

ISSN 2664-472X

e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2025, Vol. 21, №3

Medical Science of Ukraine. 2025, vol. 21, № 3



ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2025, Vol. 21, № 3

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421 ІПР 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: Zemskov S. V.

Deputy Editor-in-Chief:
Kanyura O. A., Babel N. (Germany)

Members of the editorial board:
Gruzeva O. V. (Sweden), Grando S. O. (USA), Babel N. (Germany),
Srivastava H. M. (Canada), Shamsi Sh. (India), Jafarzadeh E.(USA),
Omelchuk S. T., Zakharash U. M, Ziablitsev S. V.,
Kobyliak N.M.,Nizhenkivska I.V., Khaytovych M. V.,
Iaremenko O. B., Natrus L.V., Dyndar O. A., Guryanov V. G.,
Chaly K. O., Dzhus M B., Zhegulovych Z. E., Zhaboedov D. G.,
Ventskiivskiy B. M, Mykhailachenko B. V., Ushko Іa. A.,
Nishkumay O.I., Netyazhenko N. V., Kulbashna Y. A.,
Vygovska O. V. (Ukraine)

Responsible secretary of the editorial board:
Vasko Nina, phone: +380992659859

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:

- I1 (221) – Dentistry
- I2 (222) – Medicine
- I3 (228) – Pediatrics
- I4 (225) – Medical psychology
- I6 (224) – Technologies of medical diagnostics and treatment
- I7 (227) – Therapy and rehabilitation
- I8 (226) – Pharmacy, industrial pharmacy
- I9 (229) – Public Health

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 26th of
November, 2020, No. 1471 (Appendix 3, paragraph 44)
Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 13th of
March, 2017, No. 374
The decision of the State Accreditation Commission of Ukraine on 18th
of November, 2009, № n 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

Veb-site: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; zsv1965@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 September 25, 2025
Conditional printed sheets 21,5. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House Book-plus Ukraine, Kyiv,
Avenue Beresteiskiy, 34
Phone: +38 (067) 403 55 05,
E-mail: bookplus@ukr.net
Certificate of the subject of publishing DK № 4904 dated May 20, 2015.

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Медична наука України
2025, Т. 21, № 3

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ№ 21521-11421ІПР від 18.08.2015

Періодичність видання:
1 раз на квартал
Галузь науки: медична
Категорія: Б
Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

Засновник
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор: Земсков С. В.

Заступники редактора:
Канюра О. А., Babel N. (Німеччина)

Члени редколегії:
Gruzeva O. V. (Швеція), Grando S. O. (США),
Babel N. (Німеччина), Srivastava H. M. (Канада),
Shamsi Sh. (Індія), Jafarzadeh E. (США), Омельчук С. Т.,
Захараш Ю. М, Зяблицев С.В., Кобиляк Н. М., Ніженківська І.В.,
Хайтович М. В., Яременко О. Б., Натрус Л. В., Диндар О. А.,
Гур’янов В. Г, Чалий К. О., Джус М. Б, Жегулович З. Є.,
Жабоедов Д Г., Венцківський Б. М., Михайліченко Б. В.,
Ушко Я. А., Нішкумай О. І., Нетяженко Н. В., Кульбашна Я. А.,
Виговська О. В. (Україна)

Відповідальний секретар редколегії:
Васько Ніна Миколаївна, тел.: +380992659859

Журнал «Медична наука України» включено в категорію «Б»
— перелік наукових фахових видань України, рекомендованих
для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових
ступенів доктора наук, кандидата наук та доктора філософії у
галузі знань І Охорона здоров’я та соціальне забезпечення,
спеціальності:

- I1 (221) – Стоматологія;
- I2 (222) – Медицина;
- I3 (228) – Педіатрія;
- I4 (225) – Медична психологія;
- I6 (224) – Технології медичної діагностики та лікування;
- I7 (227) – Терапія та реабілітація;
- I8 (226) – Фармація, промислова фармація;
- I9 (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 13.03.2017, № 374
Постанова Президії Вищої Атестаційної Комісії України від
18.11.2009, № n 1-05/5

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Шевченка, 13

Для кореспонденції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка 13
Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (050) 328-23-87 (секретар)

Сайт видання: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; zsv1965@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть
автори статті. Авторські матеріали не завжди віддзеркалюють точку
зору редакції.
При передруку посилання обов’язкове.

