним (3 клас) [7]. Представлені результати збігаються з даними отриманими при застосуванні досліджуваних інсектицидів класу піретроїди.

Таблиця 3

Критерії необхідності проведення моніторингу інсектицидів в олійних культурах

Оцінка в балах залежно від значення показника							
Кількість балів	Розчинність у воді, мг/л	$\log P$ Ков	PF (олія)	ДДД, мг/кг	T_{50} в культурі, діб	P	ІПНВ ХП, бали
1	>10000	<1	<0,25	>0,02	<5	≤ 1	3-5
2	100-10000	1-2	0,25-0,75	0,0051-0,02	5-14	>1	6-8
3	1-100	2-3	0,5-1,0	0,0021-0,005	15-30	–	9-11
4	<1	>3	>1,0	$\leq 0,002$	>30	–	>11

Примітки: $\log P$ Ков – коефіцієнт розподілу в системі октанол-вода;

PF – фактор переробки; ДДД – допустима добова доза; T_{50} – період напівруйнації; ІПНВ ХП – інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів

Таблиця 4

Аналіз критеріїв необхідності проведення моніторингу інсектицидів в олійних культурах

Діюча речовина	Оцінка в балах залежно від значення показника								Доцільність моніторингу
	розчинність у воді, мг/л	logP Ков	PF (оля)	ДДД, мг/кг	T ₅₀ в культурі, діб	P	ПНВ ХП, бали	Σ балів	
лямбда-цигалотрин	4	4	3	3	2	1	2	19	обов'язково
альфа-циперметрин	4	4	2	3	2	1	2	18	обов'язково
ацетаміприд	2	1	1	2	2	1	1	10	не обов'язково
імідаклоприд	2	1	1	1	2	1	1	9	не обов'язково
тіаклоприд	2	2	1	2	2	1	1	11	не обов'язково

Примітки: logP Ков – коефіцієнт розподілу в системі октанол-вода; PF – фактор переробки; ДДД – допустима добова доза; T₅₀ – період напівруйнації; ПНВ ХП – інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що розраховані величини ризику при споживанні продукції олійних культур були в діапазоні від $3,87 \times 10^{-04}$ до $3,10 \times 10^{-02}$ і є допустимими.
2. Виявлено, що за інтегральним показником небезпечності при вживанні продуктів діючі речовини класу піретроїди (лямбда-цигалотрин і альфа-циперметрин) належать до 3 класу безпеки, неонікотинноїди (ацетаміприд, імідаклоприд, тіаклоприд) – до 4 класу безпеки.
3. Удосконалено критерії, які слід використовувати при виконанні моніторингових досліджень пестицидів в олійних культурах та запропоновано алгоритм оцінки їх небезпечності.
4. Встановлено, що обов'язковому контролю і моніторингу підлягають діючі речовини класу піретроїди (лямбда-цигалотрин, альфа-циперметрин).

Конфлікт інтересів. Автори стверджують, що конфлікт інтересів при виконанні даного дослідження та написанні рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису здійснено без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Kadžienė G, Pranaitienė S, Auškalnienė O, Veršulienė A, Supronienė S, Žvirdauskienė R, et al. Oilseed Rape, Wheat, and Barley Grain Contamination as Affected by Different Glyphosate Usage. *Plants*. 2023 Mar 16;12(6):1335. DOI: 10.3390/plants12061335.
2. Guo Q, Yue X, Qi X, Feng X, Wang X, Hu X, et al. A study of the pesticide residues in rapeseeds in China: Levels, distribution and health risk assessment. *Environmental Research*. 2024 Jan 4;246: 118110–0. DOI: 0.1016/j.envres.2024.118110.
3. Agneta Åkesson, Donat-Vargas C, Hallström E, Ulf Sonesson, Anneli Widenfalk, Wolk A. Associations between dietary pesticide residue mixture exposure and mortality in a population-based prospective cohort of men and women. *Environment international*. 2023 Dec 1;182: 108346–6. DOI: 10.1016/j.envint.2023.108346.

4. Hossain Md, Hossain Md, Rahman Md, Islam Md, Rahman Md, Adyel T. Retraction: Adyel et al. Health Risk Assessment of Pesticide Residues via Dietary Intake of Market Vegetables from Dhaka, Bangladesh. *Foods*. 2013 Jul 31;2(3):350–1. DOI: 10.3390/foods2030350.
5. State Register of Pesticides and Agrochemicals Allowed for Using in Ukraine – Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine [Internet]. Mepr.gov.ua. 2025 [cited 2025 Jan 6]. [in Ukrainian]. Available on: <https://mepr.gov.ua/upravlinnya-vidhodamy/derzhavnyj-reyestr-pestytsydiv-i-agrohimikativ-dozvolenyh-do-vykorystannya-v-ukrayini>.
6. Lewis KA, Tzilivakis J, Warner D, Green A. An international database for pesticide risk assessments and management. *Hum Ecol Risk Assess Int J*. 2016;22(4):1050–64. DOI: 10.1080/10807039.2015.1133242.
7. Lacoste F, Carré P, Dauguet S, Petisca C, Campos F, Ribera D, et al. Experimental determination of pesticide processing factors during extraction of seed oils. *Food Additives & Contaminants: Part A* [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2024 Nov 10];37(9):1491–502. Available on: https://www.fediol.eu/data/11SAF181_rev4%20FEDIOL%20position%20on%20pesticide%20MRLs%20in%20vegetable%20oils%20and%20fats%20-%20July%202022.pdf.
8. Generic guidance for Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration [Internet]. 2011. Available on: https://esdac.jrc.ec.europa.eu/public_path/projects_data/focus/dk/docs/FOCUSkineticsvc_1_0_Nov23.pdf.
9. Vavrinevych OP, Antonenko AM, Omelchuk ST. Hygienic Assessment of Fungicides on Human Health Influence Risk after Consumption of Agricultural Products Grown in their Application. *Environment&Health*. 2018;1(85):58-2. DOI: 10.32402/dovkil2018.01.058.
10. Antonenko AM, Vavrinevych OP, Omelchuk ST, Korshun M.. Hygienic Substantiation of Forecasting Model of Hazard for Human when Consuming Agricultural Products Contaminated with Pesticides (on Pyrazolecarboxamide Class Fungicides Example). *The Unity of Science : International Scientific Periodical Journal*. 2018:46-48. [in Ukrainian]. Available on: <http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/705/1/10.pdf>.
11. Antonenko A, Vavrinevich O, Omelchuk S, Bardov V, Borisenko A. Hygienic grounds for selection criteria for pesticide detection in agricultural commodities, food products and soil (example for fungicides). *Actual problem of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2019 Nov 8;19(3):104–8. [in Ukrainian]. DOI: 10.31718/2077-1096.19.3.104.
12. Vavrinevych O. Improvement of the monitoring system for different groups and chemical classes of pesticides in water of water bodies for economic, drinking and cultural, household use. *Ecological problems of human life: Materials of a scientific and practical conference with international participation, Kyiv; 2020*. [in Ukrainian]. Available on: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/2584/3/Екологічні%20та%20гігієнічні%20проблеми_1-%2021%20ст.pdf.
13. DSanPiN 8.8.1.002-98. Pesticides. Classification by Degree of Danger: State Sanitary Rules and Norms 8.8.1.002-98. A Collection of Important Official Materials on Sanitary and Anti-Epidemic Issues. Kyiv. 2000;9(P.4):249–6. [in Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va002282-98#Text>.
14. Zincke F, Fischer A, Kittelmann A, Kraus C, Scholz R, Michalski B. First update of the EU database of processing factors for pesticide residues. *EFSA Supporting Publications*. 2022 Sep;19(9). DOI: 10.2903/sp.efsa.2022.EN-7453
15. About Approval of the Hygienic Standards and Regulations for the Safe Use of Pesticides and Agrochemicals: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated February 2, 2016 No. 55 (as amended) [cited 2024 Nov 6]. [in Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0207-16#Text>
16. Zhou Y, Zhao W, Lai Y, Zhang B, Zhang D. Edible Plant Oil: Global Status, Health Issues, and Perspectives. *Frontiers in Plant Science*. 2020 Aug 28;11. DOI: 10.3389/fpls.2020.01315

17. Antonenko A, Vavrinevych O, Omelchuk S, Shpak B, Bardov V, Novohatska O, Zinchenko T, Tkachenko S. Substantiation of necessity for monitoring in the environmental objects of avermectin insecticides considering their possible impact on the thyroid gland. Public Health Forum. 2019;5(XIII),1(48):59. [Internet]. [cited 2024 Nov 6]. Available on: <http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/748/1/48.pdf>.
18. Antonenko AM, Vavrinevych OP, Omelchuk ST, Shpak BI, Korshun MM. Improvement of the monitoring system in the environment of pesticides affecting thyroidgland. Environment & Health. 2019 Nov 29;4(93):12–8. DOI: 10.32402/dovkil2019.04.012.

RISK ASSESSMENT OF INSECTICIDES' HAZARDOUS EFFECT ON THE HEALTH OF THE POPULATION CONSUMING OIL CROP PRODUCTS

Chapliiev S. O., Vavrinevych O. P.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

elena-vavrinevich@nmu.ua

Background. Today, the world is facing a problem of pesticide contamination of oil crops and vegetable oil. The presence of pesticide residues in agricultural products can pose a threat to public health and cause both acute and chronic damage. Analysis of the structure of insecticides registered on oilseed crops by chemical classes showed that the first place was taken by insecticides of the pyrethroid class (54.1%), the second - neonicotinoids (45.4%).

Aim: to assess the risk to public health when the population may consume oilseed crops grown using insecticides of the most common chemical classes in Ukraine (neonicotinoids - acetamiprid, imidacloprid, thiacloprid; and pyrethroids - lambda-cyhalothrin, alpha-cypermethrin).

Materials and methods. The method of mathematical modelling of the pesticide behaviour in oilseed crops, a calculation method for assessing the risk to the population by the indicators P (risk when consuming oilseed crops) and integral indicator of hazard while consuming products (IIH/IIHCP) were used in the study. Statistical analysis was performed following modern requirements using the appropriate software (IBM SPSS StatisticsBase v.22).

Results. It was found that the active substances of the pyrethroid class (lambda-cyhalothrin and alpha-cypermethrin) pertain to hazard class 3, neonicotinoids (acetamiprid, imidacloprid, thiacloprid) – to hazard class 4. Such differences in hazard classes between insecticides of different chemical classes, according to the IIH indicator, are because pyrethroids are more toxic and more persistent in agricultural crops. Risk assessment when consuming oilseed products (oil, cereals) grown with the application of the studied insecticides showed that the risk values (P) ranged from $3,87 \times 10^{-04}$ to $3,10 \times 10^{-02}$, which does not exceed the acceptable value (less than 1)/

Conclusion. The criteria for performing monitoring studies have been improved, and an algorithm for assessing their hazard has been proposed. It has been established that the active substances of the pyrethroid class (lambda-cyhalothrin, alpha-cypermethrin) are subject to mandatory control and monitoring.

Key words: pyrethroids, neonicotinoids, population risk, oilseed crops, monitoring.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА УМОВ ПРАЦІ ПРАЦІВНИКІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПЕСТИЦИДІВ В СИСТЕМІ ХІМІЧНОГО ЗАХИСТУ ПОСІВІВ СОНЯШНИКА

Гулай Т.О. <https://orcid.org/0000-0003-1905-7843>
Омельчук С.Т. <https://orcid.org/0000-0003-3678-4241>

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

hulay18@ukr.net

Актуальність. Застосування пестицидів є необхідністю на сьогоднішній день. Порушення медико-санітарних нормативів при застосуванні пестицидів може привести до розвитку гострих і хронічних отруєнь, виникнення серйозних віддалених наслідків для здоров'я працівників. Тому, оцінка професійного ризику для осіб, зайнятих у застосуванні пестицидів є актуальною.

Ціль: провести гігієнічну оцінку умов праці осіб, які зайняті застосуванням хімічних засобів захисту рослин, а саме Стратос Ультра, Дуал Голд, Круїзер, Енжіо, Максим XL, Амістар Екстра, Реглон Супер на соняшнику для прогнозування ризику їх небезпечного впливу та розробки профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Оцінку умов праці і аналіз професійного ризику здійснювали згідно з чинними в Україні методичними рекомендаціями. Визначення вмісту діючих речовин в пробах повітря, змивах з поверхні шкіри і нашивках на спецодязі виконували хроматографічними методами. Статистичну обробку результатів виконали за допомогою пакету ліцензійних статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22, MS Exel (2013).

Результати. Проведені натурні дослідження умов праці під час виконання виробничих операцій по застосуванню досліджуваних пестицидів показали, що у повітрі робочої зони працівників та атмосферному повітрі в зоні зносу циклоксидим, S-метолахлор, тіаметоксам, лямбда-цигалотрин, флудіоксоніл, металаксил-М, азоксистробін, ципроконазол, дикват виявили в кількості нижче межі кількісного визначення. Величини ризику небезпечного впливу пестицидів на працівників, при виконанні різних виробничих операцій при комплексному надходженні склали $0,220 \pm 0,042$, комбінованому – $0,515 \pm 0,125$. Частка перкутанного ризику становила в середньому $53,92 \pm 6,49$ %.

Висновок. Встановлено, що комплексний, перкутаний, інгаляційний ризики небезпечного впливу досліджуваних пестицидів на працівників є допустимими та обґрунтовано медико-санітарні нормативи безпечного застосування пестицидів на соняшнику.

Ключові слова: пестициди, умови праці, професійний інгаляційний та перкутаний ризик, соняшник.

Актуальність. На сьогоднішній день близько 25-30% світового обсягу сояшника вирощується в Україні. Природно-кліматичні умови дозволяють вирощувати його практично на всій території нашої держави [1]. Згідно з даними Державної служби статистики України площа посівів сояшника збільшувалась з кожним роком, хоч через російське вторгнення посівні площі значно зменшилися від 6,5 млн. га до 4,5 млн. га. Проте Україна залишається лідером у вирощуванні насіння та експорті сояшникової олії [2]. Для підвищення урожайності використовують пестициди, асортимент яких за останні 10 років зріс на 73% загальної кількості хімічних засобів захисту, з них на сояшнику на 165% [3, 4].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) отруєння пестицидами оцінюється як проблема на глобальному рівні. Щорічно реєструється понад 385 мільйонів випадків отруєння пестицидами, із яких близько 300 тисяч закінчуються летально [7]. Найбільш вразливою групою населення, що піддається впливу пестицидів є працівники, які безпосередньо контактують з пестицидами, та, відповідно, мають високий ризик гострих і хронічних отруєнь. Ще однією проблемою є ризик виникнення віддалених наслідків для здоров'я, що можуть виникати при тривалому контакті з низькими дозами хімічних речовин [5, 6, 8]. Тому акту-

альною є оцінка умов праці осіб, задіяних при застосуванні пестицидів, та оцінка ризику їх небезпечного впливу на працівників [9].

Ціль: гігієнічна оцінка умов праці осіб, задіяних при застосуванні препаратів Стратос Ультра, Дуал Голд, Круїзер, Енжіо, Максим XL, Амістар Екстра, Реглон Супер на посівах сояшника, для оцінки ризику їх небезпечного впливу та розробки профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено препарати: гербіциди Стратос Ультра (діюча речовина (ДР) циклоксимид) з нормою витрати 2,5 л/га (обробка на стадії 2-3 листочків), Дуал Голд (ДР метолахлор) – 1,6 л/га (ґрунтове внесення з одночасним висівом насіння), інсектициди Енжіо (ДР тіаметоксам та лямбда-цигалотрин) – 0,18 л/га (обробка по вегетації), Круїзер (ДР тіаметоксам) – 10,0 л/т (передпосівна обробка насіння), фунгіциди Амістар Екстра (ДР ципроконазол та азоксистробін) – 1,0 л/га (обробка по вегетації), Максим XL (ДР флудіоксонілу та металаксил-М) – 1,0 л/т (передпосівна обробка насіння), десикант Реглон Супер (ДР дикват дибромід) – 3,0 л/га (обробка на стадії побуріння кошиків). Фізико-хімічні характеристики досліджуваних речовин наведені в табл. 1 [10].

Таблиця 1

Фізико-хімічні параметри досліджуваних діючих речовин [10]

Діюча речовина	Хімічна формула	Молекулярна маса, г/моль	Розчинність у воді при 20°C, мг/л	Коефіцієнт п – октанол/ вода, рН7, 50°C	Тиск пари при 25°C, мПа
Циклоксимид	$C_{17}H_{27}NO_3S$	325,5	53	1,36	0,01
S-метолахлор	$C_{15}H_{22}ClNO_2$	283,8	480	3,05	3,7
Тіаметоксам	$C_8H_{10}ClN_5O_3S$	291,7	4100	-0,13	-0,13
Лямбда-цигалотрин	$C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$	449,9	0,005	6,9	0,0002
Флудіоксоніл	$C_{12}H_6F_2N_2O_2$	248,19	1,8	4,12	$3,90 \times 10^{-4}$
Металаксил-М	$C_{15}H_{21}NO_4$	279,33	26000	1,71	3,3
Азоксистробін	$C_{22}H_{17}N_3O_5$	403,4	6,7	2,5	$1,10 \times 10^{-7}$
Ципроконазол	$C_{15}H_{18}ClN_3O$	291,78	93	3,09	0,026
Дикват	$C_{12}H_{12}N_2$	184,24	718000	-4,6	-4,6

Натурні дослідження умов праці проводили в Київській, Черкаській, Харківській областях відповідно до чинних методичних рекомендацій [11]. Приготування робочих розчинів досліджуваних препаратів здійснював заправник на розчинному вузлі в безпосередній близькості від оброблюваної ділянки поля. Тривалість операції з приготування робочого розчину заправниками становила 10 хв. Обробку посівів сояшника проводив тракторист впродовж – 40 хв. У проведенні робіт із протруювання насіння було зайнято 3 особи: оператор розчинного вузла (оператор № 1), оператор зашивочної машини (оператор № 2), висів насіння проводив тракторист протягом – 40 хв. При авіадесикації посівів сояшника приймали участь заправник, сигнальник і пілот. До початку робіт і після їх завершення було проведено медичний огляд працюючих (артеріальний тиск, пульс, стан шкірних покривів). Працюючі при виконанні виробничих операцій були одягнені у спеціальний захисний одяг та використовували індивідуальні засоби захисту (гумові рукавички, респіратори).

Обробку сояшнику здійснювали на різних стадіях вегетації досліджуваної культури: передпосівна обробка та висів обробленого насіння, ґрунтове внесення з одночасним висівом насіння сояшнику, обробка посівів по вегетації та десикація перед збором врожаю. Динаміку вмісту всіх ДР досліджували в повітрі робочої зони та в повітрі прилеглих до полів територій.

Відбір проб і вимірювання концентрації досліджуваних ДР в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі, в змивах з відкритих ділянок поверхонь шкіри, рукавичок, нашивках на спецодязі працівників проводили методами високоефективної рідинної (ВЕРХ) і газорідинної хроматографії (ГРХ). Межі кількісного визначення та гігієнічні нормативи досліджуваних ДР проводили відповідно затверджених медико-санітарних нормативів [12].

Оцінку професійного ризику здійснювали згідно з методичними рекомендаціями [11]. Враховуючи, що більшість досліджуваних пестицидних препаратів є комбінованими, можлива одночасна дія декількох їх діючих речо-

вин. Тому для оцінки професійного ризику нами було здійснено розрахунки його величин при комбінованому впливі ДР в складі однієї препаративної форми. Комбінований ризик (КР) визначали шляхом простої сумації величин ризику декількох ДР при комплексному надходженні (інгаляційно і перкутанно).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету ліцензійних статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22 та MS Exel (2013).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка результатів натурних досліджень умов праці під час виконання різних виробничих операцій по застосуванню досліджуваних пестицидів показали, що у повітрі робочої зони заправника, тракториста, пілота, сигнальника та повітрі зони зносу (на відстані 25, 50, 100, 300, 500 м від краю дослідної ділянки) ДР циклоксидим, S-метолахлор, тіаметоксам, лямбда-цигалотрин, флудіоксоніл, металаксил-М, азоксистробін, ципроконазол, дикват виявили в кількості нижче межі кількісного визначення. Отримані результати підтверджують, що відсутнє перевищення медико-санітарних нормативів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі.

Аналізуючи вміст ДР у змивах відкритих ділянок шкіри, нашивках на спецодязі працюючих встановили, що забруднення відкритих ділянок шкіри заправника, тракториста, пакувальника, оператора при обробці насіння, пілота і сигнальника досліджуваними ДР не відбувалося. Однак, відмічено забруднення циклоксидимом рукавичок заправника та його спецодягу на рівні 0,01 мг/дм² та 0,003 мг/дм², S-метолахлором у тракториста та заправника на спецодягу на рівні 0,005 мг/дм² та 0,0015 мг/дм², відповідно. Дикватом, азоксистробіном, ципроконазолом, тіаметоксамом забруднення рукавичок заправника на рівні 0,008 мг/дм², 0,002 мг/дм², 0,004 мг/дм², 0,002 мг/дм², відповідно. При цьому загальна кількість пестициду, що потрапила на рукавички працюючих, була значно нижчою від допустимої експозиційної дози і не викликала

у робітників погіршення самопочуття або подразнення шкіри та слизових оболонок очей після закінчення роботи. Тому необхідно зазначити, що використання спецодягу надійно захищає працюючих від впливу препарату оскільки в змивах зі шкіри не було виявлено досліджуваних ДР.

Для прогнозування небезпечності досліджуваних пестицидів для працівників задіяних при їх застосуванні здійснено розрахунки професійного ризику – перкутанний, інгаляційний, комплексний, комбінований (табл. 2).

Величини перкутанного ризику для різних категорій працівників достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$) і становили в середньому $0,111 \pm 0,029$. Аналогічні результати отримано при аналізі величин інгаляційного ризику для працівників. В середньому інгаляційний ризик для професійних контингентів становив $0,109 \pm 0,042$ ($p > 0,05$). Аналіз величин комплексного ризику для працюючих і комбінованого ризику показав, що в середньому вони становили $0,220 \pm 0,042$ і $0,515 \pm 0,125$, відповідно.

Аналізуючи отримані результати встановили, що перкутанний, інгаляційний та комплексний ризику для заправників, трактористів, операторів, пілота, сигнальника склали менше 1.

Аналіз даних за часткою перкутанного ризику для працівників також показав відсутність достовірних відмінностей в залежності від характеру виконуваної операції. Частка перкутанного ризику в середньому становила $53,92 \pm 6,49$ % (табл. 2).

Для препаратів, що містять дві ДР нами було розраховано комбінований професійний ризик. Аналіз отриманих результатів показав, що при застосуванні препарату Енжіо (ДР тіаметоксам, лямбда-цигалотрин) комбінований ризик для заправника складав – 1,025, тракториста – 0,569, що свідчить про перевищення допустимої величини ризику при застосуванні даного препарату для заправника. Для тракториста комбінований ризик менший допустимої величини (менше 1). Комбінований ризик при застосуванні препарату Амістар Екстра (азоксистробін та ципроконазол) за нашими розрахунками склав для заправника

– 0,518652, тракториста – 0,580052, препарату Максим XL (флудіоксоніл та металаксил-М) комбінований ризик для заправника – 0,162, тракториста – 0,238, що також не перевищує допустимі величини.

Порівняльний аналіз отриманих результатів оцінки ризику небезпечного впливу пестицидів на працівників при різних шляхах надходження з результатами оцінки ризику інших груп та хімічних класів пестицидів при їх застосуванні на олійних культурах показав, що у більшості випадків комплексний ризик не перевищує 1 і є допустимим [13, 14]. Так, ризик небезпечного впливу стробілуринових фунгіцидів, рекомендованих для захисту олійних культур, при комплексному впливі на працюючих залежав від виду виконуваних робіт та способу обробки. Так сумарний реальний ризик для сигнальників складав $(6,97 \pm 1,85) \times 10^{-2}$ і пілотів $(6,63 \pm 1,91) \times 10^{-2}$, для заправників – $(2,06 \pm 0,42) \times 10^{-2}$ [13]. При застосуванні пестицидів для захисту баштанних та ягідних культур величини перкутанного ризику становили максимум $0,069 \pm 0,044$, інгаляційного – $0,005 \pm 0,003$, ризику при комплексному впливі на працюючих – $0,069 \pm 0,044$, комбінованому – $0,017 \pm 0,003$. Частка перкутанного ризику була 47,3-99,9% [14]. Оцінка ризику для працюючих після обприскування посівів сої пестицидами показала, що величини комбінованого ризику становили для заправників і трактористів $0,030 \pm 0,0128$ та $0,024 \pm 0,005$. Частка перкутанного ризику становила для заправників – $68,83 \pm 9,63$ і трактористів – $42,20 \pm 9,68$ % [15]. Аналогічні результати було отримано при застосуванні пестицидів на основі спіромезифену і абамектину. Величини ризику для працівників не перевищували 1 ($0,00078$ та $0,000111$) [16].

Отримані результати дозволили нам обґрунтувати медико-санітарні нормативи безпечного застосування досліджуваних препаратів Стратос Ультра, Дуал Голд, Енжіо, Амістар Екстра, Круїзер, Максим XL, Реглон Супер: строки виходу на оброблені ділянки для виконання механізованих робіт для препаратів Стратос Ультра, Енжіо, Реглон Супер, Амістар Екстра – 3 доби, Дуал Голд – 7 діб, Максим XL,

Таблиця 2

Оцінка потенційного ризику несприятливого впливу досліджуваних пестицидів для працюючих

Препарат	діюча речовина	Величини ризику				Частка перкутанного ризику, %				
		перкутаний *	інгалаційний *	комплексний **	комбінований ****	тракторист	оператор № 1,2	тракторист	оператор № 1,2	
Передпосівна обробка										
Категорія працівника	Категорія працівника	оператор № 1,2	тракторист	оператор № 1,2	тракторист	оператор № 1,2	тракторист	тракторист	тракторист	
		Круїзер,	тіаметоксам	0,032	0,032	0,064	0,128	0,096	0,159	–
		Максим XL	флудіоксоніл	0,057	0,057	0,013	0,026	0,069	0,082	0,238
		металаксим-M	0,028	0,028	0,064	0,128	0,092	0,156	0,162	
Штангова обробка										
Категорія працівника	Категорія працівника	заправ-ник	тракторист	заправ-ник	тракторист	заправ-ник	тракторист	заправ-ник***	тракторист	
		Стратос Ульяра	циклоксидим	0,024	0,021	0,013	0,026	0,037	0,047	–
		Дуал Голд	S-метолахлор	0,096	0,085	0,128	0,255	0,22	0,339	–
Енжіо	лямбда-цигалотрин	0,032	0,032	0,638	0,128	0,67	0,159	1,025	0,569	
		0,291	0,283	0,064	0,128	0,355	0,410			
Амістар Екстра	азоксистробін	0,029	0,028	0,000	0,000	0,029	0,029	0,519	0,580	
		0,426	0,424	0,064	0,128	0,489	0,552	82,05	99,11	
Десикація										
Категорія працівника	Категорія працівника	заправ-ник	пілот, сигнальний	заправ-ник	пілот, сигнальний	заправ-ник	пілот, сигнальний	заправ-ник	пілот, сигнальний	
		Реглон Супер	дикват	0,108	0,106	0,064	0,128	0,172	0,234	–
		Величини ризику, M±m, у.о		0,111±0,029		0,109±0,042		0,220±0,042		53,92±6,49

Круїзер – не потребує, для проведення ручних робіт Стратос Ультра, Енжіо – 7 діб; Дуал Голд – 15 діб, Реглон Супер – 10 діб, Амістар Екстра, Максим XL, Круїзер – не потребує.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що при проведенні обробки посівів соняшника препаратами Стратос Ультра, Дуал Голд, Енжіо, Амістар Екстра, Круїзер, Максим XL, Реглон Супер за умови дотримання рекомендованих регламентів не спостерігається надходження досліджуваних пестицидів у повітря робочої зони та атмосферному повітря і, відповідно, не перевищувались встановлені медико-санітарні нормативи.
2. Розраховані величини перкутанного, інгаляційного, комплексного ризику при застосуванні препаратів Стратос Ультра, Дуал Голд, Енжіо, Амістар Екстра, Круїзер, Максим XL, Реглон Супер в системі хімічного захисту соняшника, не перевищують допустимий ризик (менше 1). Частка перкутанного ризику становила в середньому $53,92 \pm 6,49\%$.
3. Визначені величини комбінованого ризику при застосуванні комбінованих препаратів Енжіо, Амістар Екстра, Максим XL та встановлено, що у більшості випадків ризик їх небезпечного впливу на працівників менше 1, за винятком препарату Енжіо, при застосуванні якого є перевищення допустимого рівня, що потребує мінімізації ризиків шляхом застосовування дієвих заходів (використання засобів індивідуального захисту).
4. Обґрунтовані строки виходу працівників на оброблені ділянки при застосуванні препаратів. Для проведення механізованих робіт Стратос Ультра, Енжіо, Реглон Супер, Амістар Екстра – 3 доби, Дуал Голд – 7 діб, Максим XL, Круїзер – не потребує, для проведення ручних робіт Стратос Ультра, Енжіо – 7 діб; Дуал Голд – 15 діб, Реглон Супер – 10 діб, Амістар Екстра, Максим XL, Круїзер – не потребує.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час

виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Робота виконана на кафедрі гігієни харчування та нутриціології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця є фрагментом НДР кафедри «Гігієнічна оцінка безпечності та біологічної цінності рослинних олій, отриманих з сировини вирощеної з застосуванням сучасних систем хімічного захисту», реєстраційний номер 0125U001018.

REFERENCES

1. State Statistics [Internet]. Implementation of agricultural products [Derzhstat. Realizatsiia produktii silskoho hospodarstva] [cited 4 Dec. 2024]. Available on: <https://www.ukrstat.gov.ua/>.
2. Areas, gross yields and yields of agricultural Crops. [Ploshchi, valovi zbory ta urozhainist silskohospodarskykh kultur] [Internet]; [cited 4 Dec. 2024]. Available on: <https://stat.gov.ua/uk/datasets/ploshchi-valovi-zbory-ta-urozhainist-silskohospodarskykh-kultur-0>.
3. List of pesticides and agrochemicals permitted for use in Ukraine [Perelik pestytsydiv i ahrokhimikativ, dozvolenykh do vykorystannia v Ukraini]. Official publication. Kyiv: Uninvest Marketing; 2014.
4. List of pesticides and agrochemicals permitted for use in Ukraine [Perelik pestytsydiv i ahrokhimikativ, dozvolenykh do vykorystannia v Ukraini]. Official publication. Kyiv: Uninvest Marketing; 2024. Державний реєстр пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні – Міністерство захисту довкілля та природних ресурсів України.
5. Frengidou E, Galanis P, Malesios C. Pesticide exposure or pesticide poisoning and the risk of depression in agricultural populations: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Agromedicine*. 2023 Nov 10; 29(1):91-105. Available on: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1059924X.2023.2278801>.
6. Ghaffar A, Maqsood A, Hussain R, Abbas G. Assessing haemato-biochemical, and genotoxic effects of pesticide exposure on rural inhabitants

- in south punjab, Pakistan: a biomonitoring study. *Sarhad Journal of Agriculture*. 2024 Sept;40(3):1071-1080. Available on: <https://researcherslinks.com/current-issues/Assessing-Haemato-Biochemical-and-Genotoxic-Effects/14/1/9995>.
7. Konradsen F. Acute pesticide poisoning – a global public health problem. *Danish medical bulletin*. 2007 Feb; 58(1):58-59. Available on: https://content.ugeskriftet.dk/sites/default/files/scientific_article_files/2018-10/dmb3886.pdf.
8. Huajun Z, Qin H, Rui J, Meng D. Clinical analysis of acute poisoning in children. *Journal of Clinical Pediatrics*. 2024 Mar25;24(1):212. DOI: 10.1186/s12887-024-04697-z.
9. Vavrinevich OP, Antonenko AM, Omelchuk ST. The results of monitoring studies to assess occupational risk in the application of pesticide formulations in the agro-industrial sector of Ukraine. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2018;1(54):24-31 [in Ukrainian]. DOI: 10.33573/ujoh2018.01.024.
10. PPDB: Pesticide Properties DataBase. Available on: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm>.
11. Methodical recommendations. Study, assessment, and reduction of the risk of inhalation and percutaneous exposure to pesticides for individuals who work with them or may be exposed to pesticides during and after chemical protection of plants and other objects. [Metodychni rekomendatsii. Vyvchennia, otsinka i zmenshennia ryzyku inhaliatsiinoho i perkutannoho vplyvu pestytsydiv na osib, yaki pratsiuut z nymy abo mozhut zaznavaty vplyvu pestytsydiv pid chas i pislia khimichnoho zakhystu roslyn ta inshykh ob'ektiv] : [Approved by the Ministry of Health of Ukraine No. 324 dated 13.05.2009]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2009. 29 p. Available on: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ9481>.
12. On the approval of Hygienic standards and regulations for the safe use of pesticides and agrochemicals: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 02.02.2016 No. 55 (as amended) [Pro zatverdzhennia Hihiiienichnykh normatyviv i rehlamentiv bezpechnoho zastosuvannia pestytsydiv i ahrokhimikativ : Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0207-16#Text>.
13. Ruda TV, Korshun MM, Harkaviy SI. Hygienic assessment of professional risk when using strobilurin fungicides on oilseed crops. [Hihiiienichna otsinka profesiinoho ryzyku pry zastosuvanni strobilurynovykh funhitsydiv na posivakh oliinykh kultur]. *World of Medicine and Biology*. 2017;2(60):103-110. [in Ukrainian]. Available on: <https://womab.com.ua/ua/smb-2017-02/6624>.
14. Bilous O. Hygienic estimation of working conditions and hazard indices for persons involved in the application of pesticides on berries and melon cultures in the conditions of personal peasant farms. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2024; 141(3):79-87 [in Ukrainian]. DOI: 10.32345/USMYJ.3(141).2023.79-87.
15. Omelchuk S, Stetsenko O, Gyrenko T, Borysenko A, Aleksijchuk V. Hygienic assessment of labor conditions during the pesticide's application on soya [Hihiiienichna otsinka umov pratsi pry zastosuvanni pestytsydiv na soi]. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2019;15(3):240-246 [in Ukrainian]. DOI: 10.33573/ujoh2019.03.240.
16. Tkachenko IV, Antonenko AM, Borisenko AA, Korshun OM, Lipavska AO. Hygienic assessment of occupational risk when using pesticidal formulations based on spiromesifen and abamectin for agricultural workers. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2021;17(4):253–260 [in Ukrainian]. DOI: 10.33573/ujoh2021.04.253.

HYGIENIC ASSESSMENT OF WORKING CONDITIONS FOR WORKERS WHEN USING PESTICIDES IN SUNFLOWER CROP PROTECTION SYSTEM

Hulai T. O., Omelchuk S. T.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

hulay18@ukr.net

Background. The use of pesticides is a necessity today. Violation of medical and sanitary standards when using pesticides can lead to acute and chronic poisoning development, serious long-term consequences for the health of workers emergence. Therefore, the assessment of professional risk for people involved in the pesticides application is relevant.

The aim of the study is to conduct a hygienic assessment of the working conditions of people involved in the application of chemical plant protection products: Stratos Ultra, Dual Gold, Cruiser, Engio, Maxim XL, Amistar Extra, Reglon Super on sunflower crops to predict the risk of their hazardous effects and substantiate preventive measures.

Materials and methods. The assessment of working conditions and occupational risk analysis were performed in accordance with the current methodological recommendations in Ukraine. The content of active substances in air samples, skin washings, and patches on overalls was determined by chromatographic methods. Statistical processing of the results was performed using the licensed statistical software package IBM SPSS Statistics Base v.22.

Results. The field studies of working conditions during production operations using the studied pesticides showed that in the working zone air and atmospheric air cycloxydim, S-metholachlor, thiamethoxam, lambda-cyhalothrin, fludioxonil, methalaxyl-M, azoxystrobin, cyproconazole, diquat were below the limit of quantitative determination. The risk of pesticides hazardous exposure for workers during production operations was 0.220 ± 0.042 , and the combined risk was 0.515 ± 0.125 . The proportion of percutaneous risk was on average 53.92 ± 6.49 %.

Conclusion. It was established that the complex, percutaneous, inhalation risks of pesticides hazardous exposure to workers are acceptable and the preventive measures were substantiated.

Key words: pesticides, working conditions, professional inhalation and percutaneous risk, sunflower.

ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ЗАЛУЧЕННЯ Toll-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА (огляд літератури)

Копчак О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3244-2041>
Петрушанко П.А. <https://orcid.org/0009-0005-0212-9961>

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Київ, Україна

sykes2134465@gmail.com

Актуальність. Генералізований пародонтит – це захворювання, ключовою ланкою патогенезу якого є запалення. Індукція запалення відбувається бактеріальними патогенами через Toll-подібні рецептори (TLR) резидентних клітин із залученням нейтрофілів, які мігрують із мікроциркуляторного русла та продукують прозапальні цитокіни. Під впливом останніх активуються остеокласти та викликають резорбцію альвеолярної кістки. Важливим є з'ясування поліморфного стану генів Toll-подібних рецепторів, що істотно впливає на ефективність імунної відповіді.

Ціль: на підставі аналізу літературних даних встановити значення клітинних сигнальних шляхів, зокрема – Toll-подібних рецепторів та поліморфного стану їх генів, у механізмах виникнення генералізованого пародонтиту.

Матеріали та методи. Предметом пошуку були наукові публікації української та іноземної літератури за останні 10 років, що містили ключові слова: захворювання пародонту, генералізований пародонтит, етіологія, патогенез, діагностика, лікування, Toll-подібні рецептори, TLR4, фактори ризику, генетичні поліморфізми за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 222 джерела, з яких для даної статті було відібрано 33.

Результати. Генералізований пародонтит є одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань, труднощі його своєчасної діагностики та ефективного лікування обумовлюють необхідність пошуку нових патогенетичних ланок, що стануть підґрунтям для більш поглибленого розуміння його патогенезу й розробки нових методів діагностики та лікування. TLR одними з перших взаємодіють з патогенними бактеріями й запускають реакції вродженого та адаптивного імунітету. Під впливом TLR збільшується рівень цитокінів, хемокинів та інших медіаторів запалення. Поліморфізм генів TLR обумовлює особливості індивідуальної реактивності, порушення експресії TLR може призводити до ураження слизової оболонки і генералізації процесу. Розподіл поліморфізмів відрізняється в різних популяціях, що обумовлює необхідність проведення окремого дослідження в українській популяції.

Ключові слова: захворювання пародонту, генералізований пародонтит, етіологія, патогенез, діагностика, лікування, Toll-подібні рецептори, TLR4, фактори ризику, генетичні поліморфізми.

Актуальність. Генералізований пародонтит – хронічне захворювання запального характеру комплексу тканин, що оточують та забезпечують підтримку зуба, внаслідок якого руйнується зв'язковий апарат зуба, розвивається деструкція кісткової тканини й відбувається втрата зуба [1]. Відмічено ріст захворюваності з віком з особливим приростом від 30 до 40 років, тобто серед найбільш працездатної групи населення, що обумовлює високу медико-соціальну значимість пародонтиту [2]. У людей у віці від 20 до 79 років пародонтит діагностується від 35 до 50 %, тяжкий перебіг визначається у 9-11 %, при цьому у старшій віковій групі генералізований пародонтит може сягати 95 % [3, 4].

Розвиток пародонтиту призводить до порушення функції жування, а отже й процесів травлення, і є однією з основних причин втрати зубів, що має не тільки естетичний сенс, але й впливає в цілому на загальний стан здоров'я людини [2]. Тривалий безсимптомний період на початку захворювання є причиною пізнього звернення пацієнтів за стоматологічною допомогою та сприяє поширенню патологічного процесу [5].

На розвиток пародонтиту мають вплив шкідливі звички (паління), рівень освіти та соціальний стан. Паління впливає на стан мікробіоти, дисбактеріоз у курців проявляється меншою різноманітністю бактерій (переважно *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*), тоді як стабільна та здорова мікробна спільнота налічує більшу кількість сприятливих мікробів. Провідними факторами ризику розвитку хронічного пародонтиту є: паління; вживання алкоголю; ожиріння; цукровий діабет; метаболічний синдром; недостатність вітаміну Д3 та кальцію, остеопороз; генетичні фактори [6].

Генералізований пародонтит – захворювання, основною ланкою патогенезу якого є запалення. Індукція запалення відбувається бактеріальними патогенами через Toll-подібні рецептори, резидентні клітини (епітеліоцити, дендритні клітини, фібробласти) за допомогою хемоатрактантів залучають нейтрофіли, які мігрують із мікроциркуляторного русла та продукують прозапальні цитокіни (TNF α , IL-

1 β , IL-6) під впливом останніх активуються остеокласти та викликають резорбцію альвеолярної кістки [7].

Ціль: на підставі аналізу літературних даних встановити значення клітинних сигнальних шляхів, зокрема – Toll-подібних рецепторів та поліморфного стану їх генів, у механізмах виникнення генералізованого пародонтиту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Стратегія наукового пошуку забезпечувала комплексний та прозорий підхід та ґрунтувалася на підставі рекомендацій PRISMA 2020 (2021). Предметом пошуку були наукові публікації української та іноземної літератури за останні 10 років, що містили ключові слова: захворювання пародонту, генералізований пародонтит, етіологія, патогенез, діагностика, лікування, Toll-подібні рецептори, TLR4, фактори ризику, генетичні поліморфізми за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 222 джерела, з яких для даної статті було відібрано 33.

РЕЗУЛЬТАТИ

Особливості патогенезу генералізованого пародонтиту

Генералізований пародонтит – мультифакторне захворювання, розвиток якого пов'язаний з дисбалансом біоценозу біоплівки та руйнівними механізмами імунної системи [8]. Біоплівка – полікомпонентна структура на поверхні зуба, що складається як з органічних, так і неорганічних компонентів, при цьому до 70 % органіки складають мікроорганізми [3]. Мікроорганізми біоплівки початково мають симбіотичні властивості і певною мірою сприяють розвитку адаптивного імунітету, до них належать *T. forsythia*, *Tr. denticola*, *Pl. intermedia*.

Факторами, що сприяють розвитку запалення є колонізація біоплівки патогенними бактеріями й дисбактеріоз мікробіоти. Розмноження бактерій супроводжується активним метаболі-

лізмом внаслідок чого накопичуються сірководень та аміак, коротколанцюгові карбонові кислоти (капронова, фенілоцетова, масляна, пропіонова, валеріанова) [9]. Особливе значення в патогенезі генералізованого пародонтиту мають пародонтопатогенні мікроорганізми, наприклад *Porphyromonas gingivalis* впливає на активацію та хемотаксис нейтрофілів через виділення ліпополісахаридів та секрецію цитокінів (інтерлейкін (IL)-8) з клітин оточуючого середовища. *Porphyromonas gingivalis* також продукує специфічні ферменти – гінгіпаїни, що мають руйнівні властивості та захищають патогени від білків системи комплементу [10].

Ще одним механізмом за допомогою якого патогенні бактерії, зокрема *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans* та *F. nucleatum* уникають імунної системи є внутрішньоклітинна інвазія епітеліальних клітин слизової оболонки ротової порожнини [11]. Крім того, деякі бактерії, наприклад, *P. gingivalis* та *P. intermedia*, здатні утворювати капсули, що захищають їх від фагоцитозу нейтрофілами та макрофагами [12].

Важлива роль у розпізнаванні бактерій належить дендритним клітинам, які презенту-

ють антигени та активують імунну відповідь через IL-12 й IL-18 [13]. Реакції клітинного та гуморального імунітету залучаються через Т-хелпери -1 (Th-1), Th-2, Th-17 та регуляторних Т-клітин (Th-reg) [14]. Встановлено, що саме перевага Th-2, Th-17, Th-reg над Th-1 і, відповідно, збільшення вкладу В-лімфоцитів та плазматичних клітин грають суттєву роль в патогенезі генералізованого пародонтиту [14].

Одним із компонентів запалення є судинна реакція, відмічено кореляцію між тяжкістю перебігу генералізованого пародонтиту та ступенем змін судин мікроциркуляторного русла [15]. Ясенна борозна першою зі структур пародонту зазнає впливу запального процесу внаслідок чого збільшується продукція ясенної рідини [3]. Далі процес поширюється на під'ясенну ділянку, де активуються анаеробні мікроорганізми і в умовах дефіциту кисню витісняють інші бактерії з мікробіоценозу. Розвиток запалення супроводжується змінами мікроциркуляції, ексудацією та еміграцією в першу чергу – нейтрофілів.

Таким чином, аналіз розвитку запалення, що впливає на якісні зміни складу біоплівки, дозволив нам сформувати порочне коло патогенезу пародонтиту (рис. 1).



Рис. 1. Порочне коло запалення при пародонтиті

Ліпополісахариди патогенних бактерій активують каскад реакцій: продукцію цитокінів, біогенних амінів, гормонів, внаслідок агрегації формених елементів та ушкодження ендотелію (формування місцевої ендотеліальної дисфункції) порушується мікроциркуляція та розвивається локальна ішемія, що призводить до гіпоксичних ушкоджень і деструкції структур пародонту. Тож одним з патогенетично обґрунтованих методів лікування є зменшення запалення [16].

Молекулярні механізми залучення Toll-подібного рецептора при генералізованому пародонтиті

Toll-подібні рецептори (TLR – Toll-Like Receptors) є одними із поширених молекулярних комплексів для розпізнавання PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern – патоген асоційованих молекулярних патернів) [17]. Під контролем TLR знаходяться реакції як вродженого, так і адаптивного імунітету [18]. В залежності від локалізації всі TLR розподіляються на дві групи: розташовані на плазматичних мембранах TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 та внутрішньоклітинні – на мембранах ендосом TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, TLR11, TLR12, TLR13 [19].

TLR, що локалізуються на поверхні клітин (лейкоцитів, епітеліоцитів, фібробластів, міоцитів, дендритних клітин та інших) реагують на ліпополісахариди, пептидоглікани, ліпопептиди, зимозан бактеріального та грибового походження, запускають первинну імунну відповідь при проникненні патогенів [20].

Внутрішньоклітинна сигналізація від TLR відбувається через цитозольні адаптерні білки: TIRAP (Toll/interleukin-1 receptor domain containing adaptor protein), TRIF (TIR domain-containing adaptor protein inducing interferon- β), TRAM (TRIF-related adaptor molecule), SARM (Sterile alpha and TIR motif containing 1) та MyD88 (Myeloid Differentiation protein 88) [21].

Поліморфізм генів TLR відображається на взаємодії з лігандами, індукції внутрішньоклітинних месенджерів, передачі позаклітинних сигналів і як наслідок – різноманітності індивідуальних реакцій на дію тих чи інших

чинників [23]. TLR є потенційною мішенню в імунотерапії таких захворювань як рак, аутоїмунна патологія, важкі бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції [24].

Ген TLR4 локалізований на 9 хромосомі 9q32-33, його першим серед інших генів сімейства TLR у людини у 1997 році описали R. Medzhitov та C. Janeway. Одним із основних лігандів TLR4 є ліпополісахариди грамнегативних бактерій, крім того даний вид рецепторів активується під дією грибків, тейхуронової кислоти грампозитивних бактерій, глікофосфоліпідів найпростіших, білкової оболонки вірусів [25]. Окрім екзогенних TLR4 має і ендогенні ліганди DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern – молекулярних патернів, що асоційовані з ушкодженням), в ролі яких виступають білки теплового шоку (Heat shock proteins – Hsp60, Hsp70, Hsp90), фібрoneктин, фібриноген, олігосахариди гіалуронової кислоти, сурфактантний білок А, білок HMGB1.

Структура TLR4 має три домени: позаклітинний, трансмембранний та цитоплазматичний [21]. Позаклітинний домен багатий лейцином (LRR – leucine rich repeats), формується α - та β -ланцюгами, які утворюють підковоподібну структуру на поверхні клітини, саме третинна структура даного фрагменту TLR визначає специфічність взаємодії рецептора з лігандом. Трансмембранний домен збагачений цистеїном, цитоплазматичний домен має подібність до структури цитокінів сімейства IL-1, тому має назву TIR (Toll/IL-receptor).

Внутрішньоклітинна сигналізація від TLR4 відбувається двома шляхами: MyD88-залежним та MyD88-незалежним, які активуються за конкурентним зв'язком [26]. Якщо структури бактеріальних клітин знаходяться зовні, взаємодія TLR4 з ліпополісахаридами відбувається за допомогою білка-адаптера MD2 (Myeloid Differentiation factor-2), як наслідок відбувається конформація цитозольного TIR домену, що зв'язується вже з цитозольним адаптерним білком, запуск сигнального каскаду сімейства кіназ, активація ядерних факторів [27].

Активація адаптерного білка MyD88 залучає кіназу IRAK (IL-1 receptor associated kinase) та TRAF6 (TNF Receptor Associated Factor 6) до

сигналізації через MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) та IKK (I κ B kinase complex), що призводить до вивільнення транскрипційних факторів активаторного білка AP-1 (Activator Protein-1) і транскрипційного ядерного фактору NF- κ B (Nuclear Factor-каппа В) з подальшою транслокацією до ядра [21].

Находження NF- κ B та AP-1 до ядра забезпечує активацію генів прозапальних цитокінів (рис. 2).

У разі надходження структур патогенів до клітини шляхом ендоцитозу, відбувається їх транслокація до TLR в ендосомах [28]. TIR-домен зв'язується з TRIF/TRAM адаптерними протеїнами, через TBK-1 кіназу (TANK-Binding Kinase 1) активує транскрипційний фактор IRF3 (Interferon Regulatory Factor 3) з наступною продукцією інтерферону 1-го типу (див. рис. 2).

Під контролем TLR4 знаходиться активність нейтрофілів [29], які першими рекрутуються з циркуляторного русла та акумулюються у вогнищі запалення; активація й диференціювання В-лімфоцитів та продукція імуноглобулінів; залучення регуляторних Т-клітин (T-reg); активація фібробластів, міофібробластів, епітеліоцитів та ендотеліоцитів.

Таким чином, TLR4 є одним із ключових регуляторів імунних реакцій, що відбуваються шляхом активації транскрипційних факторів, зміна його експресії впливає на продукцію прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF α , інтерферону I-типу. Варіабельність індивідуальної реактивності, ступеню активності імунних реакцій, перебіг запалення обумовлені в значній мірі поліморфізмом гену TLR4 [30].

Встановлені асоціативні зв'язки генералізованого пародонтиту та поліморфізмів

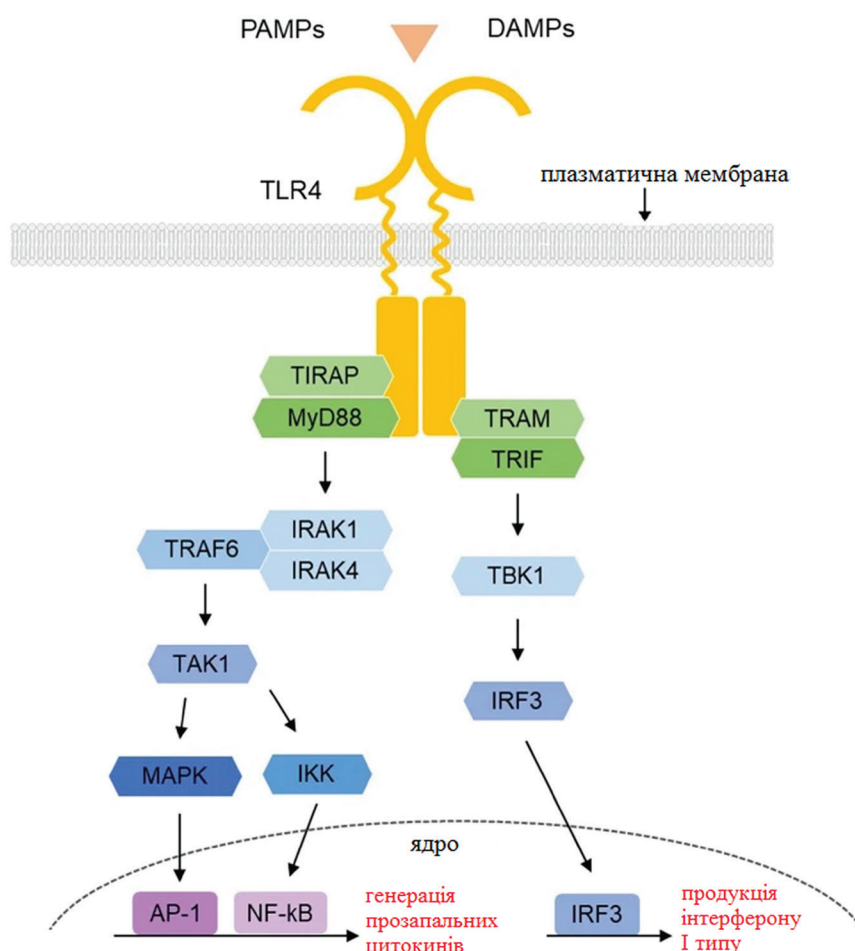


Рис. 2. Сигнальні шляхи TLR4 під впливом патоген-асоційованих молекулярних патернів (PAMPs) та молекулярних патернів, що асоційовані з ушкодженням (DAMPs) (за H.J. Kim et al., 2023 [21])

rs11536889, rs1927906, rs1927911, rs2149356, rs4986790, rs2737190, rs4986791, rs787384 гену TLR4 у пацієнтів з колонізацією *P. gingivalis* [31]. Результати дослідження показали, що наявність SNP поліморфізмів rs1927911 (TT/CC + CT) ($p=0,007$), rs2149356 (TT/GG + GT) ($p=0,013$) та rs2737190 (GG/AA + AG) ($p=0,007$) можна розглядати як фактори ризику розвитку захворювання [31]. Поліморфізми rs4986790 та rs4986791 в китайській популяції не зустрічались. Отримані дані свідчать, що генетичні фактори у сукупності з патогенною бактерією *P. gingivalis* впливають на розвиток пародонтиту.

В дослідженні A. Ozturk та A.R. Vieira (2009) при дослідженні поліморфізму rs4986790 визначено, що алель 299Gly (+896 A>G) є фактором ризику розвитку пародонтиту (ВШ=1,43, 95% BI 1,04-1,97; $P=0,03$), тоді як інший алель 399Ile (+1196 C>T) – мав протективні властивості (ВШ=0,29; 95% BI 0,13-0,61; $P=0,001$) [32].

Варіабельність поліморфізмів гену TLR4 в китайській популяції досліджували Y.S. Ding зі співавт. (2015), встановлено зв'язок поліморфізму rs11536889 (G>C) з перебігом та важкістю пародонтиту [33].