Підписано до друку 25.09.2025
Ум. друк. арк. 22,25. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим.
Надруковано у ТОВ «Книга-плюс»
Україна, м. Київ, проспект Берестейський, 34
Телефони: +38 (067) 403 55 05
E-mail: bookplus@ukr.net
Свідоцтво суб’єкта видавничої справи ДК № 4904 від 20.05.2015 р.

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2025, Т. 21, № 3

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2025>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
Біляєва О.О., Кароль І.В., Бабенко М.С., Зяблицев С.В. Хірургічна інфекція в абдомінальній хірургії: мікробний профіль та антибіотикочутливість мікрофлори при перитоніті	3	Bilyaeva O.O., Karol I.V., Babenko M.S., Ziablitsev S.V. Surgical infection in abdominal surgery: microbial profile and antibiotic sensitivity of microflora in peritonitis
Бенюк В.О., Гичка Н.М., Диндар О.А., Ковалиук Т.В., Чеботарьова А.С., Муляренко Т.К., Олешко В.Ф. Аналіз перебігу першого триместру вагітності у жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі на фоні запропонованого прегравідарного комплексу	16	Beniuk V.O., Hychka N.M., Dyndar O.A., Kovaliuk T.V., Chebotarova A.S., Muliarenko T.K., Oleshko V.F. Analysis of the first trimester of pregnancy course in women with a history of an antenatal fetal death against the background of the proposed pregravidal complex
Могілевський С.Ю., Лисенко Н.Р. Прогностична роль інтерлейкіну-8 і трансформуючого фактору росту- $\beta 2$ у розвитку дифузного ламелярного кератиту після ексимерлазерної корекції міопії методами LASIK і Femto-LASIK	24	Mogilevskyy S.Yu., Lysenko N.R. The prognostic role of interleukin 8 and transforming growth factor- $\beta 2$ in the development of diffuse lamellar keratitis after excimer laser vision correction using LASIK and Femto-LASIK methods
Сердюк А.В. Вміст у крові оксиду азоту та ендотеліальної NO-синтази як прогностичні маркери прогресії діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу	34	Serdyuk A.V. Blood content of nitric oxide and endothelial NO-synthase as prognostic markers of diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes
Шамраєв С.М., Мельничук Я.М. Аналіз віддалених післяопераційних ускладнень у пацієнтів з доброякісною гіперплазією простати і великим її об'ємом залежно від методу хірургічної корекції інфравезикальної обструкції	47	Shamrayev S.M., Melnychuk Y.M. Analysis of long-term postoperative complications in patients with benign prostatic hyperplasia and its large volume depending on the method of surgical correction of infravesical obstruction
Джус М.Б., Карасевська Т.А., Івашківський О.І., Потьомка Р.А., Новицька Г.Л., Мулик К.С. Інтерстиційне ураження легень при системній склеродермії: оцінка можливих факторів ризику та зв'язок з клініко-інструментальними проявами	58	Dzhus M.B., Karasevska T.A., Ivashkivskiy O.I., Potomka R.A., Novitska G.L., Mulik K.S. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: assessment of potential risk factors and association with clinical and instrumental manifestations
Сокрут В.М., Литвинова О.В., Сокрут О.П., Муллахметов А.Г., Сокрут М.В. Гомеокінетична класифікація астматичного синдрому з урахуванням вегетативного паспорту пацієнта і форми коморбідності	69	Sokrut V.M., Lytvynova O.V., Sokrut O.P., Mullahmetov A.G., Sokrut M.V. Homeokinetic classification of asthmatic syndrome taking into account the patient's vegetative passport and comorbidity form