ВИСНОВКИ

1. Генералізований пародонтит є одним із найпоширеніших захворювань, труднощі його своєчасної діагностики та ефективного лікування обумовлюють необхідність пошуку нових патогенетичних ланок, що стануть підґрунтям для розуміння його патогенезу й розробки нових методів діагностики та лікування.
2. TLR одними з перших взаємодіють з патогенними бактеріями й запускають реакції вродженого та адаптивного імунітету. Під впливом TLR збільшується рівень цитокинів, хемокинів та інших медіаторів запалення.
3. Поліморфізм генів TLR обумовлює особливості індивідуальної реактивності, порушення експресії TLR може призводити до ураження слизової оболонки і генералізації процесу. Розподіл поліморфізмів відрізня-

ється в різних популяціях, що обумовлює необхідність проведення окремого дослідження в українській популяції.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела підтримки. Виконання даного дослідження та написання рукопису було здійснено без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 1;1(1):CD009376. DOI: 10.1002/14651858.
2. Jaumet L, Hamdi Z, Julia C, Hercberg S, Touvier M, Bouchard P, Carra MC, Andreeva VA. Periodontitis assessed with a new screening tool and oral health-related quality of life: cross-sectional findings among general-population adults. *Qual Life Res*. 2023 Jan;32(1):259-272. DOI: 10.1007/s11136-022-03215-x.
3. Хайтович М.В. Протизапальна системна фармакотерапія парадонтиту (огляд літератури). *Oral and General Health*. 2021;2(1):6-12.
4. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021 Dec;71(6):462-476. DOI: 10.1111/idj.12630.
5. Anuwar AHK, Ng CW, Safii SH, Saub R, Ab-Murat N. Modelling the national economic burden of non-surgical periodontal management in specialist clinics in Malaysia using a markov model. *BMC Oral Health*. 2024 Mar 18;24(1):346. DOI: 10.1186/s12903-024-04094-z.
6. Alarcón-Sánchez MA. Influence of obesity on subgingival microbiota composition in subjects with different periodontal status: a systematic review. *Rev Cient Odontol (Lima)*. 2024 Mar 30;12(1):e187. DOI: 10.21142/2523-2754-1201-2024-187.
7. Li Y, Yang Y, Niu Y, Li Y, Hu Z, Sun S, Chen Y, Hu B, Huang Y, Deng X. The role of WTAP in regulating

- macrophage-mediated osteoimmune responses and tissue regeneration in periodontitis. *Front Immunol.* 2024 Jul 16;15:1423378. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1423378.
8. Cebesoy EI, Altaca M, Kocak-Oztug NA, Bingül I, Cifcibasi E. Associations between interleukin-10, -12, and -18 and periodontal health and disease: a cross-sectional study. *Clin Oral Investig.* 2024 Jul 31;28(8):458. DOI: 10.1007/s00784-024-05843-8.
9. Takahashi N. Oral microbiome metabolism: from “who are they?” to “what are they DOIng?”. *J Dent Res.* 2015;94(12):1628–1637.
10. Dias IH, Marshall L, Lambert PA, Chapple IL, Matthews JB, Griffiths HR. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* increase the chemotactic and respiratory burst-priming properties of the 77-amino-acid interleukin-8 variant. *Infect Immun.* 2008 Jan;76(1):317-23. DOI: 10.1128/IAI.00618-07.
11. Lee K, Roberts JS, Choi CH, Atanasova KR, Yilmaz Ö. *Porphyromonas gingivalis* traffics into endoplasmic reticulum-rich-autophagosomes for successful survival in human gingival epithelial cells. *Virulence.* 2018 Dec 31;9(1):845-859. DOI: 10.1080/21505594.2018.1454171.
12. Dahlen G, Basic A, Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Clin Med.* 2019 Aug 29;8(9):1339. DOI: 10.3390/jcm8091339. – Free
13. Tew JG, El Shikh ME, El Sayed RM, Schenkein HA. Dendritic cells, antibodies reactive with oxLDL, and inflammation. *J Dent Res.* 2012 Jan;91(1):8-16. DOI: 10.1177/0022034511407338.
14. Irie K, Azuma T, Tomofuji T, Yamamoto T. Exploring the Role of IL-17A in Oral Dysbiosis-Associated Periodontitis and Its Correlation with Systemic Inflammatory Disease. *Dent J (Basel).* 2023 Aug 12;11(8):194. DOI: 10.3390/dj11080194.
15. Герасименко СБ, Семенова АК, Єрошенко ГА, Гасюк НВ. Сучасні погляди на проблематику передчасної втрати зубів. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(1;128):174-178.
16. Cavagni J., Muniz F.M.G., Rösing C.K. The effect of inflammatory response modulator agents on gingivitis and periodontitis. *RGO, Rev Gaúch Odontol.* 2016;64(3):312-319.
17. Hirai K, Furusho H, Kawashima N, Xu S, de Beer MC, Battaglini R, Van Dyke T, Stashenko P, Sasaki H. Serum Amyloid A Contributes to Chronic Apical Periodontitis via TLR2 and TLR4. *J Dent Res.* 2019 Jan;98(1):117-125. DOI: 10.1177/0022034518796456.
18. Ciaston I, Dobosz E, Potempa J, Koziel J. The subversion of toll-like receptor signaling by bacterial and viral proteases during the development of infectious diseases. *Mol Aspects Med.* 2022 Dec;88:101143. DOI: 10.1016/j.mam.2022.101143.
19. Chen F, Zou L, Williams B, Chao W. Targeting Toll-Like Receptors in Sepsis: From Bench to Clinical Trials. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Nov 20;35(15):1324-1339. DOI: 10.1089/ars.2021.0005.
20. Panzer B, Kopp CW, Neumayer C, Koppensteiner R, Jozkowicz A, Poledniczek M, Gremmel T, Jilma B, Wadowski PP. Toll-like Receptors as Pro-Thrombotic Drivers in Viral Infections: A Narrative Review. *Cells.* 2023 Jul 16;12(14):1865. DOI: 10.3390/cells12141865.
21. Kim HJ, Kim H, Lee JH, Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun Ageing.* 2023 Nov 24;20(1):67. DOI: 10.1186/s12979-023-00383-3.
23. Bilyayeva O, Kryzhevsky V, Karol I, Ziablitzev S. The association of TLR4 gene polymorphisms with the severity of peritonitis in acute inflammatory diseases of the abdominal cavity organs. *Wiad Lek.* 2024;77(1):35-41. DOI: 10.36740/WLek202401105.
24. Farooq M, Batool M, Kim MS, Choi S. Toll-Like Receptors as a Therapeutic Target in the Era of Immunotherapies. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Oct 4;9:756315. DOI: 10.3389/fcell.2021.756315.
25. Li Q, Zhao Y, Deng D, Yang J, Chen Y, Liu J, Zhang M. Aggravating Effects of Psychological Stress on Ligature-Induced Periodontitis via the Involvement of Local Oxidative Damage and NF-κB Activation. *Mediators Inflamm.* 2022 Feb 16;2022:6447056. DOI: 10.1155/2022/6447056.

26. Chrzęszczyk D, Konopka T, Ziętek M. Polymorphisms of Toll-Like Receptor 4 as a Risk Factor for Periodontitis: Meta-Analysis. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Nov-Dec;24(6):1059-70. DOI: 10.17219/acem/47394.
27. Kim SJ, Kim HM. Dynamic lipopolysaccharide transfer cascade to TLR4/MD2 complex via LBP and CD14. *BMB Rep*. 2017 Feb;50(2):55-57. DOI: 10.5483/bmbrep.2017.50.2.011.
28. Li M, Wen J, Huang X, Nie Q, Wu X, Ma W, Nie S, Xie M. Interaction between polysaccharides and toll-like receptor 4: Primary structural role, immune balance perspective, and 3D interaction model hypothesis. *Food Chem*. 2022 Apr 16;374:131586. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.131586.
29. Kim TS, Moutsopoulos NM. Neutrophils and neutrophil extracellular traps in oral health and disease. *Exp Mol Med*. 2024 May;56(5):1055-1065. DOI: 10.1038/s12276-024-01219-w.
30. Jha A, Nath N, Kumari A, Kumari N, Panda AK, Mishra R. Polymorphisms and haplotypes of TLR-4/9 associated with bacterial infection, gingival inflammation/recession and oral cancer. *Pathol Res Pract*. 2023 Jan;241:154284. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154284.
31. Li W, Cao X, He L, Meng H, Yang B, Liao Y. TLR4 polymorphisms may increase susceptibility to periodontitis in Pg-positive individuals. *PeerJ*. 2019 Nov 21;7:e7828. DOI: 10.7717/peerj.7828.
32. Ozturk A, Vieira AR. TLR4 as a risk factor for periodontal disease: a reappraisal. *J Clin Periodontol*. 2009 Apr;36(4):279-86. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01370.x.
33. Ding YS, Zhao Y, Xiao YY, Zhao G. Toll-like receptor 4 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Apr 15;8(4):6186-92.

GENERALIZED PERIODONTITIS: MOLECULAR MECHANISMS OF TOLL-LIKE RECEPTOR ENGAGEMENT (literature review)

Kopchak O. V., Petrushanko P. A.

Private higher educational institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

hulay18@ukr.net

Background. Generalized periodontitis is a disease, the key link in the pathogenesis of which is inflammation. Inflammation is induced by bacterial pathogens through Toll-like receptors (TLR) of resident cells with the involvement of neutrophils, which migrate from the microcirculatory bed and produce pro-inflammatory cytokines. Under the influence of the latter, osteoclasts are activated and cause alveolar bone resorption. It is important to clarify the polymorphic state of Toll-like receptor genes, which significantly affects the effectiveness of the immune response.

Aim: based on the analysis of literature data, to establish the importance of cell signaling pathways, in particular, Toll-like receptors and the polymorphic state of their genes, in the mechanisms of the occurrence of generalized periodontitis.

Materials and methods. The subject of the search was scientific publications of Ukrainian and foreign literature over the past 10 years, containing the keywords: periodontal disease, generalized periodontitis, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, Toll-like receptors, TLR4, risk factors, genetic polymorphisms using the open medical scientific database PubMed of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the US National Library of Medicine (NLM). At the first stage, 222 sources were selected, of which 33 were selected for this article.

Results. Generalized periodontitis is one of the most common dental diseases, the difficulties of its timely diagnosis and effective treatment necessitate the search for new pathogenetic links that will become the basis for a more in-depth understanding of its pathogenesis and the development of new methods of diagnosis and treatment. TLRs are among the first to interact with pathogenic bacteria and trigger reactions of innate and adaptive immunity. Under the influence of TLRs, the level of cytokines, chemokines and other inflammatory mediators increases. TLR gene polymorphism determines the characteristics of individual reactivity, impaired TLR expression can lead to mucosal damage and generalization of the process. The distribution of polymorphisms differs in different populations, which necessitates a separate study in the Ukrainian population.

Key words: periodontal disease, generalized periodontitis, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, Toll-like receptors, TLR4, risk factors, genetic polymorphisms.

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ БЕТА (TGF- β) В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ (огляд літератури)

Нагорний О.В. <https://orcid.org/0000-0002-8271-5151>

Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

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

doctorsanches94@gmail.com

Актуальність. Трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні діабетичної нефропатії (ДН), проте конкретні механізми його впливу на ряд процесів, що лежать в основі її розвитку залишаються недостатньо з'ясованими.

Ціль: провести аналіз літературних джерел та узагальнити існуючі дані щодо конкретних механізмів впливу та ролі сигнального шляху TGF- β в патогенезі ДН.

Матеріали та методи. Систематичний аналітичний пошук англomовних публікацій у електронних базах даних PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection.

Результати. OTGF- β відіграє важливу, але складну роль у патогенезі ДН. Він чітко залучений до прогресування ДН, хоча його точний внесок продовжує залишатися предметом постійних дебатов та досліджень. Хоча TGF- β необхідний для нормального відновлення тканин і гомеостазу, його експресія в діабетичному середовищі сприяє надмірному накопиченню позаклітинного матриксу, пошкодженню подоцитів і канальців, які є характерними для ДН. Механізми, за допомогою яких TGF- β перетворюється з потенційно захисного фактора на патогенний, залишаються недостатньо вивченими. Тісна взаємодія між TGF- β , його сигнальними шляхами (як канонічними Smad, так і неканонічними) та іншими критичними факторами, такими як гіперглікемія, оксидативний стрес, запалення та ренін-ангіотензинова система, додає ще більшої складності.

Висновки. Огляд джерел літератури підкреслює важливу роль TGF- β в розвитку ДН, що обґрунтовує необхідність розробки нових високоспецифічних інгібіторів сигналізації TGF- β та дослідження їхнього впливу на запобігання або сповільнення прогресування ДН.

Ключові слова: TGF- β , діабетична нефропатія, нирковий фіброз, запалення.

Актуальність. Епідеміологічні дослідження свідчать про стрімке зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) як на глобальному, так і на національному рівні. За даними Міжнародної діабетичної федерації, у 2021 році загальна кількість хворих на ЦД досягла 537 мільйонів осіб, що становить 11% світового населення. Прогнози на 2045 рік передбачають подальше збільшення цього показника до 783 мільйонів [1].

В Україні станом на 2021 рік близько 2,33 мільйонів людей віком 20-79 років мали ЦД,

що становило 7,1% населення. За оціночними даними, ще близько 920,1 тисяч людей віком 20-79 років мали не діагностований ЦД [2].

Одним з найбільш серйозних і поширених ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН). За даними літератури, ДН розвивається приблизно у 50% пацієнтів з ЦД 2 типу (ЦД 2) та у третини хворих на ЦД 1 типу (ЦД 1) [3]. Це хронічне захворювання нирок, яке суттєво погіршує якість життя пацієнтів та призводить до значного економічного навантаження на систему охорони здоров'я. Згідно з даними про-

веденого в США дослідження щорічні витрати на лікування пацієнтів з ДН на 50% вищі, ніж у пацієнтів з неускладненим діабетом [4]. Крім того, пацієнти з термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН), які потребують діалізу, мають у 2,8 рази більші середньорічні витрати [4].

Родина трансформуючих факторів росту TGF- β є багатофункціональними цитокінами, які відіграють ключову регуляторну роль у процесах загоєння ран та регенерації тканин. TGF- β синтезується різноманітними типами клітин, включаючи паренхіматозні клітини та клітини запалення, такі як лімфоцити, моноцити/макрофаги та тромбоцити [5]. У відповідь на пошкодження тканин або запальний процес відбувається посилена продукція та вивільнення TGF- β , що ініціює складний каскад молекулярних подій.

Одним з основних ефектів TGF- β є стимуляція синтезу білків позаклітинного матриксу (ПКМ) та одночасне пригнічення їхньої деградації. TGF- β сприяє формуванню рубцевої тканини та ремоделюванню пошкоджених тканин. Однак слід зазначити, що дія TGF- β є досить різноманітною і залежить від типу тканини, фази загоєння та інших місцевих факторів [5].

Ниркова експресія мРНК і білка TGF- β 1 підвищена у пацієнтів з цукровим діабетом [6], і він посилює синтез і зшивання компонентів ПКМ [7]. Результати численних клінічних досліджень та експериментів на тваринах вказують на тісний зв'язок між підвищеними рівнями TGF- β 1 і розвитком діабетичної нефропатії (ДН). Підвищені рівні TGF- β 1 спостерігаються як у плазмі, так і в сечі пацієнтів з ДН [8, 9], а також у тваринних моделях цього захворювання [10]. Ці дані свідчать про те, що TGF- β 1 відіграє центральну роль у патогенезі ДН, і його визначення може бути перспективним біомаркером для діагностики та моніторингу ефективності лікування. Розуміння ролі TGF- β 1 у розвитку і прогресуванні ДН є важливим для розробки нових терапевтичних стратегій для її лікування. В даному огляді розглянуто механізми, за допомогою яких TGF- β 1 сприяє розвитку і прогресуванню цього захворювання.

Ціль: Провести аналіз літературних джерел та узагальнити існуючі дані щодо конкретних механізмів впливу та ролі сигнального шляху TGF- β в патогенезі ДН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено систематичний пошук літератури для виявлення релевантних досліджень, що вивчають роль TGF- β при ДН. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 для забезпечення комплексного та прозорого підходу [11]. Було використано чотири електронні бази даних: PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection. Пошукові терміни включали «TGF- β signaling», «diabetic nephropathy», «renal fibrosis», «renal inflammation», «glomerulosclerosis», «podocyte injury», «tubular injury», «extracellular matrix», «Smad pathway», «MAPK pathway». Пошук був обмежений англійськими публікаціями, в першу чергу мета-аналізами, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на нещодавню літературу (протягом останніх 10-15 років), не виключаючи при цьому фундаментальні старі роботи.

Процес відбору проводився у два етапи. На першому етапі назви та анотації всіх знайдених документів були незалежно перевірені двома дослідниками для оцінки їх відповідності досліджуваному питанню. Роботи, в яких явно не досліджувалася роль TGF- β при ДН, були виключені. На наступному етапі були знайдені повні тексти потенційно придатних статей, які незалежно оцінювалися. Розбіжності в процесі відбору вирішувалися шляхом обговорення і досягнення консенсусу. Статті були включені, якщо вони безпосередньо досліджували роль сигналізації TGF- β у патогенезі ДН і були опубліковані в рецензованих журналах, що індексуються в Scopus та/або Web of Science.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сучасний стан проблеми патогенезу ДН

Патофізіологія ДН є багатогранною і включає складну взаємодію метаболічних, гемо-

динамічних та запальних механізмів. Типовими патологічними механізмами розвитку ДН є ремоделювання судин, ендотеліальна дисфункція, гломерулосклероз та тубулоінтерстиціальний фіброз [12]. У патогенезі ДН можна виділити три ключові етапи: (1) гіпертрофія клубочків з розвитком гіперфільтрації. Гіперфільтрація клубочків спостерігається у 75% хворих на ЦД1 і до 40% хворих на ЦД2 і є типовою ознакою ранніх проявів ДН [13]; (2) запалення клубочків і тубулоінтерстицію, пов'язане з активацією хемокінів, цитокінів і профібротичних факторів; (3) порушення регуляції клітинного апоптозу і зміни позаклітинного матриксу з розвитком фіброзу [14].

Підвищений рівень глюкози в крові запускає кілька критичних шляхів, включаючи активацію просунутих кінцевих продуктів глікації (AGEs) та протеїнкінази С (ПКС), гексозамінового та поліолового шляху [15]. Ця активація призводить до збільшення продукції активних форм кисню (АФК) та підвищення рівнів мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), передавачів сигналів та активаторів транскрипції Янус-кінази (JAK) і ядерного фактора каппа-лайт-ланцюга активованих В-клітин (NF-κB) [16]. У сукупності ці фактори роблять значний внесок у виникнення запалення та фіброзу. Зокрема, МАРК пов'язана з виробленням компонентів ПКМ та пошкодженням подоцитів [17]. NF-κB відіграє роль у стимулюванні експресії молекул адгезії та цитокінів, включаючи моноцитарний хемоатрактантний білок (MCP-1), інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α) [18].

AGEs відіграють вирішальну роль у пошкодженні нирок при ДН. Вони можуть модифікувати білки позаклітинного матриксу, спричиняючи їх зшивання та сприяючи потовщенню базальної мембрани, що є характерною ознакою ДН. Крім того, AGEs можуть взаємодіяти з рецептором AGEs (RAGE), розташованим на поверхні клітин, активуючи різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Ця активація може призвести до дисрегуляції клітинних процесів, таких як запалення, апоптоз та аутофагія [19]. Підвищені рівні AGEs як у сироватці крові, так і в тканинах нирок, тісно пов'язані з несприят-

ливими наслідками для нирок при ДН. Існують докази того, що послаблення утворення AGEs та/або пригнічення активації RAGE може призвести до покращення функції нирок та сповільнення прогресування ДН [20, 21].

Розвиток та прогресування ДН тісно пов'язані із запальними процесами. Залучення та активація клітин вродженого імунітету, а також продукція прозапальних молекул є ключовими факторами ураження нирок. Діабетичне середовище, що характеризується підвищеним рівнем глюкози, AGEs, ангіотензину II та оксидативного стресу, запускає кілька сигнальних шляхів, включаючи JAK/STAT, NF-κB, Rho-кіназу та Nrf2. Ці активовані шляхи об'єднуються, щоб сприяти виробленню хемокінів і цитокінів, що в кінцевому підсумку призводить до моноцитарної інфільтрації та розвитку запальних процесів [22].

Накопичення моноцитів і макрофагів у нирках тісно пов'язане з прогресуванням ДН, зокрема, зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гістологічними змінами та поганими наслідками ДН. Ці імунні клітини стають важливим джерелом АФК, прозапальних цитокінів, металопротеїназ і факторів росту, які посилюють запальну реакцію, сприяючи пошкодженню нирок [22].

Оксидативний стрес відіграє важливу роль у розвитку ДН і гіперглікемія є одним із ключових факторів, що сприяють цьому процесу. Підвищене утворення АФК внаслідок гіперглікемії є вагомим механізмом пошкодження нирок при ДН. Утворення АФК в нирках відбувається за участю кількох ключових внутрішньоклітинних джерел, таких як ксантиноксидаза, ферменти цитохрому P450, нероз'єднана синтаза оксиду азоту (NOS), мітохондріальний дихальний ланцюг і НАДФН-оксидази (NOX). Вважається, що при ДН мітохондріальна генерація супероксиду і АФК, згенеровані під дією NOX, є найбільш важливими. Серед ізоформ NOX особливе значення має NOX4, яка є основним ферментом, що відповідає за продукцію АФК у нирках. [23] Окислювальний стрес, викликаний гіперглікемією, сприяє підвищенню рівня прозапальних білків, що призводить до інфільтрації макрофагів та вивільнення за-

пальних цитокінів. Це, в свою чергу, викликає місцеве та системне запалення, яке відіграє важливу роль у розвитку ДН [24].

Оксидативний стрес може пошкоджувати нирки як безпосередньо, так і опосередковано. Безпосереднє пошкодження полягає у впливі АФК на клітини нирок (подоцити, мезангіальні та ендотеліальні), ушкоджуючи їх ДНК, ліпиди та білки. Інтенсивність цього пошкодження залежить від швидкості утворення АФК та рівня оксидативного стресу [23]. Опосередковане пошкодження відбувається через активацію інших патогенних механізмів, таких як підвищення рівня ангіотензину II, активація протеїнази С та експресія TGF- β . Ці процеси сприяють розвитку фіброзу та ремоделюванню позаклітинного матриксу в нирках. TGF- β також сприяє продукції АФК, підтримуючи патологічне коло пошкодження нирок [24].

Однією з провідних рис на початку розвитку ДН є ниркова гіперфільтрація. Гіперглікемія є ключовою подією, що ініціює розвиток клубочкової гіперфільтрації. При надпороговому рівні глюкози в крові відбувається посилення регуляції та активності роботи натрій-глюкозного транспортера 2 типу SGLT2. Максимальна реабсорбція в проксимальних звивистих каналцях з одного боку спричиняє зниження каналцевого тиску, що призводить до зростання величини ефективного фільтраційного тиску, а з іншого боку, при максимальній реабсорбції натрію і глюкози знижується рівень натрію, що надходить до дистальних звивистих каналців, що є одним з механізмів активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [25]. Внутрішньоклубочкова гіпертензія, яка розвивається при цьому, також сприяє розвитку гіперфільтрації. Вагомий внесок у її розвиток робить коморбідність пацієнтів з ЦД. Так, у багатьох пацієнтів з ЦД2 виявляється супутня системна гіпертензія та ожиріння, що сприяють зростанню інтрагломерулярного тиску [26, 27].

Загальний огляд шляху TGF- β

TGF- β належить до суперсімейства TGF- β , членами якого є, зокрема, кісткові морфогенні білки (BMPs), фактори росту і диференцію-

вання (GDFs) та активіни [28]. Розрізняють три ізоформи TGF- β : TGF- β 1, 2 і 3, які широко експресуються в різних типах клітин і тканин, причому TGF- β 1 є переважаючою [28]. Ліганди TGF- β синтезуються як більший білок-попередник, N-кінцева частина якого відщеплюється для вивільнення зрілого C-кінцевого ліганду у вигляді гомодимерів. Розщеплений N-кінцевий пептид (latency-associated peptide, LAP) фізично зв'язується з C-кінцевим лігандом. Активність зрілих гомодимерів TGF- β секвеструється латентними TGF- β -зв'язуючими білками (LTBPs), які називають латентними TGF- β s. Активний TGF- β може вивільнятися шляхом ферментативного розщеплення або під впливом кислого мікросередовища [28].

TGF- β здійснює свої функції шляхом зв'язування з трансмембранним рецептором серин/треонінкінази типу 2 TGFBR2, що призводить до залучення та активації рецептора типу 1 TGFBR1 шляхом фосфорилування. TGFBR1 може активувати як канонічний (Smad-залежний), так і неканонічний (Smad-незалежний) сигнальні шляхи, що зумовлює різноманітність біологічних відповідей клітини. [29]. Канонічний Smad-шлях передбачає фосфорилування регульованих цитозольними рецепторами материнських білків проти декапентаплегічних гомологів (Smad) білків Smad2 і Smad3, які формуючи комплекс з Smad4 (загальний Smad або Co-Smad), переміщуються в ядро та забезпечують регуляцію транскрипції цільових генів [29]. Білок Smad7, індукований TGF- β 1, виконує роль негативного регулятора, зменшуючи інтенсивність сигнального шляху TGF- β через конкурентне зв'язування з рецептором TGFBR1, унеможливаючи його активуючий вплив на Smad 2 і Smad 3, а також індуюючи його деградацію через E3 убіквітин-лігазу Smurf2 [30]. Біологічні ефекти TGF- β не обмежуються лише активацією Smad-залежних шляхів. Цей цитокін також може ініціювати інші сигнальні каскади, такі як TAK1, PI3K/AKT та Rho GTPази, що розширює спектр його біологічної дії [31].

Слід зазначити, що активація сигналізації Smad відбувається як через TGF- β -залежні, так і через незалежні механізми. Зокрема, високий

рівень глюкози запускає сигналізацію TGF- β шляхом підвищення рівня тромбоспондину 1, який активує латентний TGF- β 1. AGEs, ангіотензин II та С-реактивний білок (СРБ) активують Smad2/3 через RAGE-опосередкований ERK/p38 MAPK-сигнал (TGF- β -незалежний), а також індукують вироблення TGF- β для довготривалої активації Smad (TGF- β -залежний). Вільні жирні кислоти, такі як пальмітат, можуть активувати сигналізацію TGF- β і подальшу активацію Smad2/3 через CD36/TRPC6/NFAT2 сигнальну вісь. По суті, численні метаболічні та запальні фактори, пов'язані з діабетом, можуть сходитися на сигнальному шляху Smad, сприяючи розвитку та прогресуванню ДН [30] (рис.1).

Оксидативний стрес з надмірною продукцією АФК відіграє значну роль в активації сигналізації TGF- β при ДН. Такі фактори, як високий рівень глюкози, ангіотензину II, AGEi

та підвищений вміст вільних жирних кислот, можуть викликати цей сплеск АФК. АФК, у свою чергу, посилюють синтез TGF- β 1 шляхом активації фактора транскрипції AP-1, який зв'язується з промотором Tgfb1. Докази цього AP-1-залежного механізму отримані з досліджень, які показують, що або мутація сайту зв'язування AP-1, або зниження рівня АФК зменшує виробництво TGF- β 1 [31].

Зв'язок TGF- β 1 із запаленням та фіброзом при ДН

Вплив TGF- β 1 на запалення при ДН надзвичайно складний і діє як палиця з двома кінцями. Хоча він необхідний для імунного гомеостазу, його дисрегуляція значно сприяє прогресуванню захворювання. З одного боку, TGF- β 1 стимулює продукцію хемокинів, таких як TNF- α та MCP-1. Ці хемокіни діють як аттрактанти, притягуючи до нирки більше імунних

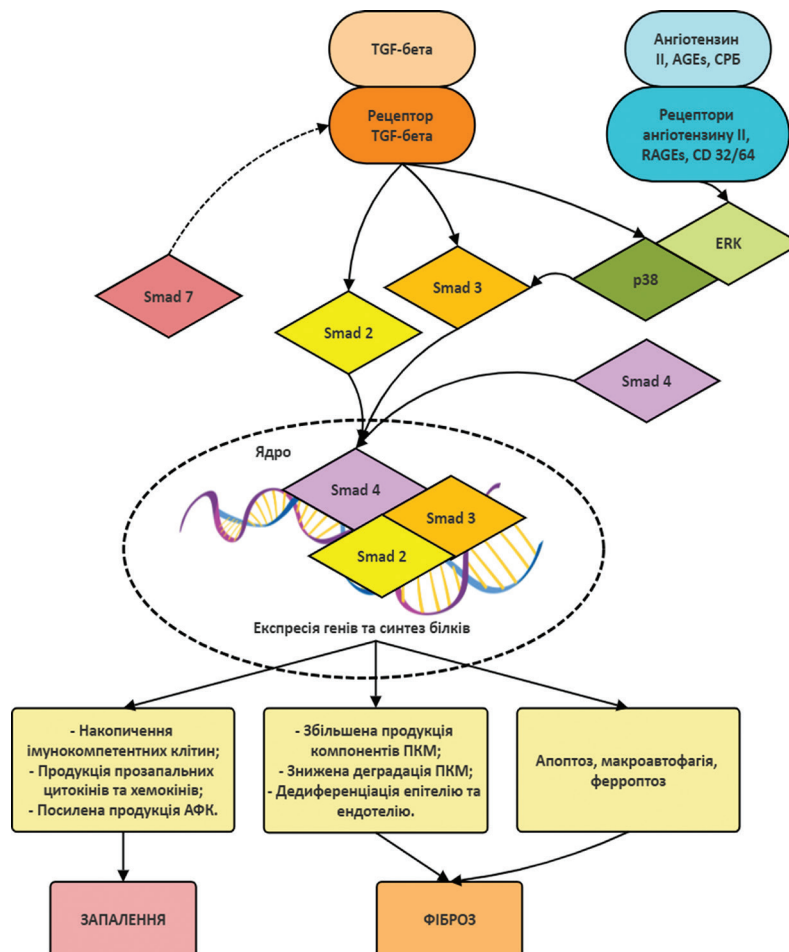


Рис.1. Схема сигнальних шляхів TGF- β . Суцільна стрілка – активація, пунктирна стрілка – пригнічення; створено за допомогою програми «SmartDraw»

клітин, зокрема моноцитів і макрофагів. Цей приплив імунних клітин ще більше підживлює запалення. TGF- β 1 також індукує експресію інших прозапальних цитокінів, таких як IL-8, у проксимальних тубулярних клітинах, сприяючи запальному середовищу. У присутності IL-6 TGF- β 1 керує диференціюванням наївних Т-лімфоцитів у прозапальні клітини Th17, які продукують IL-17. Цей ефект посилюється присутністю IL-1 β і TNF- α , створюючи порочне коло запалення. Це прозапальне плече TGF- β 1 суттєво сприяє пошкодженню тканин і прогресуючій нирковій дисфункції, які спостерігаються при ДН [32]. Окрім цього, TGF- β , діючи через Smad3, активує NLRP3, викликаючи вивільнення потужних запальних цитокінів, таких як IL-1 β та IL-18. Це, у свою чергу, посилює запальний каскад [33].

З іншого боку, не зважаючи на ці прозапальні дії, TGF- β 1 також має протизапальні властивості. TGF- β 1 необхідний для перетворення наївних Т-клітин у Foxp3+ Tregs, які відіграють важливу роль у пригніченні імунної відповіді та підтримці імунної толерантності. Важливість Tregs при ДН підкреслюється дослідженнями, які показують, що їх присутність може полегшити хворобу, тоді як їх відсутність посилює її. Концентрація TGF- β 1 є ключовою для модуляції активності Tregs. Нижчі рівні можуть бути недостатніми для індукції Treg і можуть сприяти прозапальним ефектам, тоді як адекватні рівні необхідні для опосередкованого Treg придушення запалення [32].

Баланс між про- та протизапальною роллю TGF- β 1, ймовірно, жорстко регулюється та залежить від контексту. Такі фактори, як місцеве цитокінове середовище (наприклад, присутність IL-6), концентрація TGF- β 1 і конкретні типи залучених клітин, ймовірно, сприяють визначенню кінцевого результату передачі сигналу TGF- β 1.

Нирковий фіброз – це відкладення фіброзного матриксу та формування рубця у відповідь на виражене або постійне пошкодження [34]. Хронічне пошкодження нирки сприяє розвитку різноманітних патологічних змін, включаючи епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT), ендотеліально-мезенхімальний

перехід (ЕндоMT), активацію фіброblastів і перицитів. Ключовими рисами EMT є втрата білків внутрішньоклітинної адгезії, наприклад, E-кадгерину, і набуттям мезенхімальних маркерів, таких як альфа-гладком'язовий актин (α SMA), фіброblastоспецифічний білок 1 (FSP1), фібронектин, колаген і віментин [35]. Фіброblastи та перицити вважаються основним джерелом міофіброblastів, які виконують свою профібротичну функцію, секретуючи колаген I, III і IV, фібронектин і ламінін, що призводить до накопичення ПКМ і, зрештою, завершується тубулоінтерстиціальним фіброзом [36].

Попередні дослідження показали, що TGF- β 1 сприяє синтезу компонентів ПКМ, таких як колаген, фібронектин та ламінін. Також було встановлено, що TGF- β 1 збільшує вироблення лізилоксидази, ферменту, що забезпечує утворення поперечних зв'язків між волокнами колагену та еластину, що зміцнює їх структуру [37]. TGF- β 1 стимулює синтез проколаген-лізилгідроксилази 2, яка модифікує лізинові залишки колагенових телопептидів та є критично важливою для зшивання колагену. Крім того, TGF- β 1 посилює експресію інгібітора активатора плазміногену-1 та тканинного інгібітора металопротеїназ-1, які блокують активність матриксних металопротеїназ, що руйнують ПКМ [38].

Таким чином, TGF- β 1 сприяє накопиченню ПКМ шляхом підвищення продукції та стабілізації ПКМ разом із пригніченням його деградації. Це відіграє важливу роль у розвитку гломерулосклерозу та інтерстиціального фіброзу при ДН.

Сигнальний шлях трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) відіграє центральну роль у патогенезі ниркового фіброзу. Його компонент, білок Smad3, у дослідженні на мишах db/db показав активуючий вплив на стимулювання відкладення колагену, сприяючи розвитку ниркового фіброзу, тоді як цей процес може бути пригнічений нокауту Smad3 [39]. Також було встановлено, що Smad3 підвищує експресію TGF β 1-індукованого фактора росту сполучної тканини (CTGF) і знижує експресію E-кадгерину. Він також співпрацює

з Smad2 для збільшення експресії α SMA [40]. В свою чергу, дослідження впливу протеїнкінази 2, що взаємодіє з гомеодоменом (HIPK2), регулятора шляху TGF- β 1/Smad3, продемонструвало пригнічення фосфорилювання Smad3, що призводило до зменшення ниркового фіброзу, що дозволяє розглядати Smad3 як потенційну терапевтичну мішень для лікування ДН [41].

Не зважаючи на те, що ключові медіатори шляху TFG β – Smad2 і 3 мають однаковий мотив зв'язування ДНК або Smad-зв'язуючі елементи (SBE) з послідовністю «AGAC», Smad2 і 3 зазвичай націлені на різні підмножини генів. У зв'язку з коротким мотивом розпізнавання ДНК, Smad2 і Smad3 мають низьку афінність і специфічність зв'язування з ДНК. Тому вони повинні взаємодіяти з іншими білками-партнерами або транскрипційними факторами для встановлення ефективного розпізнавання (або зв'язування) з цис-регуляторним елементом генів-мішеней. Ці зв'язуючі фактори суттєво впливають на специфічність таргетування та варіант регуляції транскрипції (промоція або репресія) в залежності від контексту та виду клітини [31]. Ці особливості можуть пояснити відмінний профіль дії Smad2 на процеси фіброзування при ДН. Так, видалення гена Smad2 призводить до парадоксального посилення сигнального каскаду TGF- β /Smad3, що супроводжується посиленням синтезу колагену та розвитком фіброзу. На противагу цьому, надмірна експресія Smad2 демонструє захисний ефект, послаблюючи розвиток фіброзу [42].

Хоча Smad4 діє як загальний медіатор ядерної транслокації Smad2/3, його роль при ДН є багатогранною і складною. Дослідження на мишачих моделях односторонньої обструкції сечоводу продемонстрували, що дефіцит Smad4 сприяє запаленню, одночасно пригнічуючи фіброз. Цей парадоксальний ефект пояснюється зниженням експресії Smad7 і подальшим ослабленням активності Smad3, що призводить до посилення сигналізації NF- κ B і пригнічення фіброзних реакцій [43]. Нокдаун Smad4 за допомогою замкненої нуклеїнової кислоти у мишей з дефіцитом ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS-/-), яких годували дієтою з високим вмістом жирів, покращував

гломерулосклероз та альбумінурію, не впливаючи на діабетичний фенотип [44]. Цей ренопротекторний ефект також спостерігався у eNOS-/- мишей зі специфічною для подоцитів делецією Smad4. Делеція Smad4 в подоцитах посилювала гліколіз та окислювальне фосфорилювання, що свідчить про те, що Smad4 може безпосередньо регулювати клітинний метаболізм. Зокрема, Smad4 може зв'язуватися з ключовими метаболічними ферментами, такими як піруваткіназа M2 (PKM2) та інгібіторний фактор 1 АТФази (ATPIF1), та пригнічувати їх, гальмуючи таким чином енергозабезпечення клітини [45].

Як зазначалося вище, Smad7 – це інгібіторний білок, який функціонує для врівноваження активності сигналізації TGF- β шляхом пригнічення фосфорилювання білків Smads2 і 3 та індукції убіквітин-опосередкованої деградації TGFBR1. Видалення Smad7 посилює, а гіперекспресія Smad7 пригнічує нирковий фіброз і запалення в тваринних моделях ДН [46, 47]. В свою чергу, надмірна експресія Smad7 в клітинах ниркових каналців і гладком'язових клітинах пригнічує фіброз, індукований TGF- β [31].

Хоча аутофагія, процес клітинної рециркуляції, відповідальний за очищення пошкоджених органел і білкових агрегатів, має вирішальне значення для підтримки клітинного гомеостазу і часто порушується при ДН, вплив TGF- β 1 на цей процес виявляється залежним від виду клітин. Зокрема, у мезангіальних клітинах було показано, що TGF- β 1-опосередкована аутофагія підвищує виживання, запобігаючи апоптозу, що свідчить про позитивний ефект [47]. Однак це різко контрастує зі спостереженнями в епітеліальних клітинах каналців, де стійка TGF- β 1-керована аутофагія була пов'язана з дегенерацією каналців і прогресуванням ниркового фіброзу [48]. Ця розбіжність, ймовірно, залежить від інтенсивності та тривалості сигналізації TGF- β 1. У проксимальних каналцевих клітинах TGF- β 1-індукована аутофагія опосередковується генерацією АФК, що сприяє його проапоптотичним ефектам [49]. Koesters et al. (2010) припустили, що ця TGF- β 1-керована аутофагія, коли вона надмірна, стає новим механізмом тубулярної

дегенерації, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку ниркового інтерстиціального фіброзу [50]. Цілком ймовірно, що концентрація TGF- β 1 є критичною детермінантою.

Останнім часом з'являється все більше доказів про роль ферроптозу – особливої форми запрограмованої клітинної смерті в патогенезі ДН та розвитку ниркового фіброзу. У нещодавньому дослідженні в TGF- β 1-стимульованих канальцевих клітинах спостерігали зниження внутрішньоклітинного глутатіону та підвищення перекисного окислення ліпідів – ознаки фероптозу. Важливо, що інгібітор фероптозу феростатин-1 зменшував фероптоз, індукований TGF- β 1 [51].

Крім добре вивчених механізмів, пов'язаних з активацією фібробластів та синтезом позаклітинного матриксу, TGF- β 1 може сприяти фіброзу шляхом впливу на метаболізм в епітеліальних клітинах. Зокрема, було продемонстровано, що дефекти окислення жирних кислот (ОЖК) в епітеліальних клітинах канальців відіграють центральну роль у патогенезі фіброзу нирок [52]. Зниження експресії ключових ферментів і регуляторів ОЖК, таких як карнітинпальмітоїлтрансфераза 1, призводить до накопичення ліпідів у клітинах і порушення їхньої енергетичного забезпечення. Ці метаболічні зміни, індуковані TGF- β 1, призводять до дисфункції епітеліальних клітин, їхньої загибелі та стимулюють фіброгенні процеси [52].

На противагу вищесказаному, є дані щодо захисної ролі сигналізації TGF- β у проксимальних канальцях (ПК) в ХХН. Зокрема, було показано, що порушення сигналізації TGF- β шляхом видалення його рецептора, T β RII, в клітинах проксимальних канальців нефрона посилює прогресування ХХН через каскад взаємопов'язаних механізмів. В основі цього негативного ефекту лежить порушення функції мітохондрій. Втрата T β RII призводить до порушення окисного фосфорилування (OXPHOS), ймовірно, через зниження експресії комплексу I і, можливо, через вплив на полімеразу γ (Poly), що впливає на цілісність мітохондріальної ДНК. Ця мітохондріальна дисфункція ще більше посилюється порушенням мітофагії,

що перешкоджає видаленню пошкоджених мітохондрій, та неадаптивною активацією Pgc1 α , ключового регулятора мітохондріального біогенезу. Крім того, клітини з дефіцитом T β RII, демонстрували аберантну взаємодію з макрофагами та дендритними клітинами, сприяючи згубній Th1 запальній реакції. Це запальне середовище, зумовлене зміненою сигналізацією цитокінів і факторів росту, робить значний внесок у прогресування ХХН [53].

ВИСНОВКИ

1. TGF- β відіграє безперечно важливу, але неоднозначну роль у патогенезі ДН. TGF- β чітко залучений до прогресування ДН, але його точний внесок залишається предметом постійних дискусій та досліджень. Хоча TGF- β бере участь у компенсаторній гіпертрофічній реакції – процесі, який можна розглядати як початково адаптивний, стійка активація TGF- β в кінцевому підсумку призводить до дезадаптивних процесів фіброзу і прогресуючої ниркової дисфункції.
2. Хоча TGF- β необхідний для нормального відновлення тканин і гомеостазу, його порушена експресія в діабетичному середовищі сприяє надмірному накопиченню позаклітинного матриксу, пошкодженню подоцитів і пошкодженню канальців, характерному для ДН. Механізми, за допомогою яких TGF- β перетворюється з потенційно захисного на виразно патогенний фактор, залишаються не до кінця зрозумілими.
3. Тісна взаємодія між TGF- β , його сигнальними шляхами (як канонічними Smad, так і неканонічними) та іншими ключовими факторами, такими як гіперглікемія, оксидативний стрес, запалення та ренін-ангіотензинова система, додає ще більше складності. Розробка нових високоспецифічних інгібіторів сигналізації TGF- β – таких, що можуть вибірково блокувати шкідливі ефекти TGF- β , зберігаючи при цьому його корисні функції, – може мати важливе значення для створення ефективних стратегій запобігання або сповільнення прогресування ДН.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дане дослідження виконано за ініціативи кафедри патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available on: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Pelle MC, Provenzano M, Busutti M, Porcu CV, Zaffina I, Stanga L, Arturi F. Up-Date on Diabetic Nephropathy. *Life (Basel).* 2022;12(8):1202. DOI: 10.3390/life12081202..
4. Li R, Bilik D, Brown MB, et al. Medical costs associated with type 2 diabetes complications and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2013;19:421–30. Available on: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4337403/>
5. Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. *Microbes Infect.* 1999;1(15):1349-1365. DOI: 10.1016/s1286-4579(99)00250-6.
6. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:1814-1818. DOI: 10.1073/pnas.90.5.1814.
7. Roberts RB, Heine UI, Flanders KC, Sporn MB. Transforming growth factor-beta. Major role in regulation of extracellular matrix. *Ann NY Acad Sci.* 1990;580:225-232. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb17931.x.
8. Jakus V, Sapak M, Kostolanska J. Circulating TGF-beta1, glycation, and oxidation in children with diabetes mellitus type 1. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:510902. DOI: 10.1155/2012/510902.
9. Shaker YM, Soliman HA, Ezzat E, Hussein NS, Ashour E, Donia A, et al. Serum and urinary transforming growth factor beta 1 as biochemical markers in diabetic nephropathy patients. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2014;3:16-23. DOI: 10.1016/j.bjbas.2014.02.002.
10. Hathaway CK, Gasim AM, Grant R, Chang AS, Kim HS, Madden VJ, et al. Low TGFbeta1 expression prevents and high expression exacerbates diabetic nephropathy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:5815-5820. DOI: 10.1073/pnas.1504777112.
11. The PRISMA 2020 statement: an updated guide- line for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
12. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):365-376. DOI: 10.1111/dom.14601.
13. Premaratne E, Verma S, Ekinci EI, Theverkalam G, Jerums G, MacIsaac RJ. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab.* 2015;41:5-17. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.10.003
14. Gembillo G, Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Luxi N, Siligato R, Santoro D, et al. Kidney Disease in Diabetic Patients: From Pathophysiology to Pharmacological Aspects with a Focus on Therapeutic Inertia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4824. DOI:10.3390/ijms22094824.
15. Woodhams L, Sim TF, Chalmers L, Yeap B, Green D, Schlaich M, et al. Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: A review of pathogenic mechanisms, patient-related factors and therapeutic options. *PeerJ.* 2021;9:e11070. DOI:10.7717/peerj.11070.
16. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Targeting redox imbalance as an approach for diabetic kidney disease. *Biomedicines.* 2020;8:40. DOI: 10.3390/biomedicines8020040.
17. Stieger N, Worthmann K, Teng B, Engeli S, Das AM, Haller H, et al. Impact of high glucose and transforming growth factor-β on bioenergetic profiles in podocytes. *Metabolism.*

- 2012;61(8):1073-86. DOI:10.1016/j.metabol.2011.12.003.
18. Suryavanshi S, Kulkarni Y. NF- κ B: A potential target in the management of vascular complications of diabetes. *Front Pharmacol*. 2017;8:798. DOI: 10.3389/fphar.2017.00798.
19. Pasupulati KA, Chitra P, Reddy G. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomolecular Concepts*. 2016;7(5-6):293-309. DOI: 10.1515/bmc-2016-0021.
20. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114:597-605. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854.
21. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med (Berl)*. 2005;83:876-86. DOI: 10.1007/s00109-005-0688-7.
22. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C, et al. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *J Clin Med*. 2020;9(2):458. DOI: 10.3390/jcm9020458.
23. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(12):657-84. DOI: 10.1089/ars.2016.6664.
24. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008;57:1446-54. DOI: 10.2337/db08-0057.
25. Persson P, et al. Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;200(1):3-10. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02147.x.
26. Tonneijck L, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023-1039. DOI: 10.1681/ASN.2016060666.
27. Basolo A, Salvetti G, Giannese D, Genzano SB, Ceccarini G, Giannini R, et al. Obesity, Hyperfiltration, and Early Kidney Damage: A New Formula for the Estimation of Creatinine Clearance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):3280-3286. DOI: 10.1210/clinem/dgad330.
28. Weiss A, Attisano L. The TGFbeta superfamily signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2:47-63. DOI: 10.1002/wdev.86.
29. Meng XM, Tang PM, Li J, Lan HY. TGF-beta/Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015;6:82. DOI: 10.3389/fphys.2015.00082.
30. Wang L, Wang H, Lan H. TGF- β signaling in diabetic nephropathy: An update. *Diabetic Nephropathy*. 2022;2(1): 7-16. DOI: 10.2478/dine-2022-0011.
31. Zhang YE. Non-Smad signaling pathways of the TGF-beta family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9:a022129. DOI: 10.1101/cshperspect.a022129.
32. Wang L, Wang HL, Liu TT, Lan HY. TGF-Beta as a Master Regulator of Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7881. DOI: 10.3390/ijms22157881.
33. Zhao L, Zou Y, Liu F. Transforming Growth Factor-Beta1 in Diabetic Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:187. DOI: 10.3389/fcell.2020.00187.
34. Zhang K, Fan C, Cai D, Zhang Y, Zuo R, Zhu L, et al. Contribution of TGF-Beta-Mediated NLRP3-HMGB1 Activation to Tubulointerstitial Fibrosis in Rat with Angiotensin II-Induced Chronic Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:1. DOI: 10.3389/fcell.2020.00001.
35. Humphreys BD. Mechanisms of renal fibrosis. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:309-326. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227.
36. Zhou D, Liu Y. Understanding the mechanisms of kidney fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:68. DOI: 10.1038/nrneph.2015.215.
37. Stangenberg S, Saad S, Schilter HC, Zaky A, Gill A, Pollock CA, et al. Lysyl oxidase-like 2 inhibition ameliorates glomerulosclerosis and albuminuria in diabetic nephropathy. *Sci Rep*. 2018;8(1):9423. DOI: 10.1038/s41598-018-27462-6.
38. Mack M, Yanagita M. Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis. *Kidney Int*. 2015;87:297-307. DOI: 10.1038/ki.2014.287.
39. Chang AS, Hathaway CK, Smithies O, Kakoki M. Transforming growth factor- β 1 and

- diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(8):F689-F696. DOI: 10.1152/ajprenal.00502.2015.
40. Xu B-H, Sheng J, You Y-K, Huang X-R, Ma RCW, Wang Q, et al. Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in Type 2 diabetic nephropathy. *Metab Clin Exp.* 2020;103:154013. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154013.
 41. Liu R, Das B, Xiao W, Li Z, Li H, Lee K, et al. A novel inhibitor of homeodomain interacting protein kinase 2 mitigates kidney fibrosis through inhibition of the TGF- β 1/Smad3 pathway. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2133-2143. DOI: 10.1681/ASN.2016080841.
 42. Meng XM, Huang XR, Chung ACK, Qin W, Shao X, Igarashi P, et al. Smad2 protects against TGF-Beta/Smad3-Mediated renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1477-1487. DOI: 10.1681/ASN.2009121244.
 43. Meng XM, Huang XR, Xiao J, Chung AC, Qin W, Chen HY, Lan HY. Disruption of Smad4 impairs TGF-beta/Smad3 and Smad7 transcriptional regulation during renal inflammation and fibrosis in vivo and in vitro. *Kidney Int.* 2012;81:266-279. DOI: 10.1038/ki.2011.327
 44. Wang A, Ziyadeh FN, Lee EY, Pyagay PE, Sung SH, Sheardown SA, et al. Interference with TGF-beta signaling by Smad3-knockout in mice limits diabetic glomerulosclerosis without affecting albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F1657-65. DOI: 10.1152/ajprenal.00274.2007.
 45. Ka SM, Yeh YC, Huang XR, Chao TK, Hung YJ, Yu CP, et al. Kidney-targeting Smad7 gene transfer inhibits renal TGF-beta/MAD homologue (SMAD) and nuclear factor kappaB (NF-kappaB) signalling pathways, and improves diabetic nephropathy in mice. *Diabetologia.* 2012;55:509-19. DOI: 10.1007/s00125-011-2364-5.
 46. Chen HY, Huang XR, Wang W, Li JH, Heuchel RL, Chung AC, et al. The protective role of Smad7 in diabetic kidney disease: mechanism and therapeutic potential. *Diabetes.* 2011;60:590-601. DOI: 10.2337/db10-0403.
 47. Ding Y, Kim JK, Kim SI, Na HJ, Jun SY, Lee SJ, et al. TGF- β 1 protects against mesangial cell apoptosis via induction of autophagy. *J Biol Chem.* 2010;285(48):37909-19. DOI: 10.1074/jbc.M109.093724.
 48. Livingston MJ, Ding HF, Huang S, Hill JA, Yin XM, Dong Z. Persistent activation of autophagy in kidney tubular cells promotes renal interstitial fibrosis during unilateral ureteral obstruction. *Autophagy.* 2016;12(7):976-98. DOI: 10.1080/15548627.2016.1166317.
 49. Xu Y, Yang S, Huang J, Ruan S, Zheng Z, Lin J. Tgf- β 1 induces autophagy and promotes apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2012;29(2):781-90. DOI: 10.3892/ijmm.2012.911.
 50. Koesters R, Kaissling B, Lehir M, Picard N, Theilig F, Gebhardt R, et al. Tubular overexpression of transforming growth factor-beta1 induces autophagy and fibrosis but not mesenchymal transition of renal epithelial cells. *Am J Pathol.* 2010;177(3):632-43. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091012.
 51. Kim S, Kang SW, Joo J, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions. *Cell Death Dis.* 2021;12(2):160. DOI: 10.1038/s41419-021-03452-x.
 52. Kang HM, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med.* 2015;21:37-46. DOI: 10.1038/nm.3762.
 53. Kayhan M, Vouillamoz J, Rodriguez DG, et al. Intrinsic TGF- β signaling attenuates proximal tubule mitochondrial injury and inflammation in chronic kidney disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):3236. DOI: 10.1038/s41467-023-39050-y.

**PATHOGENETIC ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA (TGF- β)
IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY
(literature review)**

Nahorny O. V., Ziablitsev S. V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

doctorsanches94@gmail.com

Background. Transforming growth factor- β (TGF- β) plays a key role in the development and progression of diabetic nephropathy (DN), but the specific mechanisms of its influence on a number of processes underlying its development remain poorly understood.

Aim: to analyze the literature and summarize the existing data on the specific mechanisms of action and the role of the TGF- β signaling pathway in the pathogenesis of DN.

Materials and methods. Systematic analytical search of English-language publications in PubMed, ScienceDirect, Scopus and Web of Science Core Collection electronic databases.

Results. TGF- β plays an important but complex role in the pathogenesis of DN. It is clearly involved in the progression of DN, although its precise contribution continues to be the subject of ongoing debate and research. Although TGF- β is essential for normal tissue repair and homeostasis, its expression in the diabetic environment contributes to the excessive accumulation of extracellular matrix, podocyte and tubular damage that are characteristic of DN. The mechanisms by which TGF- β turns from a potentially protective factor to a pathogenic one remain poorly understood. The close interaction between TGF- β , its signaling pathways (both canonical Smad and non-canonical), and other critical factors such as hyperglycemia, oxidative stress, inflammation, and the renin-angiotensin system adds to the complexity of the problem.

Conclusion. The review of the literature emphasizes the important role of TGF- β in the development of DN, which justifies the need to develop and study the effect of new highly specific inhibitors of TGF- β signaling on preventing or slowing the progression of DN.

Key words: TGF- β , diabetic nephropathy, renal fibrosis, inflammation.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПАТЕРНІВ ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН У НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ (огляд літератури)

Трофимова І.М. <https://orcid.org/0000-0001-9811-9445>
Михайловська В.В. <https://orcid.org/0009-0000-7218-4222>
Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

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

v28mail@gmail.com

Актуальність. Нейродегенеративні захворювання, такі як хвороби Альцгеймера, Паркінсона та Гентінгтона є одними з основних причин інвалідності в людей літнього віку, що становить значне соціально-економічне навантаження і вимагає нових підходів до діагностики та терапії через складний патогенез, відсутність ефективного лікування. Епігенетичні зміни, зокрема метилювання ДНК, модифікація гістонів та регуляція мікроРНК відіграють ключову роль у розвитку цих захворювань.

Ціль: провести аналіз літературних джерел з метою визначення ключових епігенетичних змін, що пов'язані з нейродегенеративними захворюваннями та їх перспектив терапії.

Матеріали та методи. Проаналізовано фахову науково-дослідницьку літературу з чотирьох баз даних: «PubMed», «Web of Science», «Scopus» та сервісу «Google Scholar». Пошукові терміни включали «neurodegenerative diseases», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease», «Huntington's disease», «epigenetics», «HDAC inhibitors», «CRISPR/Cas9». Використана література була обмежена англійськими публікаціями, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на актуальну літературу за останні 20 років.

Результати. В огляді наведено специфічні патерни епігенетичних змін. Перспективні терапевтичні стратегії, такі як використання інгібіторів гістондеацетилази та технології редагування генів CRISPR/Cas9 демонструють високий потенціал для корекції епігенетичних порушень.

Висновки. Проведений аналіз наукових досліджень підтверджує, що епігенетичні зміни – специфічні патерни метилювання ДНК, модифікації гістонів та дисрегуляція некодуючих РНК є перспективними для ранньої діагностики нейродегенеративних захворювань. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вдосконалення та розробку ефективних терапевтичних стратегій.

Ключові слова: нейродегенеративні захворювання, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Гентінгтона, епігенетика.

Актуальність. Нейродегенеративні захворювання (далі – НДЗ), такі як хвороби Альцгеймера (далі – ХА), Паркінсона (далі – ХП) та Гентінгтона (далі – ХГ), є однією з основних причин когнітивних і моторних порушень у людей літнього віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), НДЗ є провідною причиною інвалідизації та смертності серед осіб похилого віку [1]. У 2023 році понад 6,7 мільйона людей у США мали діагноз

ХА, що становить приблизно 10% населення віком від 65 років [2]. Прогнозується, що до 2050 року кількість людей із деменцією зросте до 153 мільйонів у всьому світі, що створить значний соціально-економічний тягар на системи охорони здоров'я та економіку [3].

Незважаючи на активні дослідження, рання діагностика та ефективне лікування НДЗ залишаються важливими завданнями. Більшість НДЗ мають спільні патофізіологічні механізми,

а саме: нейрозапалення, окислювальний стрес та патологічне накопичення білків (наприклад, амілоїду- β при ХА та α -синуклеїну при ХП) [4, 5]. Ці процеси призводять до структурних і функціональних порушень у нейронних мережах, що спричиняє прогресуючу втрату когнітивних та рухових функцій.

Одним із перспективних напрямів сучасних досліджень є вивчення епігенетичних механізмів, які регулюють експресію генів без змін у послідовності ДНК. Метилування ДНК, модифікації гістонів та некодуєчі РНК (зокрема, мікроРНК) відіграють головну роль у патогенезі НДЗ. Наприклад, зміни в рівнях метилування генів, що кодують білки амілоїдного каскаду (APP, BACE1), сприяють накопиченню амілоїду- β [6, 7].

Використання сучасних алгоритмів значно розширює можливості аналізу великих обсягів біомедичних даних, дозволяючи виявляти складні патерни епігенетичних змін. Методи машинного навчання, такі як Random Forest, XGBoost та глибокі нейронні мережі, демонструють високу точність у прогнозуванні ризику НДЗ та ідентифікації біомаркерів [8, 9]. Зокрема, застосування мультиомного аналізу на основі штучного інтелекту відкриває перспективи для розробки персоналізованих терапевтичних підходів, включаючи редагування генома (CRISPR/Cas9), інгібітори гістон-деацетилаз (HDAC) [10].

Ціль: провести аналіз літературних джерел з метою визначення ключових епігенетичних змін, що пов'язані з нейродегенеративними захворюваннями та їх перспектив терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано фахову науково-дослідницьку літературу з чотирьох баз даних: «PubMed», «Web of Science», «Scopus» та сервісу «Google Scholar». Пошукові терміни включали «neurodegenerative diseases», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease», «Huntington's disease», «epigenetics», «HDAC inhibitors», «CRISPR/Cas9». Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 (2021) для забезпечення комплексного та

прозорого підходу. Використана література була обмежена англomовними публікаціями, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на актуальну літературу за останні 20 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Огляд епігенетичних змін при нейродегенеративних захворюваннях.

Хвороба Альцгеймера

Епігенетичні механізми відіграють ключову роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань, зокрема ХА [11]. Основними патоморфологічними особливостями ХА є накопичення екстрацелюлярних амілоїдних бляшок і нейрофібрилярних клубків, що спричиняє масову загибель нейронів у корі головного мозку та гіпокампі [12].

Генетичні фактори відіграють важливу роль у розвитку захворювання, зокрема, наявність алеля APOE4 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ХА, однак останні дослідження свідчать, що епігенетичні зміни можуть бути не менш важливими регуляторами патогенезу, що відкриває перспективи для ранньої діагностики та терапії [13, 14]. У пацієнтів із ХА спостерігаються значні зміни рівнів метилування ДНК, що впливає на експресію генів, пов'язаних із запаленням, амілоїдним каскадом і клітинним метаболізмом [11]. Дослідження показали гіпометилування промоторів генів, залучених до запальної відповіді, що веде до підвищеної активності мікроглії та посилення нейрозапального процесу, який сприяє нейродегенерації [5]. Гіперметилування регуляторних ділянок генів, що контролюють амілоїдний каскад, зокрема білка-попередника амілоїду (APP) і β -секретази (BACE1), сприяє підвищеній експресії APP та BACE1, що веде до надмірного утворення амілоїд- β (A β) і формування токсичних позаклітинних бляшок [15].

Посмертні дослідження тканин мозку пацієнтів із ХА показали, що метилування промоторної області гена APP значно знижується з віком, що може пояснювати віковий характер захворювання [15]. Дослідження також показали зміни в рівнях 5-гідроксиметилцитозину

(5hmC), важливого проміжного продукту у процесі деметилування ДНК, що корелюють зі зниженням когнітивних функцій [14].

МікроРНК (miR) у контексті ХА виявляють дисрегуляцію, що сприяє патологічним процесам, таким як амілоїдогенез, накопичення тау-протеїну та нейрозапалення [6]. Дослідження показали, що мікроРНК регулюють експресію APP та ферментів, які забезпечують його процесинг. Наприклад, BACE1, що відповідає за утворення токсичного А β , перебуває під контролем таких мікроРНК, як miR-15b, miR-29c, miR-124, miR-195 і miR-339-5p. Порушення їхньої регуляції призводить до підвищеної експресії BACE1, що сприяє надмірному утворенню амілоїдних бляшок, характерних для ХА [16].

Крім амілоїдогенезу, мікроРНК відіграють важливу роль у регуляції тау-протеїну. Підвищення рівня miR-125b корелює з гіперфосфорилуванням тау, що сприяє нейротоксичності та прогресуванню нейродегенеративних процесів [7]. МікроРНК також беруть участь у регуляції синаптичної пластичності. Встановлено, що фактор нейротрофічного походження мозку (BDNF), який відіграє ключову роль у синаптичній пластичності, регулюється через мікроРНК miR-132, його зниження на ранніх стадіях ХА сприяє когнітивному дефіциту та прогресуючій нейродегенерації [17].

Окрім діагностичної значущості, мікроРНК є перспективними терапевтичними мішенями. Наприклад, штучні антагоністи мікроРНК можуть зменшувати патологічні ефекти дисрегульованих мікроРНК, тоді як синтетичні аналоги можуть компенсувати їхнє зниження. Випробування на експериментальних моделях ХА продемонстрували, що введення miR-132 покращує когнітивні функції шляхом відновлення рівня BDNF [18].

Ацетилювання гістонів є ключовим епігенетичним механізмом регуляції експресії генів через зміну структури хроматину. Гістон-ацетильтрансферази (HATs) додають ацетильні групи до лізинових залишків у гістонах, що послаблює зв'язок між ДНК і білками, роблячи гени більш доступними для транскрипції [19]. Дисбаланс у цих процесах асоціюється з

патогенезом ХА. Зокрема, підвищена активність HDAC2 була пов'язана зі зниженням синаптичної пластичності та погіршенням когнітивних функцій [19]. Дослідження на мишачих моделях ХА показали, що інгібування HDAC2 сприяє покращенню навчання та пам'яті, зменшенню фосфорилування тау-протеїну та загальному когнітивному відновленню, що вказує на перспективність HDAC-інгібіторів як потенційних терапевтичних засобів для лікування ХА [19, 20].

Сиртуїн 1 (SIRT1), який належить до сімейства HDAC, виконує нейропротекторну роль. SIRT1 сприяє зниженню накопичення А β шляхом активації генів, відповідальних за його деградацію, таких як ADAM10 та IDE [21]. Крім того, SIRT1 відіграє важливу роль у нейропротекції через зменшення запалення та захист від оксидативного стресу, що особливо помітно при калорійному обмеженні [22, 23].

Хвороба Паркінсона

У пацієнтів із ХП було виявлено гіпометилування SNCA, що призводить до підвищеної експресії α -синуклеїну (α -SYN), основного компонента тілець Леві [24]. Одним із факторів цього процесу є зниження активності ДНК-метилтрансферази 1 (DNMT1) у чорній субстанції пацієнтів із ХП, що сприяє порушенню контролю експресії SNCA та посиленню нейротоксичності α -SYN [25]. Окрім внутрішніх молекулярних механізмів, фактори довкілля також можуть змінювати рівень метилування SNCA. Зокрема, пестициди (ротенон, паракват) і важкі метали (марганець, свинець) здатні знижувати рівень метилування SNCA, що спричиняє підвищену експресію α -SYN та порушення функції дофамінергічних нейронів [26].

Ротенон, який використовується як інсектицид, сприяє гіпометилуванню SNCA та підвищенню рівня α -SYN у дофамінергічних нейронах [27]. Паракват, поширений гербіцид, індукує окислювальний стрес та порушення епігенетичних механізмів, зокрема зниження метилування SNCA. Важкі метали (марганець, свинець) також впливають на епігенетичну регуляцію SNCA, що зумовлює дегенерацію нейронів.

У пацієнтів із ХП виявлено гіпоацетилювання гістонів H3 та H4, що пригнічує експресію протизапальних генів у мікроглії, викликаючи запалення та загибель дофамінергічних нейронів. Зважаючи на це, інгібітори HDAC розглядаються як потенційні нейропротекторні засоби при ХП.

Триходостатин А (TSA) і натрієвий бутират продемонстрували здатність зменшувати експресію α -SYN та пригнічувати нейрозапалення. Субероїланілідогідроксамова кислота (SAHA) сприяє відновленню рівня ацетилювання H3 та захищає нейрони від α -SYN-індукованої токсичності [28].

МікроРНК відіграють важливу роль у патогенезі ХП, впливаючи на експресію α -SYN, запальні процеси та виживання нейронів. MiR-7 та miR-153 пригнічують експресію SNCA, що знижує рівень α -SYN і перешкоджає утворенню тілець Леві. Втрата miR-7 у дофамінергічних нейронах сприяє накопиченню α -SYN, що є ранньою ознакою ХП [29]. MiR-124 виконує нейропротекторну роль, знижуючи запалення через інгібування активації мікроглії. Введення miR-124 в експериментальних моделях ХП покращує виживаність нейронів [30]. MiR-155 бере участь у регуляції запальних процесів, спричинених α -SYN, а його підвищений рівень сприяє нейрозапаленню. Блокування miR-155 призводить до зменшення нейротоксичності [31]. MiR-29c, miR-221 та miR-214 також залучені до регуляції виживання дофамінергічних нейронів та контролю рівня α -SYN, їхня експресія змінюється в пацієнтів із ХП, що може впливати на прогресування захворювання [32].

Довгі некодуючі РНК (lncRNA) виконують регуляторні функції в процесах транскрипції, ремоделювання хроматину та стабільності мРНК. lncRNA NEAT1 значно підвищена в чорній субстанції пацієнтів із ХП, що може сприяти нейрозапаленню. Її експресія асоціюється з активацією мікроглії та зниженням рівня нейротрофічних факторів, що може сприяти нейродегенерації [33]. В експериментальних моделях ХП блокування SNGH1 або надмірна експресія miR-15b-5p призводили до зниження рівня α -SYN та запобігання апопто-

зу нейронів, що свідчить про потенційну роль SNGH1 у патогенезі ХП.

Хвороба Гентінгтона

ХГ є аутосомно-домінантним нейродегенеративним розладом, спричиненим розширенням повторів CAG у гені HTT, що призводить до утворення патологічного хантингіна з подовженим поліглутаміновим трактом [34]. Цей мутантний білок схильний до агрегації, що запускає патологічні процеси в мозку, включаючи нейродегенерацію.

Метилювання ДНК відіграє ключову роль у контролі експресії генів. Дослідження показали значні зміни в метилюванні HTT, що корелюють із рівнем експресії мутантного білка. Гіперметилювання певних промоторних ділянок може призводити до пригнічення експресії генів, необхідних для нормального функціонування нейронів [35].

Посттрансляційні модифікації гістонів, такі як ацетилювання та метилювання, впливають на активацію або репресію генів, залучених у підтримку нейрональної життєздатності. Зниження рівня ацетилювання гістонів H3 та H4 сприяє пригніченню експресії генів, відповідальних за виживання нейронів, що може призводити до їхньої підвищеної вразливості до стресових факторів.

Некодуючі РНК, зокрема мікроРНК, беруть участь у регуляції експресії генів та процесів репарації ДНК. Дисрегуляція мікроРНК при ХГ може сприяти нейродегенеративним процесам. Наприклад, miR-214 модулює експресію генів, пов'язаних із запальними процесами, тоді як miR-132 регулює нейротрофічні сигнали, які сприяють виживанню нейронів.

Окислювальний стрес, структурні зміни хроматину та вплив довкілля також відіграють значну роль у прогресуванні ХГ. Мітохондріальна дисфункція є ще одним важливим аспектом патогенезу ХГ. Метаболіти, такі як ацетил-КоА, α -кетоглутарат та S-аденозилметіонін, беруть участь у синтезі кофакторів, необхідних для метилювання ДНК та модифікацій гістонів, що безпосередньо регулює експресію генів, пов'язаних із виживанням нейронів [36]. Зниження рівня ацетил-КоА

спричиняє гіпоацетилювання гістонів та пригнічення експресії мітохондріальних генів, що призводить до енергетичного дефіциту в нейронах.

Взаємодія mHTT з хроматин-ремоделюючими комплексами, зокрема SWI/SNF, змінює структуру хроматину й порушує регуляцію транскрипції. Дисбаланс у роботі цих комплексів спричиняє транскрипційну дисрегуляцію, що впливає на функціонування генів, важливих для нейропротекції та клітинної стійкості.

Перспективи терапії. Використання HDAC-інгібіторів

Інгібітори деацетилаз гістонів (HDAC) привертають значну увагу як перспективні терапевтичні засоби для лікування ХА. HDAC відповідають за деацетилювання гістонів, що призводить до конденсації хроматину та зниження експресії генів. У випадку ХА, підвищення активності HDAC, особливо HDAC2, може сприяти патологічним процесам, таким як накопичення β -амілоїду й гіперфосфорильованого тау-протеїну, що веде до нейродегенерації та когнітивних порушень.

Дослідження на тваринних моделях ХА показали, що застосування інгібіторів HDAC може мати позитивний вплив на когнітивні функції. Наприклад, використання натрію бутирату, інгібітора HDAC класу I та II, призвело до покращення навчання й пам'яті в мишей із моделлю ХА, а також до зниження рівня фосфорильованого тау-протеїну та відновлення щільності дендритних шипиків у гіпокампі [37]. Трихостатин А, ще один інгібітор HDAC класу I та II, продемонстрував здатність відновлювати навчання страху в мишей з ХА до рівня дикого типу шляхом підвищення ацетилювання гістонів H4 [38]. Вориностат, інгібітор HDAC класу I та II, ефективно інгібує HDAC2 та відновлює функції пам'яті в моделях дефіциту навчання [19]. В одному з досліджень вориностат відновив контекстуальні порушення пам'яті в трансгенних мишей з ХА [38].

Важливо зазначити, що селективність інгібіторів HDAC є критичним аспектом, оскільки неспецифічна дія може впливати не лише на гістонові білки, але й на інші молекулярні мі-

шені. Інгібітори HDAC6, такі як тубастатин А, не лише знижують запалення, а й мають нейропротекторний ефект, що є перспективним напрямком у лікуванні ХА [39]. В одному з досліджень було показано, що інгібітори HDAC6 здатні зменшувати агрегацію тау-протеїну та покращувати когнітивні функції в мишей із моделлю ХА.

Незважаючи на обнадійливі результати доклінічних досліджень, клінічне застосування інгібіторів HDAC у пацієнтів з ХА потребує подальших досліджень для оцінки їхньої ефективності й безпеки. Необхідно також враховувати можливі побічні ефекти та розробляти стратегії для підвищення селективності цих препаратів до конкретних ізоформ HDAC, щоб мінімізувати небажані впливи на організм [40].

CRISPR/Cas9 для корекції генетичних ризиків

Механізм дії CRISPR/Cas9 уперше описаний, заснований на програмованому розрізанні ДНК, що дозволяє точно редагувати гени, пов'язані із захворюваннями [41]. Розробка CRISPR/Cas9 як інструменту для геномного редагування відкрила нові можливості для корекції генетичних дефектів, пов'язаних із ХА [42]. Зокрема, таргетування генів, таких як APOE, а також регуляція некодуючих РНК (ncRNA), можуть сприяти індивідуалізованому підходу до лікування ХА. Ген APOE є важливим фактором ризику розвитку ХА, особливо його алель APOE4. Використання CRISPR/Cas9 для редагування цього гена може зменшити накопичення амілоїдних бляшок у мозку, що є характерною ознакою ХА. Дослідження на моделях мишей показали, що редагування APOE4 до APOE3 за допомогою CRISPR/Cas9 знижує рівень амілоїду та покращує когнітивні функції [43]. Це підкреслює потенціал CRISPR/Cas9 для корекції генетичних ризиків, пов'язаних із ХА.

Крім того, CRISPR/Cas9 може бути використана для регуляції експресії ncRNA, які відіграють ключову роль у патогенезі ХА. Наприклад, мікроРНК можуть впливати на експресію генів, пов'язаних із запаленням та апоптозом нейронів. Редагування мікроРНК

за допомогою CRISPR/Cas9 може модулювати ці процеси та сповільнити прогресування захворювання [44]. Це відкриває нові можливості для розробки терапій, спрямованих на регуляцію експресії генів через некодуючі РНК.

Інтеграція CRISPR/Cas9 із сучасними методами штучного інтелекту дозволяє покращити ідентифікацію генів-мішеней та оптимізувати процес редагування ДНК, підвищуючи ефективність і безпеку терапії; аналізувати великі обсяги геномних даних, виявляючи нові мішені для терапевтичного втручання та прогнозуючи можливі побічні ефекти редагування [45]. Це робить CRISPR/Cas9 більш точним інструментом для персоналізованої медицини.

CRISPR/Cas9 має потенціал для регуляції експресії генів через редагування епігенетичних міток, таких як метилювання ДНК або ацетилювання гістонів, – відновити нормальну експресію генів, порушену при ХА, та зупинити прогресування нейродегенеративного процесу. Епігенетичне редагування є потенційно важливим інструментом для корекції генетичних ризиків, пов'язаних із ХА.

Сучасні CRISPR-технології дозволяють маніпулювати еукаріотичними геномами з високою точністю, що є ключовим для терапії нейродегенеративних захворювань.

ВИСНОВКИ

Епігенетичні механізми відіграють ключову роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера (ХА), хвороби Паркінсона (ХП) та хореї Гентінгтона (ХГ). Особливу увагу приділено впливу метилювання ДНК, модифікацій гістонів та некодуючих РНК на експресію генів, що залучені в розвиток нейродегенерації. Серед перспективних терапевтичних стратегій – інгібітори гістондеацетилаз (HDAC) та технології CRISPR/Cas9 для корекції епігенетичних порушень. Представлені результати підкреслюють важливість епігенетичних змін для ранньої діагностики, моніторингу й лікування нейродегенеративних захворювань. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вдосконалення та розробку ефективних терапевтичних стратегій.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: дане дослідження виконано за ініціативи кафедри патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Available on: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017-2025>
2. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* Apr 2023;19(4):1598–1695. DOI: 10.1002/alz.13016.
3. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. *Alzheimer's Disease International*; 2015. Available on: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>
4. Nichols E, Szeoke CE, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 56–87. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4.
5. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: Driving force, bystander, or beneficial response? *Nat Med.* 2006 Sep;12(9):1005-15. DOI: 10.1038/nm1484.
6. Santana DA, de Arruda Cardoso Smith M, Chen ES. Histone modifications in Alzheimer's disease. *Genes (Basel).* 2023 Jan 29;14(2):347. DOI:10.3390/genes14020347.
7. Millan MJ. Linking deregulation of non-coding RNA to the core pathophysiology of Alzheimer's disease: An integrative review. *Prog Neurobiol.* 2017 Sep;156:1-68. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.03.004.
8. Hohmann E. Editorial commentary: Big data and machine learning in medicine. *Arthroscopy.* 2022 Mar;38(3):848-849. DOI: 10.1016/j.arthro.2021.10.008.

9. Lu L, Yu X, Cai Y, Sun M, Yang H. Application of CRISPR/Cas9 in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2021 Dec 21;15:803894. DOI: 10.3389/fnins.2021.803894. eCollection 2021.
10. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules.* 2020 Dec, 25(24), 5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.
11. Nikolac Perkovic M, Videtic Paska A, Konjevod M, Kouter K, Strac DS, Erjavec GN, Pivac N. Epigenetics of Alzheimer's Disease. *Biomolecules.* 2021 Jan 30;11(2):195.
12. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011 Sep;1(1):a006189. DOI:10.1101/cshperspect.a006189.
13. Lee EG, Tulloch J, Chen S, et al. Redefining transcriptional regulation of the APOE gene and its association with Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2020 Jan 24;15(1):e0227667. DOI: 10.1371/journal.pone.0227667. eCollection 2020.
14. Bernstein AI, Lin Y, Street RC, Lin L, Dai Q, Yu L, Bao H, Gearing M, Lah JJ, Nelson PT, et al. 5-hydroxymethylation-associated epigenetic modifiers of Alzheimer's disease modulate tau-induced neurotoxicity. *Hum Mol Genet.* 2016 Jun 15;25(12):2437-2450. DOI: 10.1093/hmg/ddw109.
15. Milicic L, Porter T, Vacher M, Laws SM. Utility of DNA methylation as a biomarker in aging and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2023 May 31;7(1):475-503. DOI: 10.3233/ADR-220109.
16. Hébert SS, Horré K, Nicolai L, Bergmans B, Papadopoulou AS, Delacourte A, De Strooper B. MicroRNA regulation of Alzheimer's amyloid precursor protein expression. *Neurobiol Dis.* 2009 Mar;33(3):422-428. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.11.009.
17. Hansen KE, Sakamoto K, et al. MicroRNA-132 regulates dendritic growth of newborn neurons in the adult hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Nov 23;107(47):20382-7. DOI: 10.1073/pnas.1015691107.
18. Salta E, De Strooper B. microRNA-132: a key noncoding RNA operating in the cellular phase of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2017 Feb;31(6):2353-2366. DOI: 10.1096/fj.201601308.
19. Gräff J, Rei D, Guan JS, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature.* 2012 Feb 29;483(7388):222-226. DOI: 10.1038/nature10849.
20. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):195-203. DOI: 10.1016/j.pharep.2014.09.004.
21. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J.* 2007 Jul 11;26(13):3169-3179. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601758.
22. Qin W, Yang T, Ho L, et al. Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *J Biol Chem.* 2006 Aug 4;281(31):21745-21754. DOI: 10.1074/jbc.M602909200.
23. Thapa R, Moglad E, Afzal M, Gupta G, Bhat AA, Almalki WH, Kazmi I, Alzarea SI, Pant K, Singh TG, Singh SK, Ali H. The role of sirtuin 1 in ageing and neurodegenerative disease: A molecular perspective. *Ageing Res Rev.* 2024 Dec;102:102545. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102545.
24. Song H, Chen J, Huang J, et al. Epigenetic modification in Parkinson's disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jun 7;11:1123621. DOI: 10.3389/fcell.2023.1123621. eCollection 2023.
25. Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wüllner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci.* 2010 May 5;30(18):6355-9. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6119-09.2010.
26. Miranda-Morales E, Meier K, Sandoval-Carrillo A, Salas-Pacheco J, Vázquez-Cárdenas P, Arias-Carrión O. Implications of DNA methylation in Parkinson's disease. *Front Mol Neurosci.* 2017 Jul 18;10:225. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00225.
27. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect.* 2011 Jun;119(6):866-72. DOI: 10.1289/ehp.1002839.
28. Kontopoulos E, Parvin JD, Feany MB. Alpha-synuclein acts in the nucleus to inhibit histone acetylation and promote neurotoxicity. *Hum Mol Genet.* 2006 Oct 15;15(20):3012-23. DOI: 10.1093/hmg/ddl243. Epub 2006 Sep 7.
29. Junn E, Lee KW, Jeong BS, et al. Repression of α -synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug 4;106(31):13052-7. DOI: 10.1073/pnas.0906277106. Epub 2009 Jul 23.
30. Liu W, Zhang Q, Zhang J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 contributes to cell apoptosis by sponging miR-124 in Parkinson disease. *Cell Biosci.* 2017 Apr 21;7:19. DOI:10.1186/s13578-017-0147-5.
31. Thome AD, Harms AS, Volpicelli-Daley LA, Standaert DG. microRNA-155 regulates α -synuclein-induced

- inflammatory responses in models of Parkinson disease. *J Neurosci*. 2016 Feb 24;36(8):2383–2390. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3905-15.2016
32. Yao Y, Zhao Z, Zhang F, et al. microRNA-221 rescues the loss of dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2023 Mar;13(3):e2921. DOI: 10.1002/brb3.2921. Epub 2023 Feb 16.
33. Simchovitz A, Hanan M, Niederhoffer N, et al. NEAT1 is overexpressed in Parkinson's disease substantia nigra and confers drug-inducible neuroprotection from oxidative stress. *FASEB J*. 2019 Oct;33(10):11223-11234. DOI: 10.1096/fj.201900830R. Epub 2019 Jul 17.
34. Hyeon JW, Kim AH, Yano H. Epigenetic regulation in Huntington's disease. *Neurochem Int*. 2021 Sep;148:105074. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105074. Epub 2021 May 24.
35. Ng CW, Yildirim F, Yap YS, Dalin S, Matthews BJ, Velez PJ, Labadorf A, Housman DE, Fraenkel E. Extensive changes in DNA methylation are associated with expression of mutant huntingtin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 5;110(6):2354–9. DOI:10.1073/pnas.1221292110. Epub 2013 Jan 22.
36. Steffan JS, Agrawal N, Pallos J, et al. SUMO modification of Huntingtin and Huntington's disease pathology. *Science*. 2004 Apr 2;304(5667):100–104. DOI:10.1126/science.1092194.
37. Ricobaraza A, Cuadrado-Tejedor M, Marco-Contelles J, et al. Phenylbutyrate ameliorates cognitive deficit and reduces tau pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jun;34(7):1721–32. DOI: 10.1038/npp.2008.229. Epub 2009 Jan 14.
38. Kilgore M, Miller CA, Fass DM, et al. Inhibitors of Class 1 Histone Deacetylases Reverse Contextual Memory Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;35(4):870–80. DOI: 10.1038/npp.2009.197. Epub 2009 Dec 9.
39. Cook C, Gendron TF, Scheffel K, Carlomagno Y, Dunmore J, DeTure M, et al. Loss of HDAC6, a novel CHIP substrate, alleviates abnormal tau accumulation. *Hum Mol Genet*. 2012 Jul 1;21(13):2936–45. DOI: 10.1093/hmg/dds125.
40. Fischer A. Targeting histone-modifications in Alzheimer's disease. What is the evidence that this is a promising therapeutic avenue? *Neuropharmacology*. 2014 May;80:95–102. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.038. Epub 2014 Jan 31.
41. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012 Aug 17;337(6096):816–21. DOI: 10.1126/science.1225829. Epub 2012 Jun 28.
42. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*. 2014 Jun 5;157(6):1262–1278. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.010.
43. Bhardwaj S, Kesari KK, Rachamalla M, Mani S, Ashraf GM, Jha SK, Kumar P, Ambasta RK, Dureja H, Devkota HP, Gupta G, Chellappan DK, Singh SK, Dua K, Ruokolainen J, Kamal MA, Ojha S, Jha NK. CRISPR/Cas9 gene editing: New hope for Alzheimer's disease therapeutics. *J Adv Res*. 2021 Jul 6;40:207–221. DOI:10.1016/j.jare.2021.07.001.
44. Jing W, Zhang X, Sun W, Hou X, Yao Zh, Zhu Yuelan. CRISPR/CAS9-Mediated Genome Editing of miRNA-155 Inhibits Proinflammatory Cytokine Production by RAW264.7 Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:326042. DOI: 10.1155/2015/326042. Epub 2015 Nov 30.
45. Lu L, Yu X, Cai Y, Sun M, Yang H. Application of CRISPR/Cas9 in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021 Dec 21;15:803894. DOI: 10.3389/fnins.2021.803894. eCollection 2021.

IDENTIFICATION OF EPIGENETIC CHANGE PATTERNS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES (literature review)

Trofimova I. M., Mikhajlovska V. V., Ziablitsev S. V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

v28mail@gmail.com

Background. Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease, are among the leading causes of disability in the elderly. These conditions pose a significant socio-economic burden and necessitate novel approaches to diagnosis and therapy due to their complex pathogenesis and the lack of effective treatments. Epigenetic changes, particularly DNA methylation, histone modifications, and microRNA regulation, play a pivotal role in the development of these diseases.

Aim: to conduct a literature review aimed at identifying key epigenetic changes associated with neurodegenerative diseases and their therapeutic prospects.

Materials and methods. Specialized scientific literature from four databases—PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar—was analyzed. Search terms included "neurodegenerative diseases," "Alzheimer's disease," "Parkinson's disease," "Huntington's disease," "epigenetics," "HDAC inhibitors," and "CRISPR/Cas9." The selected literature was limited to English-language publications, analytical reviews, and original research articles, with an emphasis on recent works published over the past 20 years.

Results. The review outlines specific patterns of epigenetic changes. Promising therapeutic strategies, such as histone deacetylase (HDAC) inhibitors and CRISPR/Cas9 gene-editing technology, demonstrate significant potential for correcting epigenetic abnormalities.

Conclusion. The analysis of scientific studies confirms that epigenetic changes—specifically DNA methylation patterns, histone modifications, and dysregulation of non-coding RNAs—hold promise for the early diagnosis of neurodegenerative diseases. Further research should focus on refining and developing effective therapeutic strategies.

Key words: neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, epigenetics.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОФІЗІОЛОГІЮ ВОГНИЩЕВОЇ АЛОПЕЦІЇ (огляд літератури)

Степаненко Р.Л. <https://orcid.org/0000-0001-8423-0388>

Литинська Т.О. <https://orcid.org/0009-0009-0046-444X>

Гумен А.О. <https://orcid.org/0009-0003-2503-0791>

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

stepanenkorl@ukr.net

Актуальність. Вогнищева алопеція (ВА) є одним із найпоширеніших аутоімунних захворювань, що характеризується ризиком розвитку протягом життя близько 2% та поширеністю від 0,1% до 0,2%.. Відсутність універсально ефективного лікування створює значну медичну потребу. Зростаючий обсяг досліджень щодо ролі імунної системи, генетичних факторів та кишкової мікробіоти у патогенезі ВА відкриває нові перспективи для розробки цілеспрямованих терапевтичних підходів.

Ціль: розглянути складні механізми патогенезу вогнищевої алопеції, зокрема аутоімунні процеси, вплив генетичних та середовищних чинників, а також можливі перспективні напрямки лікування.

Матеріали та методи. Використано дані з генетичних досліджень, клінічних спостережень та експериментальних моделей. Аналізовано результати молекулярно-біологічних та імунологічних досліджень, що стосуються механізмів імунної толерантності, ролі кишкової мікробіоти та взаємозв'язків з іншими аутоімунними захворюваннями.

Результати. ВА пов'язана зі значним порушенням імунної толерантності, що призводить до аутоімунної атаки на волосяний фолікул. Генетичні зв'язки з іншими захворюваннями підтверджують гіпотезу про спільні механізми їх розвитку. Роль кишкової мікробіоти у виробленні імунної відповіді та модуляції запальних процесів демонструється на рівні експериментальних та клінічних досліджень.

Висновки. Дослідження патогенезу ВА вказують на потребу у подальшій розробці ефективних терапевтичних стратегій, спрямованих на відновлення імунної толерантності та регулювання кишкової мікробіоти.

Ключові слова: вогнищева алопеція, патогенез, імунна толерантність, генетичні фактори, кишкова мікробіота, персоналізоване лікування.

Актуальність. Вогнищева алопеція (ВА) є аутоімунним захворюванням, яке має спільні риси та генетичні зв'язки з іншими аутоімунними патологіями. Особливу увагу приділяють знанням, здобутим у процесі дослідження механізмів розвитку та створення медикаментозних засобів для лікування цих супутніх захворювань. Більшість із них пов'язані з порушенням як центральної, так і периферичної імунної толерантності, а також із підвищеним рівнем запалення та зростанням проникності кишечника. Ймовірно, що процес втрати толе-

рантності та активація аутореактивних Т-клітин, які атакують антигени волосяного фолікула, проходять через кілька послідовних етапів. Ці механізми включають порушення негативного відбору та збої у периферичній толерантності. Крім того, локальні зміни в шкірі також відіграють значну роль у формуванні осередкових зон випадіння волосся, особливо на початкових стадіях хвороби.

Ціль: Розглянути складні механізми патогенезу вогнищевої алопеції, зокрема аутоімунні процеси, вплив генетичних та середовищних

чинників, а також можливі перспективні напрямки лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено систематичний пошук літератури для виявлення релевантних досліджень, що вивчають ВА. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 для забезпечення комплексного та прозорого підходу. Було використано чотири електронні бази даних: PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection. Пошукові терміни включали «alopecia areata», «autoimmune disease», «pathogenesis, immune tolerance», «genetic factors», «gut microbiota», «inflammation», «therapeutic strategies», «personalized treatment», «immune response». Пошук був обмежений англomовними публікаціями, в першу чергу мета-аналізами, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на нещодавню літературу, не виключаючи при цьому фундаментальні старі роботи.

Процес відбору проводився у два етапи. На першому етапі назви та анотації всіх знайдених документів були незалежно перевірені двома дослідниками для оцінки їх відповідності досліджуваному питанню. На наступному етапі були знайдені повні тексти потенційно придатних статей, які незалежно оцінювалися. Розбіжності в процесі відбору вирішувалися шляхом обговорення і досягнення консенсусу. Статті були включені, якщо вони безпосередньо досліджували ВА і були опубліковані в рецензованих журналах, що індексуються в Scopus та/або Web of Science.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ВА є одним із найпоширеніших аутоімунних захворювань, що характеризується ризиком розвитку протягом життя близько 2% та поширеністю від 0,1% до 0,2%. Однак актуальні статистичні дані щодо поширеності та довічного ризику цього захворювання відсутні, а наявні показники базуються на дослідженнях, проведених у період 1975–1989 років. ВА вра-

жає чоловіків і жінок однаковою мірою, при цьому на сьогодні відсутні схвалені лікарські засоби або ефективні методи лікування для більшості пацієнтів, що створює значну незадоволену медичну потребу [1].

Дослідження генетичного профілю ВА виявило дефекти у механізмах як центральної, так і периферичної імунної толерантності [1]. Встановлено, що гени, пов'язані з ВА, мають спільні риси з генами ризику таких аутоімунних захворювань, як ревматоїдний артрит (РА), діабет 1-го типу (T1D), целиакія (ЦЕ), системний червоний вовчак (СЧВ), розсіяний склероз (РС) і псоріаз. Це підтверджує гіпотезу про загальні генетичні та патогенетичні механізми у формуванні цих захворювань.

У пацієнтів з ВА спостерігається дефіцит механізмів, що регулюють запальні процеси у волосяних фолікулах і навколишніх тканинах порівняно зі здоровими людьми. Хоча генетична схильність до порушень імунної регуляції відіграє ключову роль у розвитку хвороби, значний вплив мають також фактори навколишнього середовища, що спричиняють зниження імунологічної толерантності. Серед таких факторів виділяють стрес, надмірно стерильне середовище та специфіку західного раціону харчування. Вони впливають на епітеліальні бар'єри та функції органів, тісно пов'язаних з імунною системою, таких як кишечник, легені та шкіра [2].

У патогенезі ВА важливу роль відіграють регуляторні Т-клітини (Tregs), толерогенні дендритні клітини (DC) та бар'єрні функції організму. Дисфункція цих механізмів загалом пояснює розвиток аутоімунних станів, однак специфічний механізм, що запускає аутоімунну атаку на волосяний фолікул, залишається не до кінця з'ясованим. Припускається, що бар'єр волосяного фолікула руйнується та стає проникним під впливом цитокінового середовища, однак невідомо, чи це є причиною чи наслідком імунної атаки [10]. Також не встановлено, чи ініціація активації аутореактивних Т-клітин CD8+ NKG2D+ відбувається локально або у віддалених місцях, наприклад у кишечнику, або ж за участі обох процесів.

Додаткову складність у розумінні патогенезу

ВА створює недостатнє знання про механізми переходу волосся з телогену в анагенну фазу та чинники, що регулюють нормальний ріст волосся. Цікавим аспектом є зростання поширеності багатьох аутоімунних захворювань [6] та їхній можливий зв'язок із кишковим дисбактеріозом і підвищеною проникністю кишечника. Хоча прямий зв'язок між ВА та порушеннями кишкової бар'єрної функції ще не встановлений, перелік аутоімунних захворювань, асоційованих із кишковою проникністю, значною мірою збігається зі списком хвороб, генетично споріднених з ВА.

Ще одним аспектом є можливий вплив зниження паразитарних інфекцій у розвинених країнах на зростання поширеності аутоімунних захворювань. Хоча дані щодо частоти ВА у регіонах з високою паразитарною інфекційністю обмежені, дослідження Villasante Fricke & Miteva (2015) свідчать про показники поширеності ВА у Мексиці та Індії на рівні 0,57% і 0,7% відповідно, що суттєво нижче за 1,7–3,8% у США, Великобританії та Сінгапурі. Це може бути пов'язано з тим, що зменшений вплив мікробів, вірусів і паразитів у сучасному світі обмежує природну імунну адаптацію (гігієнічна гіпотеза), що може мати негативний ефект для осіб із генетичною схильністю до аутоімунних порушень. Також розглядаються дефектні механізми толерантності – як центральні, так і периферичні, включаючи бар'єрні властивості волоссяного фолікула, при ВА. Розуміння цих патогенетичних механізмів відкриває нові можливості для розробки ефективних терапевтичних стратегій, що можуть сприяти як відновленню росту волосся, так і довготривалій ремісії захворювання.

Патофізіологія ВА на початку XX століття розглядалася як органоспецифічне аутоімунне захворювання після виявлення аутореактивних Т-лімфоцитів, що атакують компоненти волоссяного фолікула [3]. Однак зі збільшенням тяжкості патологічного процесу у пацієнтів спостерігалися також ураження нігтів і очей [9]. Дослідження на мишах встановили, що CD8+ NKG2D+ клітини відіграють ключову роль у руйнуванні волоссяного фолікула та є основним фактором індукції хвороби [7], а їхня роль у

людському організмі потребує подальшого вивчення. Хоча про механізми ВА вже відомо багато. Висунуто гіпотези про наявність кількох аутоантигенів, специфічних для волоссяного фолікула, однак їхній патогенний потенціал не підтверджений [10]. На цей момент не існує ефективних препаратів для лікування ВА. У 60% випадків хвороба розвивається у ранньому віці, що корелює з її тяжким перебігом. Прогноз захворювання залишається непередбачуваним: у деяких пацієнтів воно може залишатися стабільним, у інших – швидко прогресувати до повної втрати волосся або ж спонтанно регресувати. Близько 10% хворих розвивають універсальну алопецію – стан тотального випадіння волосся, який рідко минає без лікування.

ВА часто поєднується з іншими патологіями, зокрема atopічним дерматитом (у 20–40% випадків), аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози (8–10%) та вітіліго (3–8%). Патогенез ВА включає взаємодію Т-лімфоцитів, цитокінів, нейропептидів, циклу росту волосся та генетичних факторів [16]. Аутоантитіла не вважаються основною причиною пошкодження волоссяних фолікулів, тому основні дослідження зосереджені на CD4+ Th1, Th2, Th17 і Treg-клітинах [8]. Найбільше значення у розвитку ВА мають CD8+ цитотоксичні Т-клітини, природні кілери, а також цитокіни та хемокини, такі як IFN- γ , CXCL10 і NKG2D+ ліганди [7].

Доведено генетичний зв'язок ВА з іншими аутоімунними захворюваннями, включаючи тиреоїдні патології, вітіліго, ревматоїдний артрит, цукровий діабет 1-го типу, системний червоний вовчак, розсіяний склероз і псоріаз [2]. Крім генів HLA, було виявлено дві основні групи генетичних відхилень: перша включає гени, що відповідають за регуляцію Т-клітинного імунітету (CTLA4, IL-2/IL-21, IL-2R α), друга – гени, пов'язані з рецептором NKG2D, які відіграють важливу роль у патогенезі ревматоїдного артриту, цукрового діабету 1-го типу та целіакії.

Вірусні інфекції та вакцинація розглядаються як потенційні тригерні фактори розвитку ВА, що може бути пов'язано з механізмами експресії головного комплексу гістосумісності (МНС) класу I, молекулярною мімікрією та

нейропептидами, такими як речовина Р, яка впливає на нервові закінчення шкіри. Аналіз епітопів п'яти можливих аутоантигенів волосяного фолікула та вірусних збудників виявив численні схожості, особливо щодо вірусу герпесу та вірусу імунodefіциту людини. Крім того, ВА асоціюється з цитомегаловірусом, вірусами гепатиту В і С, вірусом Епштейна-Барра, грипу H1N1 та *Helicobacter pylori* [4].

Одна з останніх гіпотез припускає, що аутореактивні Т-клітини можуть активуватися у слизовій оболонці кишечника або в периферичних лімфоїдних органах через дендритні клітини. Наприклад, α -гліадин (основний білок глютену) має схожість з трихогіаліном – можливим аутоантигеном волоссяного фолікула [12]. Крім того, антигени глютену виявили подібність до пероксиредоксину 5 (PRDX5) – білка, який також може бути пов'язаний із патогенезом ВА. Дослідження потенційної схожості інших харчових білків, зокрема коров'ячого молока, з аутоантигенами волоссяного фолікула поки що не проводилися, хоча молочні продукти часто виключаються з протизапальних дієт, що застосовуються при аутоімунних захворюваннях. Подальше дослідження механізмів активації аутореактивних Т-клітин може сприяти розробці нових терапевтичних стратегій для запобігання розвитку ВА та підтримання ремісії у пацієнтів.

Механізми імунної толерантності. Центральна толерантність при аутоімунних захворюваннях і ВА

Тимус відіграє ключову роль у розвитку Т-клітин, формуючи їхній репертуар таким чином, щоб вони могли розпізнавати антигенні епітопи у контексті молекул МНС, проте не реагували на власні антигени організму. У процесі позитивного відбору, що відбувається переважно в корі тимуса, закладається здатність Т-клітин до розпізнавання МНС. Натомість негативний відбір (клональна делеція) відбувається у мозковій речовині тимуса і слугує для елімінації аутореактивних тимоцитів [14]. Важливу роль у цьому процесі відіграють епітеліальні клітини медулярного тимуса (mTEC), які експресують широ-

кий спектр тканинно-специфічних антигенів (TRA) (Sansom et al., 2014). Мутації в гені AIRE призводять до розвитку аутоімунного поліендокринного синдрому типу 1 (APS-1), що характеризується тріадою симптомів: хронічний шкірно-слизовий кандидоз, хвороба Аддісона та гіпопаратиреоз. Пацієнти з APS-1 часто також страждають на ВА. Генотипування цих пацієнтів виявило, що мутантний алель AIRE 961G асоціюється з ризиком розвитку універсальної алопеції та раннім початком захворювання, а варіант S250C також корелює з ВА [1]. Додатково встановлено, що пацієнти з APS-1 та загальною алопецією мають аутоантитіла до кератиноцитів, які проходять диференціацію у структурі волоссяного фолікула.

Іншою групою пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ВА є особи із синдромом Дауна (трисомія 21), серед яких частота ВА варіюється від 2% до 30%. Відомо, що експресія AIRE у пацієнтів із трисомією 21 змінюється (ген AIRE розташований у локусі 21q22.3), що може пояснювати підвищену схильність до аутоімунних порушень. Інший ген, пов'язаний із тимусом та ВА, – CLEC16A, що був ідентифікований у дослідженнях асоціацій всього геному. Вважається, що цей ген бере участь в аутофагії в тимусних епітеліальних клітинах (TEC) [5].

ВА також часто асоціюється з міастенією та тимомами, а випадки клінічного покращення ВА після тимектомії та терапії глюкокортикоїдами у пацієнтів з міастенією гравіс свідчать про значення тимуса в патогенезі хвороби. Цікаво, що стресові фактори, включаючи дитячі травми, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ВА. Це може бути пов'язано з тим, що хронічне підвищення рівня глюкокортикоїдів у відповідь на стрес впливає на розмір та функціональність тимуса. Крім того, перинатальна генерація регуляторних Т-клітин у тимусі відіграє особливу роль у формуванні імунної толерантності, що відрізняється від механізмів Т-клітинної регуляції у дорослих. Сукупність цих даних свідчить, що порушення функцій тимуса можуть сприяти розвитку ВА через недостатню елімінацію аутореактивних Т-клітин або дефіцит тимусних Treg-клітин.[16]

Оскільки тимус зазнає вікової інволюції, що впливає на його здатність до Т-клітинного виховання, відновлення його функцій може стати перспективною стратегією для лікування аутоімунних захворювань. У мишачих моделях було показано, що IL-22 сприяє регенерації тимуса, стимулюючи проліферацію та виживання медулярних епітеліальних клітин. Ще одним чинником, що зменшується з віком, є грелін, що разом із його рецептором відіграє важливу роль у підтримці тимуса. Введення греліну сприяє відновленню його архітектури, збільшенню кількості тимоцитів та покращенню виходу зрілих Т-клітин, що робить його потенційною мішенню для фармакологічної терапії [17].

Іншим можливим підходом є введення антигенів безпосередньо в тимус з метою індукції специфічної імунної толерантності. Цей метод демонстрував позитивні результати у тваринних моделях аутоімунної емфіземи та експериментального аутоімунного енцефаломієліту. Однак його застосування для лікування ВА наразі обмежене відсутністю точного визначення аутоантигенів, залучених у патогенез хвороби. Подальші дослідження механізмів центральної толерантності можуть сприяти розробці нових терапевтичних стратегій для ВА та інших аутоімунних патологій.

Периферична толерантність та імунна привілейованість волоссяного фолікула

Окрім центральної толерантності, яка здійснюється у тимусі, периферичні механізми відіграють важливу роль у запобіганні аутоімунним реакціям. У випадку ВА додатковий рівень захисту забезпечується волоссяним фолікулом, який має імунопривілейовані (IP) властивості. Цей привілей базується, зокрема, на зниженій експресії молекул МНС класу Ia, бета(2)-мікроглобуліну та МНС класу II у волоссяній цибуліні. Руйнування структур фолікула та втрата IP призводять до підвищеної експресії МНС I та II, що сприяє активації імунних клітин та є важливим механізмом розвитку ВА. Локальне цитокінове середовище також сприяє підтримці толерогенних умов у фолікулах, що регулюється α -меланоцитостимулю-

ючим гормоном, трансформуючим фактором росту- $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$), фактором інгібування міграції макрофагів та індолеамін-2,3-діоксигеназою (IDO), які особливо активно експресуються в областях стовбурових клітин. IDO сприяє регуляторній функції DC, здійснюючи контроль над ефекторними Т-клітинами та регуляторними [18].

Функція Т регуляторних клітин (Tregs) і толерогенних дендритних клітини в аутоімунітеті та майбутніх терапевтичних напрямках

Foxp3+ Т-регуляторні клітини (Foxp3+Tregs) є критичним компонентом периферичної толерантності, що запобігає розвитку аутоімунних патологій. У волоссяних фолікулах виявлена значна кількість Tregs, однак їхня точна роль, окрім придушення ефекторних Т-клітин, ще повністю не з'ясована. Припускається, що вони можуть захищати стовбурові клітини фолікула від імунних атак. Окрім безпосереднього впливу на специфічні аутоантигени, Tregs також модулюють толерогенне мікрооточення, зокрема завдяки експресії високоафінного рецептора IL-2 (CD25), що випереджає ефекторні Т-клітини у використанні IL-2. Генетичні дослідження виявили зв'язок між ВА та однонуклеотидними поліморфізмами (SNP) у генах FOXP3 (rs2294020) та ICOSLG (rs378299), що підкреслює важливість Tregs у патогенезі ВА [19].

Функціональні порушення Tregs у пацієнтів з ВА досліджені обмежено; одне дослідження продемонструвало порушення їхньої функції в циркулюючій крові пацієнтів, а ще одне – у мишей з алопецією. Проте обидва експерименти проводилися *in vitro* без врахування запальних умов. У дослідженні пацієнтів із ВА, які отримували низькі дози рекомбінантного IL-2 (Aldesleukin), у чотирьох з них спостерігався ріст волосся та збільшення кількості Tregs у шкірі, що вказує на потенціал індукції Tregs як терапевтичної стратегії. Активація Tregs за допомогою низьких доз IL-2 або модифікованих антитіл до рецептора IL-2 може стати перспективною терапією ВА. Новітні технології дозволяють *ex vivo* розширювати популяцію Tregs та повертати їх пацієнтам, що відкриває перспективи для терапії аутоімунних захворювань.

Вплив на епігенетичні механізми регуляції Tregs також є перспективною тактикою [20].

ДС також відіграють вирішальну роль у регуляції імунної відповіді, впливаючи на баланс між толерантністю та запаленням. Напівзрілі ДС, які мають толерогенні властивості, індують утворення периферичних Tregs, що є перспективною стратегією для терапії аутоімунних хвороб. Нещодавно виявлено, що інгібування гістондеметилази JMJD3 змушує ДС набувати толерогенний фенотип, знижуючи експресію костимулюючих молекул CD80 та CD86 [17]. Щодо перспективних підходів до лікування, у дослідженнях виявлено специфічні для волосся кератини (кератин 71 і кератин 31), підшкірне введення пептидів яких може сприяти розвитку толерантності до фолікулярних аутоантигенів у мишачих моделях ВА. Також перспективно виглядає технологія "освітньої" терапії стовбуровими клітинами, що була протестована на пацієнтах із середньо-тяжким ВА. Вісім пацієнтів після одного курсу лікування продемонстрували відновлення росту волосся, покращення якості життя та збільшення продукції толерогенних цитокінів. Ретельна стратифікація пацієнтів дозволить визначити механізми патогенезу цього гетерогенного захворювання та розробити індивідуалізовані терапевтичні підходи для відновлення росту волосся шляхом модифікації центральної або периферичної імунної толерантності.

Кишкова мікробіота, гельмінти, аутоімунність та толерантність

Ряд досліджень підтверджує гіпотезу про те, що порушення бар'єрної функції кишкового епітелію спричиняє як локальне, так і системне запалення, що сприяє розвитку аутоімунних захворювань. Цікаво, що захворювання, пов'язані з підвищеною кишковою проникністю, такі як діабет 1-го типу, хвороба Крона, целиакія, атопічний дерматит, ревматоїдний артрит, синдром подразненого кишечника та анкілозуючий спондиліт, мають значну генетичну подібність до аутоімунних розладів, включаючи ВА. Це підтверджує гіпотезу про те, що порушення кишкового бар'єру та кишкової толерантності можуть сприяти розвитку цих хвороб.

Оральна толерантність є складовою периферичної імунної толерантності та забезпечує імунну регуляцію у відповідь на антигени їжі та мікробіоти. В той час як центральна толерантність спрямована на запобігання аутоімунним реакціям проти власних тканин, порушення кишкової толерантності може бути наслідком дисбалансу мікробіоти. Відомо, що кишкова мікробіота відіграє вирішальну роль у формуванні та функціонуванні імунної системи [20].

Одне з перших досліджень, що продемонструвало зв'язок мікробіоти з аутоімунними процесами, було проведене в 2010 році, коли встановили, що сегментовані нитчасті бактерії можуть індукувати розвиток Th17-залежного артриту у мишей. У подальших дослідженнях було виявлено, що у хворих на РА домінує *Prevotella copri*, і перенесення такої мікробіоти мишам спричиняє підвищену активність Th17-клітин та розвиток артриту. Подібні механізми були виявлені при розсіяному склерозі, де мікробіота індукуює активацію аутореактивних Т-клітин у лімфатичних органах кишечника з подальшою активацією В-клітин, що продукують аутоантитіла. Крім того, миші без мікробіоти, але з наявністю сегментованих нитчастих бактерій, демонстрували підвищену схильність до експериментального аутоімунного енцефаломієліту. Інше дослідження показало, що мікробні антигени можуть активувати аутоімунні Т-клітини сітківки, спричиняючи розвиток увеїту навіть без участі ендогенного аутоантигену. Цей механізм підкреслює можливу роль мікробіоти в запуску аутоімунного процесу навіть в імунопривілейованих тканинах, подібно до того, як це відбувається у волоссяних фолікулах. Роль кишкової мікробіоти у розвитку аутоімунних захворювань стає ще складнішою з огляду на те, що антибіотикотерапія може спричинити розвиток діабету 1-го типу, а сама мікробіота дедалі частіше розглядається як один із ключових факторів у патогенезі аутоімунних захворювань людини [15].

Хоча доказів прямого впливу кишкової мікробіоти на ВА наразі недостатньо, її значення у генетично схильних осіб не можна виключати. Нещодавно було показано, що дієта

впливає на імунний гомеостаз і регуляторні Т-клітини. Коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), які продукуються кишковими бактеріями при ферментації клітковини, мають захисний ефект при експериментальних моделях коліту та можуть стимулювати диференціацію Tregs. Механізм цього ефекту передбачає інгібування гістондеацетилаз (HDAC), зокрема бутиратом і пропіонатом. Дієта з високим вмістом клітковини може розглядатися як немедикаментозний підхід до відновлення здорової кишкової мікробіоти та зменшення запальних реакцій. Окрім цього, ведуться дослідження з розробки інгібіторів зонуліну або антагоністів PAR-2, що можуть зменшувати кишкову проникність [14].

Індукція толерантності гельмінтами

Гельмінтозні інфекції залишаються поширеними у багатьох країнах, охоплюючи понад 2 мільярди людей. Зниження рівня таких інфекцій у розвинених країнах корелює з підвищенням частоти запальних і аутоімунних захворювань. Гельмінти модулюють імунну відповідь, сприяючи зміні Th1-запалення на Th2-орієнтовану відповідь, пригніченню активації DC та індукції Tregs. Це забезпечує їхнє виживання, але також може бути корисним для хазяїна, знижуючи патологічні аутоімунні реакції. Гельмінтна терапія виявила свою ефективність у дослідженнях на людях та тваринах щодо хвороби Крона, виразкового коліту, розсіяного склерозу та алергічного риніту. Однак механізми, через які гельмінти здійснюють імунну модуляцію, досі вивчаються. Хоча на цей момент немає досліджень, що безпосередньо пов'язують гельмінти з ВА, їхня здатність змінювати цитокіновий профіль (зменшення IFN- γ та підвищення IL-13) може мати значення для лікування хвороби. Також було виявлено, що гельмінти можуть індукувати Tregs через TGF- β , що може мати терапевтичний потенціал для ВА, оскільки у пацієнтів з цим захворюванням виявлено зниження Tregs у шкірі [8].

ВИСНОВОК

Розвиток ВА є комплексним процесом, що поєднує порушення імунної толерантності на різних рівнях. Поєднання факторів, таких як дисбактеріоз кишкової мікробіоти, зниження імунопривілейованості волосяного фолікула та порушення центральної толерантності, може призводити до хвороби. Виявлення основних механізмів дозволить розробити персоналізовані терапевтичні підходи для ефективного лікування та підтримки ремісії у пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Bellachio, N., et al. (2014). Genetic mechanisms of autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, 50, 45-55. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.001
2. Betz, R.C., Petukhova, L., Ripke, S., et al. (2015). Genome-wide meta-analysis in alopecia areata. *Nature Communications*, 6, 5966. DOI: 10.1038/ncomms6966
3. Bodemer, C., et al. (2000). Autoimmune mechanisms in alopecia areata. *Journal of Investigative Dermatology*, 115, 42-46. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00014.x
4. Campuzano-Maya, G. (2011). Alopecia areata and infections: A review. *International Journal of Dermatology*, 50(4), 414-420. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04747.x
5. Chu, S.Y., et al. (2011). Association between alopecia areata and autoimmune diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 934-940. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.08.032
6. Cooper, G.S., & Stroehla, B.C. (2003). The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2(3), 119-125. DOI: 10.1016/S1568-9972(03)00006-5

7. Elfström, P., Sundström, J., & Ludvigsson, J.F. (2014). Risk of autoimmune disease in patients with celiac disease. *Journal of the American Medical Association*, 312, 1569-1576. DOI: 10.1001/jama.2014.13221
8. Freyschmidt-Paul, P., et al. (2006). Alopecia areata: T-cell-mediated autoimmune disease of the hair follicle. *Dermatology*, 212(3), 211-222. DOI: 10.1159/000091049
9. Gandhi, V., Baruah, M.C., & Bhattacharaya, S.N. (2003). Nail and eye involvement in alopecia areata. *Indian Journal of Dermatology*, 48, 13-17.
10. Gilhar, A. (2010). Immune privilege collapse and alopecia areata. *Journal of Investigative Dermatology*, 130, 2535-2537. DOI: 10.1038/jid.2010.176
11. Gilhar, A., Kalish, R.S. (2006). Alopecia areata: Autoimmune disease of hair follicle. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 30(1), 1-14. DOI: 10.1385/CRIAI:30:1:001
12. Gilhar, A., Paus, R., & Kalish, R.S. (2007). Lymphocyte function in alopecia areata. *Experimental Dermatology*, 16(1), 49-56. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2006.00506.x
13. Gilhar, A., Etzioni, A., & Paus, R. (2012). Alopecia areata: Pathogenesis and potential therapeutic approaches. *Autoimmunity Reviews*, 11, 617-620. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.019
14. Hordinsky, M. (2013). Advances in alopecia areata research. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 16, S17-S19. DOI: 10.1038/jidsymp.2013.7
15. Hordinsky, M., & Huang, E. (2004). Alopecia areata and autoimmunity. *Dermatologic Therapy*, 17, 438-443. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2004.04041.x
16. Huang, K.P., Mullangi, S., Guo, Y., & Qureshi, A.A. (2013). Autoimmune diseases in alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69, 1011-1015. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.023
17. Islam, N., Leung, P.S., Huntley, A., & Gershwin, M.E. (2015). Alopecia areata and its association with systemic disorders. *Autoimmunity Reviews*, 14(2), 81-89. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.014
18. Ito, T. (2010). Hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata. *Dermatology*, 221(2), 181-186. DOI: 10.1159/000319862
19. Ito, T., et al. (2013). Regulatory T cells in alopecia areata. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(5), 1350-1353. DOI: 10.1038/jid.2012.487
20. Jabbari, A., Petukhova, L., Cabral, R.M., Clynes, R., & Christiano, A.M. (2013). Genetic basis of alopecia areata. *Nature Genetics*, 45, 136-142. DOI: 10.1038/ng.2503
21. Kalish, R.S., Johnson, K.L., & Hordinsky, M.K. (1992). Immunopathogenesis of alopecia areata. *Archives of Dermatology*, 128, 1490-1494. DOI: 10.1001/archderm.1992.01680100090012

MODERN PERSPECTIVES ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF ALOPECIA AREATA (literature review)

Stepanenko R. L., Lytynska T. O., Humen A. O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

stepanenkorl@ukr.net

Background. Alopecia areata (AA) is a common autoimmune disease that significantly impacts patients' quality of life due to sudden hair loss and the potential development of severe forms of the disease. The lack of universally effective treatment creates a substantial unmet medical need. The growing body of research on the role of the immune system, genetic factors, and gut microbiota in the pathogenesis of AA opens new prospects for the development of targeted therapeutic approaches.

Aim: to examine the complex mechanisms of alopecia areata pathogenesis, including autoimmune processes, the influence of genetic and environmental factors, and potential promising treatment directions.

Materials and methods. Data from genetic studies, clinical observations, and experimental models were used. The results of molecular-biological and immunological studies related to immune tolerance mechanisms, the role of gut microbiota, and its associations with other autoimmune diseases were analyzed.

Results. AA is associated with a significant disruption of immune tolerance, leading to an autoimmune attack on the hair follicle. Genetic links to other diseases support the hypothesis of shared mechanisms of development. The role of gut microbiota in immune response formation and modulation of inflammatory processes is demonstrated at both experimental and clinical research levels.

Conclusion. Studies on the pathogenesis of AA highlight the need for further research to develop effective therapeutic strategies aimed at restoring immune tolerance and regulating gut microbiota. Personalized treatment approaches may improve outcomes in AA patients, promoting long-term remission and enhancing quality of life.

Key words: alopecia areata, pathogenesis, immune tolerance, genetic factors, gut microbiota, personalized treatment.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ КАНАБІНОЇДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕЙРОПАТИЧНИМ БОЛЕМ (огляд літератури)

¹ Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

² Місюра О.М. <https://orcid.org/0000-0003-0882-7873>

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

² Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

Актуальність. Нейропатичний біль – виснажливий больовий синдром, що лежить в основі фантомного болю, зокрема – внаслідок бойової травми. На фантомний нейропатичний біль страждає 45-85% пацієнтів, які перенесли ампутації кінцівок або травму спинного мозку. Менше, ніж у половини пацієнтів вдається досягти значного полегшення болю за допомогою прегабаліну, габапентину, дулоксетину і трициклічних антидепресантів. Прийом опіоїдних препаратів супроводжується багатьма небажаними побічними ефектами.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо можливості використання канабіноїдів при лікуванні пацієнтів із хронічним нейропатичним болем.

Матеріали та методи. Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «нейропатичний біль», «канабіноїди», «ефективність», «безпека».

Результати. Біодоступність основного психоактивного компоненту марихуани дельта-9-тетрагідроканабінолу (THC) перорально становить лише 6% (через інтенсивний пресистемний метаболізм в стінці кишечника і вплив транспортерів лікарських засобів P-gr і BCRP), тоді як при курінні – 25%, а при вдиханні – 10–35%. Фармакокінетика іншого значимого компоненту канабідіолу (CBD) суттєво не відрізняється. Тому при вдиханні канабісу купірується різкий біль, орально забезпечується ефект тривалої дії, що доцільно використовувати при постійному болю. Суттєве значення при цьому має співвідношення THC/CBD в препараті та поступове збільшення його дози. Анонімне анкетування 227 пацієнтів із травматичним ушкодженням спинного мозку показало, що у 87,9% канабіс зменшив інтенсивність нейропатичного болю більш, ніж на 30%. Більшість учасників (83,3%) зазначили, що замінили свої знеболюючі лікарські засоби (в т.ч. опіоїди та габапентиноїди) канабісом. Кількість пацієнтів, необхідна для лікування, щоб досягти зменшення болю на 30% становить 2,9-3,2 при використанні середніх чи низьких доз.

Висновки. Препарати медичного канабісу довели свою ефективність для корекції нейропатичного болю, їх ефективність відповідає ефективності опіоїдів, тоді як ризик побічних реакцій суттєво нижчий. Потрібно враховувати особливості клінічного перебігу захворювання та фармакокінетики канабіноїдів для вибору шляху введення, початкової дози та швидкості титрування доз для підвищення ефективності терапії та мінімізації ризиків побічних ефектів.

Ключові слова: нейропатичний біль, канабіноїди, ефективність, безпека.

Хронічні больові синдроми надзвичайно поширені в популяції. Так, в США на них страждає майже 20% населення [1]. Особливу увагу заслуговує нейропатичний біль – виснажливий больовий синдром, який у загальній популяції відмічається у 7-10% [2]. Нейропатичний біль виникає внаслідок ураження або захворювання соматосенсорної нервової системи, обумовлений периферичними нейропатіями, постгерпетичною невралгією або травматичним пошкодженням нервів [3], травмою спинного мозку [4]. [5] і погано реагує на медикаментозну терапію [6].

В наш час в умовах повномасштабної війни в Україні, проблема нейропатичного болю має особливе значення, тому що хронічний нейропатичний біль лежить в основі фантомного болю, на нього страждають 45-85% пацієнтів, які перенесли ампутації верхніх і/або нижніх кінцівок, і з'являється фантомний біль переважно протягом двох часових проміжків після ампутації: першого місяця або приблизно через 1 рік [7]. Так, доведено, що бойова травма, що викликала значне пошкодження тканин і втрату кінцівок, може призвести до фантомного болю у кінцівках у 57% поранених [8]. Клінічно нейропатичні больові синдроми характеризуються поєднанням позитивних і негативних явищ. Позитивні явища включають різноманітні больові симптоми (постійний або періодичний спонтанний біль, наприклад, пекучого, колючого, стискаючого характеру, що може супроводжувати біль, викликаний дотиком або холодом), парестезії та/або дизестезії (поколювання, оніміння тощо). Негативні явища зазвичай включають неврологічні сенсорні дефіцити в больовій зоні разом з іншими дефіцитними проявами (моторними, когнітивними тощо), залежно від локалізації ураження [3].

При цьому менше, ніж у половини пацієнтів, вдається досягти значного полегшення болю за допомогою рекомендованих на даний момент препаратів, таких як прегабалін, габапентин, дулоксетин і трициклічні антидепресанти [2].

Як відомо, пошкодження нерва активує мікроглію в задньому розі спинного мозку [9]. Мікроглія опосередковує нейрозапалення в

центральної нервовій системі (ЦНС) і відіграє вирішальну роль у розвитку нейропатичного болю [10]. Активована мікроглія характеризується підвищеною експресією пуринорецепторів P2X4R, це призводить до передачі сигналів фібронектином і хемокіном (С-С мотив) лігандом 21 (CCL21) і транспортування P2X4R на клітинну поверхню мікроглії. P2X4R активується АТФ і, це у свою чергу, вивільняє біоактивні дифузійні фактори, такі як BDNF, що знижує регуляцію транспортера хлориду калію KCC2 через TrkB, викликає збільшення внутрішньоклітинного рівня іонів хлору і призводить до колапсу трансмембранного аніонного градієнта в нейронах спинного рогу, що, у свою чергу, викликає деполяризацію цих нейронів після стимуляції ГАМК і гліцину. Це спричиняє підвищення збудливості у больовій мережі заднього рогу і може бути причиною нейропатичного болю [9].

Викликаний біль може поширюватися на сусідні області, призводячи до периферичної та центральної сенсibiliзації. В основі сенсibiliзації ноцицептивних шляхів лежать дезадаптивні структурні зміни, низка міжклітинних взаємодій, зміни молекулярної сигналізації (зміни в іонних каналах; активація імунних клітин; медіатори, отримані з гліальних клітин; епігенетичне регулювання) [5].

Відомо, що прийом опіоїдних препаратів, ефективних для полегшення болю, супроводжуються багатьма небажаними побічними ефектами. Тому все більше пацієнтів із хронічним болем звертаються для лікування болю до канабісу [1]. Роль канабісу та фармацевтичних препаратів на основі канабісу в сучасній медицині є темою, що викликає зростаючий інтерес і водночас - суперечки. Хоча канабіс використовувався в терапевтичних цілях протягом тисячоліть, існує невизначеність щодо раціонального його застосування, зокрема і при нейропатичному болю [11]. Є різні точки зору (від неефективного до клінічно значущого ефекту) щодо ефективності канабіноїдів при лікуванні нейропатичного болю.

Останній систематичний огляд (92 дослідження із залученням 22 028 пацієнтів, тривалість спостереження – від 28 до 180 днів)

показав, що опіоїди забезпечують зменшення болю, фізичного функціонування та якості сну порівняно з плацебо; докази від низького до середнього рівня сили підтверджують подібні ефекти для канабісу, порівняно з плацебо. Докази помірної сили показали, що, ймовірно, немає різниці між марихуаною для медичного використання та опіоїдами щодо впливу на фізичне функціонування, але канабіс призвів до меншої кількості припинень терапії через побічні ефекти, порівняно з опіоїдами. Докази з низьким рівнем достовірності свідчать про те, що різниці між канабісом та опіоїдами для полегшення болю або якості сну практично немає [12]. У деяких систематичних оглядах повідомлялося про значні побічні ефекти застосування препаратів канабісу, особливо щодо ЦНС та психічних розладів [2], але на відміну від багатьох інших лікарських засобів, медичний канабіс не пов'язаний із серйозними побічними ефектами, і не відомо про випадки смерті від передозування [13]. Анкетування дозволило виявити відносно високий рівень підтримки медичного канабісу медичним персоналом. Вважається, що марихуана може мати терапевтичну цінність для забезпечення фізичного та психічного здоров'я [11]. При цьому результати інших досліджень вказують

на обмеженість доказів ефективності канабіноїдів при хронічному неонкологічному болю [14]. У пацієнтів з розсіяним склерозом і пошкодженням спинного мозку не було виявлено жодної різниці між плацебо та активним лікуванням із використанням тетрагідроканабінолу (THC) і канабідіолу (CBD) окремо або в комбінації у впливі на нейропатичний біль або спастичність [15].

Для розуміння причин таких різних результатів ефективності та безпеки канабіноїдів при лікуванні нейропатичного болю, потрібно розглянути останні відомості щодо фізіологічної ролі ендоканабіноїдної системи та клінічної фармакології основних компонентів марихуани.

Дослідження на тваринах показали знеболюючі властивості канабіноїдів і роль рецепторів CB₁ і CB₂ в ендоканабіноїдній системі для модулювання гострого, хронічного та нейропатичного болю. Ця система складається з трьох основних компонентів: ендогенних лігандів (анандамід і 2-арахідоноілгліцерин), G-білкових рецепторів і ферментів, які метаболізують і переробляють ліганди [16].

На рис. 1 представлено роль активації канабіноїдних рецепторів у діяльності нервового синапсу [17].

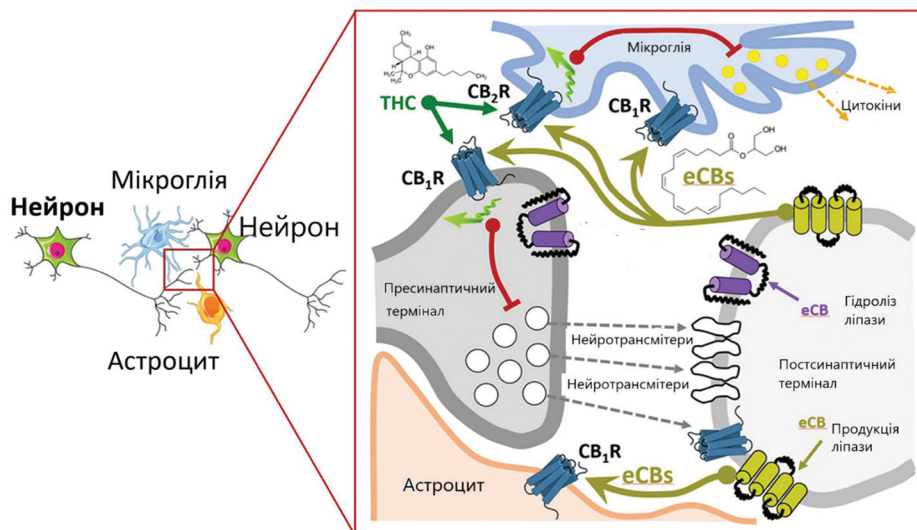


Рис. 1. Синапс між двома нейронами з прилеглою мікроглією та астроцитом. Пресинаптичне вивільнення нейромедіаторів (сірі пунктирні стрілки) стимулює постсинаптичні рецептори та активує ліпази, що беруть участь у виробництві ендоканабіноїдів (eCB) (світло-зелена стрілка). Вивільнений eCB активує пресинаптичний CB₁R і пригнічує вивільнення нейромедіатора (червона лінія), CB₁R експресується астроцитами та регулює їх енергетичний метаболізм, CB₁R/CB₂R експресується мікроглією та пригнічує продукцію цитокінів. Тетрагідроканабінол (THC) модулює ці рецептори. Терапевтичні інгібітори, які націлені на гідроліз eCB, призводять до підвищення місцевих рівнів eCB та активності на своїх мішенях [17].

Встановлено, що взаємодія лігандів із рецепторами CB1 пригнічує передачу сигналів у больових шляхах та викликає психоактивні ефекти. З іншого боку, дія на рецептори CB2 пов'язана з протизапальними та знеболюючими реакціями та впливом на імунну систему [16].

Хоча конопля містить багато біоактивних хімічних сполук [1], двома «основними» канабіноїдами є THC і CBD [18].

Особливості фармакокінетики THC обумовлені його високою ліпофільністю, секвеструванням в жировій тканині. Метаболізм перетворює його в неактивні метаболіти, які зазнають кон'югації і ентерогепатичної рециркуляції. Невелика частина перетворюється в 11-гідрокси-THC, який є більш активним, ніж сам THC і, можливо, сприяє фармакологічному ефекту куріння конопель. Екскреція з сечею триває протягом декількох тижнів після прийому однієї дози.

При пероральному застосуванні дані сполуки мають низьку біодоступність та слабку розчинність у воді, варіативні фармакокінетичні профілі, що утруднює дозування [18]. Так, біодоступність THC перорально становить лише 6% (через інтенсивний пресистемний метаболізм в стінці кишечника і вплив транспортів лікарських засобів P-gp і BCRP), тоді як при курінні – 25%, а при вдиханні – 10–35%. Зв'язок з білками крові 95–99%, метаболізм в першій фазі під впливом CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4 з утворенням психоактивного метаболіту 11-ОН-THC, що далі окиснюється до неактивного 11-СООН-THC, дані метаболіти у другій фазі метаболізму кон'югуються під впливом глюкуронілтрансфераз. Елімінація на 65% здійснюється калом, решта – із сечею, період напіввиведення становить 25–36 годин. Фармакокінетика CBD суттєво не відрізняється [19].

Результати експериментальних досліджень довели, що компоненти коноплі та їх синтетичні похідні є ефективною терапевтичною альтернативою для мультимодального лікування болю завдяки їх здатності запобігати периферичній і центральній сенсibiliзації [16]. Екстракти канабісу при експериментальному нейропатичному болю продемонстру-

вали антиноцицептивну дію, порівнянну з габапентином [20].

Зменшення нейропатичного болю під впливом канабіноїдів пояснювали порушенням зв'язків у ЦНС [21]. Переважна більшість досліджень щодо ефективності канабіноїдів при нейропатичному болю, оцінювала ефективність THC [6] однак останнього часу доведено, що кодований геном FKBP5 білок, що за функціями належить до шаперонів, полегшує збирання комплексу ІкВ кінази (IKK) для активації NF-κB, і розглядається як нова мішень CBD для лікування нейропатичного болю. Так, доведено, що CBD є антагоністом FKBP5 [10]. CBD безпосередньо зв'язується з FKBP5, це стабілізує даний білок пригнічує збірку комплексу IKK та активацію NF-κB, таким чином блокуючи індуквані NF-κB прозапальні фактори NO, IL-1β, IL-6 та TNF-α. Крім того, системне введення CBD пригнічувало активацію мікроглії [10].

З п'яти другорядних канабіноїдів, які містяться в канабісі в менших кількостях: каннабінол (CBN), каннабидіварін (CBDV), каннабігерол (CBG), Δ8-тетрагідроканабінол (Δ8-THC) і Δ9-тетрагідроканнабіварин (THCV), чотири показали каннабіміметичну активність, тоді як один був ефективним для полегшення хронічного нейропатичного болю [1].

Анонімне анкетування онлайн 227 пацієнтів із травматичним ушкодженням спинного мозку щодо вживання канабісу показало, що у 87,9% канабіс зменшив інтенсивність нейропатичного болю більш, ніж на 30%, а 92,3% пацієнтів повідомили, що канабіс допоміг їм краще справлятися з симптомами нейропатичного болю. Більшість учасників (83,3%) також зазначили, що замінили свої знеболюючі лікарські засоби канабісом, причому найбільше серед замінюваних категорій лікарських засобів було опіоїдів (47,0%), габапентиноїдів (42,8%) і безрецептурних знеболюючих (42,2%). Ці результати свідчать про те, що канабіс і канабіноїди можуть бути ефективними для зменшення нейропатичного болю у пацієнтів із травмою спинного мозку і допомагають обмежити потребу в певних знеболювальних, в т.ч. – в опіоїдах [4].

При вдиханні препарату медичного канабі-

су кількість пацієнтів, необхідна для лікування (NNT), щоб досягти 30% зменшення болю, становила 3,2, порівняно із плацебо, при використанні низької дози канабісу, 2,9, порівняно плацебо, при використанні середньої дози та 25 при використанні середньої дози, порівняно з низькою дозою. Це вказує на те, що канабіс має анальгетичну ефективність, причому низька доза викликає такий же ефект, як і середня. Психоактивні ефекти були мінімальними та добре переносилися, а нейропсихічні ефекти мали обмежену тривалість і були оборотними протягом 1-2 годин [22].

Результати іншого клінічного дослідження довели, що медичний канабіс є безпечним і високоефективним для лікування нейропатичного болю та супутнього порушення сну. В цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 99 пацієнтів із хронічним нейропатичним болем. Ці пацієнти отримували медичну коноплю шляхом інгаляції сухих квіток із вмістом тетрагідроканабінолу <12-22% у максимальній добовій дозі 0,15-1 г. Було проведено до шести контрольних обстежень з інтервалом 4-6 тижнів. Вираженість болю, порушення сну, загальне покращення, побічні ефекти та переносимість терапії під час подальших консультацій оцінювали в інтерв'ю та порівнювали з базовими даними за допомогою непараметричного знакового рангового тесту Вілкоксона. Протягом 6 тижнів терапії медіана балів болю зменшилась з 7,5 до 4,0 ($p < 0,001$). Частка пацієнтів із сильним болем (>6 балів) зменшилася з 96% до 16% ($p < 0,001$). Порушення сну також значно зменшилось із зниженням медіани балів з 8,0 до 2,0 ($p < 0,001$). Ці позитивні зміни зберігалися протягом періоду до 6 місяців. Серйозних побічних явищ не відмічено. Повідомлялося про легкі побічні ефекти: сухість слизової (5,4%), втомлюваність (4,8%) і підвищення апетиту (2,7%) [23].

Систематичний огляд 36 досліджень (7217 учасників) довів ефективність канабісу і набіксімолу для лікування нейропатичного болю. Але вживання канабісу, набіксімолу і дельта-9-тетрагідроканабінолу асоціювалось із більшою частотою побічних ефектів, ніж у пацієнтів контрольної групи [24].

Систематичний огляд показав, що порівняно з плацебо, пероральний спрей рослинного екстракту з рівним вмістом THC до CBD викликав помірне зменшення інтенсивності болю, порівняно з плацебо. При цьому не жодного випадку вилучення з дослідження через побічні явища, хоча був підвищений ризик запаморочення та седації, а також помірно підвищений ризик нудоти. Синтетичні продукти з високим співвідношенням THC до CBD були пов'язані з невеликим покращенням вираженості болю, помірним посиленням седації та значним збільшенням ризику нудоти. Вживання екстрагованих з цільної рослини засобів з високим вмістом THC і CBD (перорально) асоціювалось зі значно підвищеним ризиком вилучення з дослідження через побічні ефекти і запаморочення [25].

Доведено, що дронабінол в дозі 10 мг краще переноситься, ніж в дозі 20 мг, легкий болезаспокійливий ефект відповідає ефекту 60 мг кодеїну. Набіксімоли можна дозувати у інгаляціях на добу: низька доза (1-4 інгаляцій/добу), середня доза (6-10 інгаляцій/добу), висока доза (11-16 інгаляцій/добу). При вдиханні забезпечується допомога при різких болях (користь від негайного ефекту), тоді як орально - тривалості дії ефект, що доцільно використовувати при постійному болю [26].

В таблиці наведено рекомендації з оптимізації дозування канабіноїдів при нейропатичному больовому синдромі.

Отже, в умовах повномасштабної війни внаслідок бойових поранень суттєво зростає кількість пацієнтів із хронічним нейропатичним болем. Препарати медичного канабісу довели свою ефективність для корекції нейропатичного болю, їх ефективність відповідає ефективності опіоїдів, тоді як ризик побічних реакцій суттєво нижчий. Це вказує на перспективи використання препаратів медичного канабісу для корекції хронічного нейропатичного болю. Потрібно враховувати особливості клінічного перебігу захворювання та фармакокінетики канабіноїдів для вибору шляху введення, початкової дози та швидкості титрування доз з метою підвищити ефективність терапії та мінімізації ризиків побічних ефектів.

Рекомендації з дозування канабіноїдів [26]

Ситуація	Рекомендація
Пацієнт ще не приймав медичного канабісу	Почати з продукту, який містить ТНС/CBD у співвідношенні 1:1, оскільки це сприятиме кращій переносимості можливих побічних ефектів ТГК
Якщо використовується пероральний продукт, що містить ТНС:CBD 1:1, яка максимальна початкова доза для пацієнта, що приймає вперше?	2 мг ТНС + 2 мг CBD за 1–2 год до сну. Якщо добра переносимість, але терапевтичний ефект недостатній, збільшувати дозу з кроком максимально 2 мг на день до тих пір, поки не буде відмічено терапевтичний ефект або небажана реакція. В іншому випадку починати зранку і 2-3 рази на день.
Якщо використовується оральний препарат з високим вмістом ТНС або CBD, яка максимальна рекомендована початкова доза ТНС або CBD у пацієнта, який приймає вперше?	У більшості випадків починати з 2 мг ТНС або 5 мг CBD за 1–2 години до сну та, якщо добре переноситься, повільно збільшувати дозу, поки не з'являться терапевтичні переваги або побічні ефекти
Як привчити пацієнта вживати інгаляційний продукт?	Починати з одноразового вдиху, роблячи між вдихами паузу на 10–15 хв для оцінки терапевтичного та/або побічного ефекту
Чи треба пацієнту затримувати дихання, щоб максимізувати поглинання при вдиханні канабісу?	Ні. Канабіноїди, що вдихаються, швидко всмоктуються. Затримувати дихання не потрібно, це збільшує ризик небажаних реакцій. Пацієнту слід поради вдихати повністю, але природно і видихати розслаблено
Якщо пацієнти повідомляють про втому, депресію та/або безсоння при вживанні продукту, багатого CBD, що доцільно зробити?	Потрібно зменшити дозу CBD і розглянути продукт ТНС/CBD 1:1 або продукт, багатий ТНС
Якщо пацієнт відмічає посилене серцебиття, сонливість та/або запаморочення?	Можливо, слід зменшити дозу ТНС
Пацієнт не відчуває ніякого ефекту через годину після прийому першої пероральної дози. Чи повинен він прийняти ще одну дозу?	Ні! Максимальний ефект при пероральному застосуванні може тривати ≥ 3 год. Доза в перші кілька днів лікування 1 раз і коригування дози потрібно робити лише через 2 або 3 дні. Навіть при відсутності терапевтичного ефекту такий підхід дозволить наростити толерантність до потенційних небажаних ефектів
Чи існують підвищені ризики для безпеки пацієнтів при використанні продуктів високої ефективності?	Так. Одне вдихання канабісу, що містить 25% ТНС, може містити дозу, здатну спричинити небажані реакції у пацієнтів, які не вживали марихуану. Рекомендуємо почати з продукту, що містить низький або помірний вміст ТНС (10% або менше)

REFERENCES

- Schwarz AM, Kobeci D, Mancuso JA, Moreno-Rodríguez V, Seekins C, Bui T, Welborn A, Carr J, Streicher JM. Select Minor Cannabinoids from Cannabis sativa Are Cannabimimetic and Antinociceptive in a Mouse Model of Chronic Neuropathic Pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2024 Oct 18;391(2):214-221. DOI: 10.1124/jpet.124.002212.
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 7;3(3):CD012182. DOI: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
- Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.09.016.
- Kinnunen K, Robayo LE, Cherup NP, Frank SI, Widerström-Noga E. A preliminary study evaluating self-reported effects of cannabis and cannabinoids on neuropathic pain and pain medication use in people with spinal cord injury. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 Dec 21;4:1297223. DOI: 10.3389/fpain.2023.1297223.
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):259-301. DOI: 10.1152/physrev.00045.2019.
- Sokolaj E, Assareh N, Anderson K, Aubrey KR, Vaughan CW. Cannabis constituents for chronic neuropathic pain; reconciling the clinical and animal evidence. *J Neurochem*. 2024 Nov;168(11):3685-3698. DOI: 10.1111/jnc.15964.
- Kuffler DP. Coping with Phantom Limb Pain. *Mol Neurobiol*. 2018 Jan;55(1):70-84. DOI: 10.1007/s12035-017-0718-9.
- Kumar A, Soliman N, Gan Z, Cullinan P, Vollert J, Rice ASC, Kemp H. A systematic review of the prevalence of postamputation and chronic neuropathic pain associated with combat injury in military personnel. *Pain*. 2024 Apr 1;165(4):727-740. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003094.
- Tsuda M, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. P2X4 receptors and neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2013 Oct 28;7:191. DOI: 10.3389/fncel.2013.00191.
- Wang X, Lin C, Jin S, Wang Y, Peng Y, Wang X. Cannabidiol alleviates neuroinflammation and attenuates neuropathic pain via targeting FKBP5. *Brain Behav Immun*. 2023 Jul;111:365-375. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.05.008.
- Isralowitz R, Reznik A, Zolotov Y, Grinstein-Cohen O, Wacht O, Pruginin I, Yehudai M, Edelstein O. Toward medical cannabis education in Israel. *Complement Ther Med*. 2021 May;58:102709. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102709.
- Jeddi HM, Busse JW, Sadeghirad B, Levine M, Zoratti MJ, Wang L, Noori A, Couban RJ, Tarride JE. Cannabis for medical use versus opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2024 Jan 3;14(1):e068182. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068182.
- Strand N, D'Souza RS, Karri J, Kalia H, Weisbein J, Kassa BJ, Hussain N, Chitneni A, Budwany RR, Hagedorn J, Pope JE, Deer TR, Sayed D, Abd-Elsayed A. Medical Cannabis: A Review from the American Society of Pain and Neuroscience. *J Pain Res*. 2023 Dec 8;16:4217-4228. DOI: 10.2147/JPR.S425862.
- Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, Murnion B, Farrell M, Weier M, Degenhardt L. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1932-1954. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001293.
- Hansen JS, Gustavsen S, Roshanifefat H, Kant M, Biering-Sørensen F, Andersen C, Olsson A, Chow HH, Asgari N, Hansen JR, Nielsen HH, Hansen RM, Petersen T, Oturai AB, Sellebjerg F, Sædder EA, Kasch H, Rasmussen PV, Finnerup NB, Svendsen KB. Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity-A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jul 28;16(8):1079. doi: 10.3390/ph16081079. PMID: 37630995; PMCID: PMC10459421.

16. Miranda-Cortés A, Mota-Rojas D, Crosignani-Outeda N, Casas-Alvarado A, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Mora-Medina P, Verduzco-Mendoza A, Hernández-Ávalos I. The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. *Front Vet Sci*. 2023 Jan 4;9:1050884. doi: 10.3389/fvets.2022.1050884. PMID: 36686189; PMCID: PMC9848446.
17. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*. 2023 Feb 1;111(3):302-327. doi: 10.1016/j.neuron.2022.12.022. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36638804; PMCID: PMC9898277.
18. Banerjee A, Hayward JJ, Trant JF. "Breaking bud": the effect of direct chemical modifications of phytocannabinoids on their bioavailability, physiological effects, and therapeutic potential. *Org Biomol Chem*. 2023 May 10;21(18):3715-3732. doi: 10.1039/d3ob00068k. PMID: 36825573.
19. Babayeva, M.; Loewy, Z.G. Cannabis Pharmacogenomics: A Path to Personalized Medicine. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2023, 45, 3479–3514
20. Bartkowiak-Wieczorek J, Bienert A, Czora-Poczwardowska K, Kujawski R, Szulc M, Mikołajczak P, Wizner AM, Jamka M, Hołysz M, Wielgus K, Słomski R, Mądry E. Cannabis sativa L. Extract Alleviates Neuropathic Pain and Modulates CB1 and CB2 Receptor Expression in Rat. *Biomolecules*. 2024 Aug 26;14(9):1065. doi: 10.3390/biom14091065. PMID: 39334832; PMCID: PMC11430414.
21. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendler T, Jacob G, Sharon H. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018 Oct 2;91(14):e1285-e1294. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006293.
22. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):136-48. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.10.009.
23. Kluwe L, Scholze C, Schmidberg LM, Wichmann JL, Gemkov M, Keller MJ, Farschtschi SC. Medical Cannabis Alleviates Chronic Neuropathic Pain Effectively and Sustainably without Severe Adverse Effect: A Retrospective Study on 99 Cases. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2023 Aug 17;6(1):89-96. DOI: 10.1159/000531667.
24. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, Krane E, Rice ASC, Rowbotham M, Wallace M, Eccleston C. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021 Jul 1;162(Suppl 1):S45-S66. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001929.
25. Chou R, Ahmed AY, Morasco BJ, Bougatsos C, Dana T, Fu R, Gilbreath T. Living Systematic Review on Cannabis and Other Plant-Based Treatments for Chronic Pain: 2023 Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2023 Aug. Report No.: 23-EHC031. PMID: 37847805.
26. Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, Prosk E, Vigano A. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med*. 2018 Oct;7(4):463-477. doi: 10.21037/apm.2018.06.04. Epub 2018 Jun 28. Erratum in: *Ann Palliat Med*. 2019 Apr;8(2):215-217. DOI: 10.21037/apm.2019.01.06.

EFFICACY AND SAFETY OF CANNABINOIDS IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC PAIN (LITERATURE REVIEW)

¹*Khaitovych M. V.*, ²*Misiura O. M.*

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine*

nik3061@gmail.com

Background. Neuropathic pain is a debilitating pain syndrome that underlies phantom pain, in particular - due to combat trauma. Phantom neuropathic pain affects 45-85% of patients who have undergone limb amputations or spinal cord injury. Less than half of patients manage to achieve significant pain relief with pregabalin, gabapentin, duloxetine and tricyclic antidepressants. Taking opioid drugs is accompanied by many undesirable side effects.

Aim: to review current data on the possibility of using cannabinoids in the treatment of patients with chronic neuropathic pain.

Materials and methods. Analysis of data presented in PubMed, using the keywords “neuropathic pain”, “cannabinoids”, “efficacy”, “safety”.

Results. The bioavailability of the main psychoactive component of marijuana, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), orally is only 6% (due to intensive presystemic metabolism in the intestinal wall and the influence of drug transporters P-gp and BCRP), while when smoked it is 25%, and when inhaled it is 10–35%. The pharmacokinetics of another significant component, cannabidiol (CBD), do not differ significantly. Therefore, when cannabis is inhaled, acute pain is relieved, while orally it provides a long-lasting effect, which is advisable to use for constant pain. The THC/CBD ratio in the drug and a gradual increase in its dose are of great importance. An anonymous survey of 227 patients with traumatic spinal cord injury showed that in 87.9%, cannabis reduced the intensity of neuropathic pain by more than 30%. The majority of participants (83.3%) indicated that they had replaced their analgesic medications (including opioids and gabapentinoids) with cannabis. The number of patients needed to treat to achieve a 30% pain reduction is 2.9-3.2 when using medium or low doses of cannabis.

Conclusion. Medical cannabis preparations have proven their effectiveness for the correction of neuropathic pain, their effectiveness corresponds to the effectiveness of opioids, while the risk of adverse reactions is significantly lower. It is necessary to take into account the features of the clinical course of the disease and the pharmacokinetics of cannabinoids to choose the route of administration, the initial dose and the rate of dose titration to increase the effectiveness of therapy and minimize the risk of side effects.

Key words: neuropathic pain, cannabinoids, efficacy, safety.

ДОСЛІДЖЕННЯ МОБІЛЬНИХ ЗАСТОСУНКІВ АПТЕЧНИХ МЕРЕЖ: УКРАЇНСЬКИЙ ТА МІЖНАРОДНИЙ КОНТЕКСТ

Костюк І.А. <https://orcid.org/0000-0002-3689-3379>

Титикало В.С. <https://orcid.org/0000-0001-9461-5521>

Воронцова З.Г. <https://orcid.org/0009-0009-2900-1473>

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

kostiuk.irynd@nmu.ua

Актуальність. Україна обрала цифрову трансформацію одним із пріоритетних напрямів розвитку, які вже мають значні результати. Фармацевтична галузь як складова системи охорони здоров'я також перебуває у стані постійної трансформації та розвиває цифровий маркетинг.

Ціль: проведення контент-аналізу мобільних застосунків вітчизняних та іноземних аптечних мереж.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження стали мобільні застосунки аптечних мереж. Для проведення їх аналізу були використані такі методи як: огляд літератури, контент-аналіз, системний, структурно-логічний та семантичний аналіз, графічні методи та узагальнення. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020.

Результати та їх обговорення. Виконано контент-аналіз мобільних застосунків іноземних аптечних мереж, зокрема Apotheke (Німеччина), Wallgreens (США), Wellcare Pharmacy (Катар). Досліджено структуру та особливості інтерфейсу кожного з цих застосунків. Щодо аптечного ринку України, встановлено, що в країні діє п'ять мобільних застосунків, які належать компаніям, що об'єднують 12 брендів аптечних мереж. Проаналізовано інтерфейс користувацького профілю, спосіб подання номенклатури товарів аптечного асортименту, а також функціональні можливості програм лояльності в цих застосунках.

Ключові слова: мобільні застосунки, аптечні мережі, цифрові технології, фармацевтична опіка

Актуальність. Україна обрала цифрову трансформацію одним із пріоритетних напрямів розвитку, які вже мають значні результати. Фармацевтична галузь як складова системи охорони здоров'я також перебуває у стані постійної трансформації. Так, за даними міжнародного дослідження Global Skill Report 2022, Україна посіла 8 місце серед найсучасніших країн за технологіями, тобто наші громадяни є одними із найкращих у світі в роботі з комп'ютерними мережами, базами даних, а також веброботкою та створенням застосунків [1].

Дані показники не є неочікуваними, адже Україна вже отримала визнання серед євро-

пейської експертної спільноти за такі цифрові продукти як «Дія», що є брендом цифрової держави, «ProZorro», а також «e-Health». Міністерство цифрової трансформації України, що було засноване лише у 2019 році, має вже значні показники реалізації державної політики у сфері цифровізації та інтероперабельності, а також амбітні плани на подальші роки [2, 3].

Актуальність цифровізації фармацевтичної допомоги була тривалий час значною, однак найбільша її доцільність припала на пандемію COVID-19. Вимушені соціальні обмеження стали каталізатором цифрової революції як у сфері виробництва товарів аптечного

асортименту, так і в способах їх реалізації та надання фармацевтичної допомоги. Під час пандемії фармацевтичні фахівці активно приймали участь у сортуванні пацієнтів, а також їхньому консультуванню. Скринінг симптомів фармацевти здійснювали як під час візиту в аптеку, так і в дистанційному форматі, використовуючи різні засоби комунікацій. Також дотримуючись рекомендацій Належної аптечної практики, фармацевти здійснювали значну інформаційну кампанію, що полягала у санітарно-просвітницькій роботі. Вони розповсюджували інформацію через телебачення, мережу Інтернет, різноманітні соціальні мережі. На цей час припала поява та значний розвиток онлайн-аптек та мобільних застосунків аптечних мереж, за допомогою яких також здійснювали консультування пацієнтів. Це все продемонструвало розширення ролі фармацевтичних фахівців у сфері охорони здоров'я та забезпечення їх готовності реагування на надзвичайні ситуації, що, на жаль, значно допомогло під час початку повномасштабного вторгнення росії в Україну [4, 5].

Ціль: проведення контент-аналізу мобільних застосунків вітчизняних та іноземних аптечних мереж.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами дослідження стали мобільні застосунки аптечних мереж. Для проведення їх аналізу були використані такі методи як: огляд літератури, контент-аналіз, системний, структурно-логічний та семантичний аналіз, графічні методи та узагальнення.

Проаналізовано фахову науково-дослідницьку літературу з чотирьох баз даних: "PubMed", "Web of Science", "Scopus" та сервісу "Google Scholar". Пошукові терміни включали "mobile applications", "pharmacy chains", "digital technologies", "pharmaceutical care". Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 для забезпечення комплексного та прозорого підходу. Використана література включала англomовні публікації, у тому числі аналітичні огляди та оригінальні дослідницькі статті за останні 20 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою аналізу мобільних застосунків іноземних аптечних мереж було здійснено їх пошук на платформах App Store та Play Market [6, 7]. Дані маркети містять значну кількість застосунків аптечних мереж, онлайн-аптек та служб доставки лікарських засобів (ЛЗ). Однак провести контент-аналіз більшості з них виявилось не можливим, оскільки необхідно вводити персональні дані пацієнта (номер страхового полісу, медичної картки та інших різноманітних унікальних даних мешканців відповідної країни).

До вибірки цього етапу дослідження увійшли 3 мобільні застосунки – Apotheke, Wallgreens, Wellcare Pharmacy.

Apotheke – мережа аптек, яка була заснована у 1996 році у місті Мюнхен, Німеччина. Зараз вона вже значно розширилась і представлена у понад 30 країн світу та є унікальним поєднанням фармацевтичної, цифрової та підприємницької діяльності. Мобільний застосунок цієї компанії розроблений akami GmbH&Co та доступний до завантаження ще з 2010 року [8].

Ще однією із досліджуваних компаній є Walgreens – одна із найбільших аптечних мереж Сполучених Штатів Америки. Вона була заснована у 1901 році у місті Чикаго. Зараз дана корпорація має понад 13 000 аптек, які розміщені у 25 країнах світу. Мобільний застосунок цієї компанії розроблений Walgreen Co. та дозволений до завантаження особами старше 12 років [9, 10].

Останнім із доступних застосунків є цифровий сервіс компанії Wellcare Pharmacy, що є провідною мережею роздрібних аптек у Катарі, має 21-річний стаж роботи та понад 80 торговельних точок. Дана компанія є аптечною мережею № 1 та пройшла сертифікацію ISO 9001:2015. Окрім реалізації ЛЗ, дана компанія пропонує ряд додаткових послуг, які можуть отримати користувачі їхнього мобільного застосунку [11].

Інтерфейс кожного із досліджуваних застосунків містить унікальне та різноманітне наповнення з різним функціоналом, детальний опис компонентів яких наведений у таблиці 1.

Таблиця 1

Структура та характеристика інтерфейсу мобільного застосунку закордонних аптечних мереж

Аптечні мережі					
Apotheke		Walgreens		Wellcare	
1	2	3	4	5	6
Обліковий запис	Застосунок передбачає можливість створення персонального кабінету користувача після заповнення короткої реєстраційної форми, яка включає електронну пошту та пароль	Обліковий запис	Застосунок передбачає можливість створення персонального кабінету користувачів після заповнення короткої реєстраційної форми, яка включає прізвище та ім'я, електронну пошту й пароль	Обліковий запис	Користувач може завести персональний кабінет, який буде прив'язаний до власного мобільного номеру
Електронний рецепт	Користувач може відсканувати qr-код електронного рецепта, заповнити дані щодо його заповнення та отримати його доставку безкоштовно. У разі права на часткову оплату, за умов співфінансування, отримати замовлення можливо після підтвердження іншою стороною	Рецепти та замовлення	Даний компонент містить інформацію про рецепти, замовлення та контактні лінії. Окрім накопичення даних щодо попередніх замовлень застосунок передбачає можливість сконтактувати з менеджером щодо повторного отримання ліків або товарів аптечного асортименту	Відсканувати та надіслати	Користувач може завантажити рецепт, зазначити номер телефону, місто для здійснення доставки та, за необхідності, номер страхового полісу
Картка покупця	Застосунок передбачає можливість створення картки, яка буде зберігати персональні дані та різноманітні умови лояльності клієнта	Асортимент	Номенклатура товару представлена у відповідному рубрикаторі, який містить 20 різноманітних категорій. Окрім ЛЗ та медичних виробів вона асортимент аптеки включає такі товари як іграшки, ігри, продукти харчування, напої, електронні гаджети, фототовари	Асортимент	Номенклатура товару представлена за наступними категоріями: медицина та лікування; вітаміни та харчові добавки; краса (догляд за волоссям, шкірою та нігтями), аптечна косметика; особиста гігієна; вагітність, догляд за дитиною та матір'ю; догляд за діабетиками; обладнання для надання першої допомоги та реабілітації; лікування обладнання та аксесуари

1	2	3	4	5	6
Асортимент	Номенклатура товарів аптечного асортименту представлена у відповідному рубрикаторі, який містить 45 різноманітних категорій, перейшовши за якими можна знайти вартість та інструкцію для медичного застосування товару	Медичні послуги	Застосунок передбачає можливість запланувати вакцинацію, записатися на здачу тесту на COVID-19 та грип, а також різноманітні лабораторні дослідження. Також аптека допомагає у записі на онлайн-консультацію лікаря		
Контакти	Застосунок містить номер гарячої лінії аптечної мережі	Додаткові інструменти	Користувачі застосунку мають можливість встановити нагадування про прийом ЛЗ, переглянути історію замовлень, розпочати чат з фармацевтом, подати дані щодо страхового полісу, управляти рецептами членів родини, переглядати записи щодо вакцинації, а також контролювати свій бонусний рахунок	Нагадування	Застосунок передбачає можливість нагадування замовлення або прийому ЛЗ
Політика конфіденційності	Зазначено умови прийняття політики конфіденційності	Словіщення та налаштування	Застосунок передбачає можливість управляти сповіщеннями, електронними листами та дзвінками від компанії, а також встановити нагадування про прийом ЛЗ	Відстежити замовлення	За номером замовлення або мобільним номером користувач може відстежити власне замовлення
				З а м о в и т и товар	Застосунком передбачена можливість замовлення товару, де користувач зазначає назву продукції, персональні дані (ім'я, мобільний номер, електронну пошту) та, за бажання, фотографію товару
				Запитати у фармацевта	Користувачі можуть отримати консультацію фармацевта. Застосунок відразу генерує персональний чат у месенджері WhatsApp

Вітчизняна фармацевтична галузь також постійно трансформується й активно використовує цифровий маркетинг у своїй діяльності. Одним із інструментів, який аптечні мережі України почали активно використовувати, є їх мобільні застосунки.

З метою проведення контент-аналізу мобільних застосунків аптечних мереж України було сформовано вибірку дослідження, використовуючи такі платформи як App Store та Play Market [6, 7]. Загалом було виявлено 5 застосунків, які доступні для завантаження та користування. Такий продукт мали наступні компанії – «Аптека 911», «Мережа аптек D.S.», «Аптека Доброго дня», «Аптека АНЦ» та «Мережа аптек Подорожник». У таблиці 2 наведені бренди досліджуваних компаній.

Контент-аналіз був проведений за такими параметрами як:

- структура профілю користувача
- номенклатура товарів аптечного асортименту
- програми лояльності.

Профіль «Аптека 911» має розгалужену структуру та такі елементи як особиста інформація, список замовлення, обране, мої списки, підказки, про проект та допомога. У блоці «Особиста інформація» користувач заповнює персональні дані – прізвище, ім'я, по батькові, стать, дату народження та телефон. Окрім цього особа має можливість створювати різноманітні списки товарів аптечного асортименту та називати їх на свій розсуд у блоці «Мої списки». Не зважаючи на зручний інтерфейс застосунку, є опція «Підказки», яка допоможе у користуванні та продемонструє всі можливості продукту. Профіль цієї мережі достатньо

наповнений і окрім інформації про користувача та його заплановані замовлення, споживач має можливість отримати велику кількість корисної інформації «Про нас», «Угода про умови користування», «Політика конфіденційності», «Реєстраційні документи», «Про COVID-19» та «Соціальна програми аптек-партнерів».

Для пацієнтів, які мають хронічні захворювання, є ряд соціальних програм, які дозволяють придбавати ЛЗ за прийнятною ціною. Зараз у застосунку «Аптека 911» користувачів інформують про 8 програм для відповідної категорії пацієнтів (табл. 3).

Значну увагу досліджувана мережа приділяє й удосконаленню відпуску ЛЗ і медичних виробів за електронним рецептом та пропонує завдяки застосунку отримати актуальну інформацію про наявність необхідного товару в аптеці, надає можливість забронювати його на 24 години та суттєво зекономити час при отриманні.

Варто зазначити про значну допомогу, яку надають користувачам застосунку, адже у ньому наявна контактна інформація (гаряча лінія, служба підтримки, служба контролю якості обслуговування), дані щодо умов оплати в аптеці (оплата картою, оплата при отриманні, оплата промокодом), інформація щодо порядку обміну/повернення товарів аптечного асортименту із посиланням на відповідні нормативно-правові акти, а також покрокова інструкція як зробити замовлення товару.

Якщо щось із вищезазначеної інформації все-таки не зрозуміло користувачу, він має можливість зворотнього зв'язку у формі чат-боту (Telegram, Viber) або служби підтримки за номером телефону.

Таблиця 2

Бренди аптечних компаній, які мають мобільний застосунок

Аптека 911	Мережа аптек D.S.	Аптека Доброго дня	Аптека АНЦ	Мережа аптек Подорожник
– Аптека 911 – Аптека оптових цін	– Аптека D.S.	– Аптека Доброго дня – 1 соціальна аптека – RUAN	– Аптека АНЦ – Копійка – Шар@	– Подорожник – Аптека БАМ – Ощад Аптека

Таблиця 3

Соціальні програми, інформація про які наявна у мобільному застосунку «Аптека 911»

№	Назва	Адміністратор	Посилання
1	Урядова програма «Доступні ліки»	НСЗУ	[12]
2	Програма підтримки пацієнтів «Терапія плюс»	Astra Zeneca	[13]
3	Медікард «Цінність для здоров'я»	Boehringer Ingelheim	[14]
4	Соціальна програма «Разом»	Abbott	[15]
5	Соціальна програма «Захистіть судини – збережіть серце»	KRKA	[16]
6	Соціальна програма «Заради життя»	Phizer	[17]
7	Медікард «Ключ до життя»	Корпорація «Артеріум»	[18]
8	Медікард «Ключ до відновлення»	Корпорація «Артеріум»	[19]

Особистий кабінет користувача має і мобільний застосунок аптеки «Аптека АНЦ». Вона має своє відповідне наповнення, що складається з таких блоків як «Про мене», «Аптеки поруч», «Мої блоки». Блок «Про мене» накопичує таку інформацію як прізвище та ім'я, дата народження, стать, мобільний номер та електронна пошта. Цю інформацію може використовувати для ідентифікації споживача та надсилання персональних знижок. Також у застосунку наявна опція «Аптека поруч», що дозволяє знайти на карті необхідну користувачу аптек. Однак, окрім цього є такий блок як «Мої аптеки», де споживач може додати зі списку зручну для нього аптеку. У списку аптеки будуть розміщені за адресою, також зазначено їхні графіки роботи та заклади, які містять лікомат, використовуючи які споживачі швидко без черги можуть забрати своє онлайн-замовлення.

Завести особистий акаунт пропонує застосунок аптечної мережі «Подорожник». У даному блоці користувач може внести свої базові особисті дані (прізвище, ім'я та по батькові та контрактний номер телефону), а також переглянути історію своїх замовлень.

Модифікацією особистого кабінету в застосунку аптечної мережі «Аптека D.S.» є блок «Моя картка». У ньому містяться такі компоненти як «Про мене», «Сповідання», «Історія

замовлень», «Історія покупок», «Улюблені аптеки», «Моя аптечка».

У блоці «Про мене» користувач досліджуваного застосунку повинен заповнити базові персональні дані (прізвище, ім'я та по батькові, стать, дата народження, електронну пошту та номер телефону). Також варто зазначити, що дуже структурований у даній аптеці блок «Історія замовлень», оскільки передбачено, що товар буде змінювати свій статус (оброблюється, очікують, виконані, скасовані, усі). Блок «Історія покупок» дозволяє користувачу завжди мати доступ до історію придбаних товарів аптечного асортименту в мережі та накопичення балів за ці ЛЗ.

Єдиною аптекою, у додатку якої не має опції особистого кабінету, це застосунок «Аптека Доброго дня». Однак проходивши реєстрацію користувач зможе заповнити свої дані, які будуть відображатися на бонусній картці в електронному форматі. Також ця картка дозволяє переглянути історію своїх покупок.

На наступному етапі всі застосунки були досліджені за параметром номенклатури товару аптечної мережі. Оскільки ліки є специфічним товаром, який не підлягає поверненню, і потребує значного контролю при відпуску та застосуванню, важливим аспектом є зручний рубрикатор номенклатури ліків.

У 4 із 5 застосунків передбачена 3-рівнева

класифікація аптечного товару. Структура їх рубрикаторів представлена у таблиці 4.

Такі рубрикаторні елементи на 3 рівні як «Батарейки», «Пакети для сміття», «Догляд за взуттям», «Догляд за одягом», «Зарядні пристрої», які були представлені у мобільному застосунку «Аптека АНЦ», хоч і з першого погляду не виглядають як товари аптечного асортименту, однак не є заборонені згідно Переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи, що затверджений наказом МОЗ України від 06.07.2012 року № 498 [20].

Сьогодні наша країна як більшість держав світу веде активну боротьбу зі значним використанням пластику. Сучасні споживачі багатьох послуг та покупці товарів не мають бажання мати під рукою значну кількість клубних, дисконтних чи бонусних карток. Саме тому зручним рішенням цієї ситуації є використан-

ня мобільних застосунків підприємств за для участі у різноманітних програмах лояльності, які спрямовані на посиленні мотивації постійних покупців здійснювати нові покупки, а також стимулювати частоту відвідування закладу. Усі проаналізовані мобільні застосунки мають функціонал дисконтної картки власника застосунки, в якій відображаються як його персональні дані, так і об'єми його бонусного накопичення.

Також метою дослідження кожного застосунку було виявлення певних унікальних особливостей та пропозицій для користувача, окрім базового наповнення. І дійсно, в умовах конкуренції та значного регулювання підприємницької діяльності було виявлено цікаві опції, які пропонує кожна аптечна мережа.

У кожного споживача є декілька аптек, в яких він здійснює придбання товарів аптечного асортименту, що в першу чергу обумовлено

Таблиця 4

**Структура рубрикатору номенклатури товару аптечного асортименту
в мобільних застосунках аптек**

Назва аптечної мережі			
Аптека 911	Аптека АНЦ	Аптека Доброго дня	Подорожник
ЛЗ	Медикаменти	Акційні товари	ЛЗ
Товари для дітей та мам	Краса та догляд	Медикаменти	Вітаміни та добавки
Краса та догляд	Дитячі товари (мама та малюк)	Лікувальна косметика	Засоби для сексуального здоров'я
Медтехніка та вироби медичного призначення	Вітаміни та БАДи	Дитячі товари	Засоби гігієни
Вітаміни та БАДи	Щоденна гігієна	Товари медичного призначення	Краса та догляд
Товари для здоров'я	Косметичні засоби для здоров'я	Гігієна та догляд	Дитячі товари
Лікувально-косметичні засоби	Медтехніка та товари медичного призначення	Вітаміни та добавки	Товари медичного призначення
Товари для дому та сім'ї	Товари для здоров'я		
Різне	Товари для оселі та родини		
Екстемпоральна рецептура	Оце! Ціна: не вірите? Перевірте!		

їхнім розташуванням. Не зважаючи на наявність інтернет-ресурсів пошуку інформації про наявність ЛЗ у конкретній аптеці, мережа «Аптека 911» розробила сервіс «Ваша аптека», який надає можливість переглядати повний асортимент вибраної аптеки.

Важливим аспектом у підборі препарату є фахова консультація фармацевта. Можливість поспілкуватися зі спеціалістом через популярні месенджери (Telegram, Viber) та сформувати замовлення надає аптечна мережа «Подорожник», де використовуючи такі канали зв'язку співробітник аптеки допоможе підібрати ліки, оформити замовлення з доставкою додому або просто надасть рекомендації.

Як відомо зміцнення здоров'я та запобігання різноманітних захворюванням є першочерговим завданням системи охорони здоров'я. Згідно міжнародних рекомендацій, а саме Належній аптченій практиці, однією із ролей фармацевтів є діяльність, яка пов'язана зі зміцненням здоров'я, освітою з питань охорони здоров'я та звісно профілактики захворювань. Проведення санітарно-просвітницької роботи аптечними закладами є вимогою сьогодення. Зручним способом широкого інформування населення є використання ЦТ, а саме розміщення корисних матеріалів на сайтах аптечних мереж та їх мобільних застосунках. Саме тому на наступному етапі аналізу здійснити пошук таких матеріалів у мобільних застосунках досліджуваних аптечних підприємств. Так, лише 1 компанія з 5 мала інформацію, яка пов'язана зі зміцненням здоров'я, лікуванням та профілактикою захворювань, – це «Аптека D.S.». Ця мережа приділяє значну увагу виконанню не тільки торгової, а й соціальної та інформаційної функції, які ставляться перед аптечними закладами.

Мобільний застосунок аптечної мережі «Аптека D.S.» має окремий компонент – «Статті», в якому наведено 70 ґрунтовних публікацій, які окрім викладення основного матеріалу містять посилання на додаткові джерелі з цієї тематики. Однак окрім унікальних можливостей та конкурентних переваг виявлено певні недоліки.

Мобільний застосунок аптечної мережі

«Аптека 911» надає розширену інформацію про різноманітні соціальні програми та можливості для пацієнтів, у тому числі і про Урядову програму реімбурсації «Доступні ліки». З 2023 року пацієнти мають можливість отримати як ЛЗ, так і медичні вироби для таких нозологій як серцево-судинні захворювання, цукровий та нецукровий діабет, бронхіальна астма, хвороба Паркінсона, розлади психіки та поведінки. Однак дана інформація не відображена у застосунку.

Застосунок аптечної мережі «Аптека 911» надає розширену інформацію про різноманітні соціальні програми та можливості для пацієнтів, у тому числі і про Урядову програму реімбурсації «Доступні ліки». З 2023 року пацієнти мають можливість отримати як ЛЗ, так і медичні вироби для таких нозологій як серцево-судинні захворювання, цукровий та нецукровий діабет, бронхіальна астма, хвороба Паркінсона, розлади психіки та поведінки. Однак дана інформація не відображена у застосунку.

ВИСНОВКИ

Виконано контент-аналіз мобільних застосунків іноземних аптечних мереж, зокрема Apotheke (Німеччина), Wallgreens (США), Wellcare Pharmacy (Катар). Досліджено структуру та особливості інтерфейсу кожного з цих застосунків. Виявлено, що користувачі Apotheke мають можливість замовляти ЛЗ за електронним рецептом і отримувати їх із безкоштовною доставкою, навіть у разі необхідності співфінансування. Застосунок Walgreens пропонує широкий спектр сервісів і додаткових інструментів для своїх користувачів. Функція нагадувань про прийом ліків доступна в застосунках Wellcare та Walgreens.

Щодо аптечного ринку України, встановлено, що в країні діє п'ять мобільних застосунків, які належать компаніям, що об'єднують 12 брендів аптечних мереж. Проаналізовано інтерфейс користувацького профілю, спосіб подання номенклатури товарів аптечного асортименту, а також функціональні можливості програм лояльності в цих застосунках. У всіх

аптечних мережах передбачено можливість створення особистого кабінету користувача, за винятком «Аптеки Доброго дня». Проте після реєстрації користувач може внести свої дані, які автоматично відображатимуться на електронній бонусній картці. Ця картка також дозволяє переглядати історію покупок. Функція онлайн-консультацій із фармацевтом реалізована лише в додатку аптечної мережі «Подорожник». Водночас можливість санітарно-просвітницької діяльності через публікацію інформації, пов'язаної зі здоров'ям, лікуванням та профілактикою захворювань, передбачена в застосунку «Аптека D.S.».

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Skill Report 2022. Available on: https://mcit.gov.eg/Upcont/Documents/Reports%20and%20Documents_492022000_Coursera-Global-Skills-Report-2022.pdf
2. Digital Transformation in Ukraine: Do Domestic Institutional Conditions Meet External Challenges and the European Agenda? [In Ukrainian]. Available on: http://eap-csf.org.ua/wp-content/uploads/2021/04/Research_DT_PF_WG2_ua-1.pdf
3. Projects of the Ministry of Digital Transformation of Ukraine. [In Ukrainian]. Available on: <https://thedigital.gov.ua/projects>
4. Evtushenko O. M., Hrynenko A. M. World experience in the use of digital technologies in the process of providing pharmaceutical care (a fragment of the study). Social pharmacy in health care. 2022. T. 8, № 4. P. 14-22. DOI: 10.24959/sphhcj.22.273 [In Ukrainian].
5. Pharmacy Emergency Preparedness and Response (PERP): a proposed framework for expanding pharmacy professionals' roles contributions to emergency preparedness and response during the COVID-19 pandemic and beyond. M. Aruru et al. Research in social and administrative pharmacy. 2021. Vol. 17 (1). P. 1967-1977. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.002
6. App Store. Available on: <https://www.apple.com/app-store/>
7. Play Market. Available on: <https://play.google.com/store/apps?hl=uk&gl=US>
8. Apotheke. Available on: <https://www.apotheke.de/en/pages/ueber-uns>
9. Walgreens Boots Alliance. Available on: <https://www.walgreensbootsalliance.com/>
10. Bondarchuk I. Pharmacy chains-giants: the example of Walgreens. Weekly Pharmacy. 2018. № 34 (1155). [In Ukrainian]. Available on: <https://www.apteka.ua/article/469136>
11. Wellcare Pharmacy. Available on: <https://www.wellcarepharmacy.co.uk/>
12. Placement of an electronic prescription order under the Government program "Affordable Medicines" and "Antibiotics" by the 911 pharmacy. [In Ukrainian]. Available on: <https://dl.apteka911.ua/>
13. TherapyPlus patient support program. [In Ukrainian]. Available on: <https://www.terapiaplus.com/>
14. Medicard "Value for Health". [In Ukrainian]. Available on: <https://medicard.com.ua/medicard/>
15. RAZOM patient support program. [In Ukrainian]. Available on: <https://www.hepacourse.com.ua/uk>
16. Social program "Protect the Vessels – Save the Heart". [In Ukrainian]. Available on: <https://www.krka.ua/ua/program/>
17. Patient support program "For the sake of life". [In Ukrainian]. Available on: <https://pfizercard.com.ua/>
18. Social program to support Medicard patients "Key to Life". [In Ukrainian]. Available on: https://medicard.com.ua/medicard/page/Key_for_life/
19. Patient support program "Key to Recovery". [In Ukrainian]. Available on: https://medicard.com.ua/medicard/page/KEY_RESTORE/
20. On Approval of the List of Goods Authorized to be Purchased and Sold by Pharmacies and Their Structural Subdivisions: Order of the Ministry of Health of Ukraine № 498 dated 06.07.2012. [In Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1231-12#n14>

STUDY OF MOBILE APPLICATIONS OF PHARMACY CHAINS: UKRAINIAN AND INTERNATIONAL CONTEXT

Kostiuk I. A., Titikalo V. S., Vorontsova Z.G.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

kostiuk.iryana@nmu.ua

Background. Ukraine has chosen digital transformation as one of its priority areas of development, which has already yielded significant results. The pharmaceutical industry as a component of the healthcare system is also in a state of constant transformation.

Aim: to conduct a content analysis of mobile applications of domestic and foreign pharmacy chains.

Materials and methods. The study was based on mobile applications of pharmacy chains. The following methods were used to conduct the study: literature review, content analysis, systemic, structural, logical and semantic analysis, graphical methods and generalization.

Results and discussion. A content analysis of mobile applications of foreign pharmacy chains, in particular Apotheke (Germany), Wallgreens (USA), Wellcare Pharmacy (Qatar), was carried out. The structure and features of the interface of each of these applications are studied. With regard to the pharmacy market of Ukraine, it is established that there are five mobile applications in the country owned by companies that unite 12 brands of pharmacy chains. The user profile interface, the way of presenting the nomenclature of pharmacy assortment goods, as well as the functionality of loyalty programs in these applications are analyzed.

Key words: mobile applications, pharmacy chains, digital technologies, pharmaceutical care.