<i>Литвиненко Т.В.</i> Гіпоксія індукцйбельний фактору-α (HIF-1α) та прогресія діабетичної ретинопатії	76	<i>Lytvynenko T.V.</i> Hypoxia-inducible factor-α (HIF-1α) and progression of diabetic retinopathy
<i>Кир'ян Є.П.</i> Експресія мікроРНК-146а-5р при різних стадіях діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	85	<i>Kiryan E.P.</i> microRNA-146a-5p expression at different stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes
ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
<i>Зяблицев Д.С., Михайловська В.В., Курченко А.І.</i> Динаміка вмісту в легеневій тканині гіпоксіяіндуцибельного фактору-α (HIF-1α) та фактору росту судин (VEGF) при розвитку геморагічної пневмонії з фіброзом	94	<i>Ziablitsev D.S., Mykhailovska V.V., Kurchenko A.I.</i> Dynamics of the content of hypoxia-inducible factor-α (HIF-1α) and vascular growth factor (VEGF) in the pulmonary tissue during the development of hemorrhagic pneumonia with fibrosis
<i>Поладич І.В.</i> Особливості кальцієво-фосфорного обміну у вагітних щурів із різним вітамін-Д статусом	106	<i>Poladych I.V.</i> Features of calcium-phosphorus metabolism in pregnant rats with different vitamin D status
ПРОБЛЕМИ ПЕДАГОГІКИ		PROBLEMS OF PEDAGOGY
<i>Зяблицев С.В., Нагорний О.В., Мельник В.С.</i> Вибіркова траєкторія навчання як освітній модифікатор: досвід кафедри патофізіології національного медичного університету імені О.О.Богомольця	113	<i>Ziablitsev S.V., Nahornyi O.V., Melnyk V.S.</i> Selective learning trajectory as an educational modifier: the experience of the pathophysiology department of the Bogomolets national medical university
ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я		PUBLIC HEALTH
<i>Евбраһим Јафарзадеһ Шеіх (США)</i> EFFECTIVE STRATEGIES FOR CHRONIC DISEASE MANAGEMENT IN RESOURCE-LIMITED SETTINGS: THE CASE OF INDIA	123	<i>Ебразім Джафарзаде Шеіх (США)</i> Ефективні стратегії управління хронічними захворюваннями в умовах обмежених ресурсів: досвід Індії
ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ		PRACTICAL CASES
<i>Тесленко А.О., Колеснікова О.В., Вовк К.В.</i> Клінічний випадок пацієнта з інфаркт-пневмонією у практиці лікаря загальної практики	137	<i>Teslenko A.O., Kolesnikova O.V., Vovk K.V.</i> Clinical case of a pulmonary infarction patient in the practice of a general practitioner
ОГЛЯДИ		REVIEWS
<i>Отрощенко Н.П., Руденко Є.В.</i> Перспективи лікування хворих на обсесивно-компульсивні розлади (огляд літератури)	146	<i>Otroshchenko N.P., Rudenko Y.V.</i> Prospects of treatment of patients with obsessive-compulsive disorders (literature review)
<i>Хайтович М.В., Вітюк О.О.</i> Сучасні проблеми периопераційної антибіотикопрофілактики та антимікробної терапії в хірургії (огляд літератури)	159	<i>Khaitovych M.V., Vityuk O.O.</i> Current problems of perioperative prophylaxis And antimicrobial therapy in surgery (literature review)
<i>Строкінa І.Г., Моторна Н.В.</i> Вплив одноклеотидних поліморфізмів генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу, метіонінсинтазу, бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу та цистатіонін бета-синтазу на рівень гомоцистеїну та ризик виникнення ішемічного інсульту (огляд літератури)	168	<i>Strokina I.G., Motorna N.V.</i> The effect of single-nucleotide polymorphisms in the genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, betaine-homocysteine S-methyltransferase, and cystathionine beta-synthase on homocysteine levels and the risk of ischemic stroke (literature review)

ХІРУРГІЧНА ІНФЕКЦІЯ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ: МІКРОБНИЙ ПРОФІЛЬ ТА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ МІКРОФЛОРИ ПРИ ПЕРИТОНІТІ

¹Біляєва О.О. <https://orcid.org/0000-0003-2862-0423>

¹Кароль І.В. <https://orcid.org/0000-0003-3684-0127>

²Бабенко М.С. <https://orcid.org/0009-0000-0843-8195>

²Зябліцев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

drkarol@ukr.net

Актуальність. Хірургічна внутрішньочеревна і ранова інфекція є значущою проблемою в абдомінальній хірургії, що супроводжуються підвищенням смертності, збільшенням тривалості госпіталізації та значними економічними витратами на лікування пацієнтів. Основні збудники, такі як *E. coli*, *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa*, демонструють високі рівні резистентності, що обмежує ефективність антибактеріальної терапії.

Ціль: провести аналіз структури мікробного складу патологічного матеріалу та післяопераційних ран у зв'язку з патологією, з приводу якої було виконано хірургічне втручання в ділянці черевної порожнини, а також визначення профілю чутливості ізолюваних мікроорганізмів до протимікробних препаратів.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 287 пацієнтів, яких було прооперовано з приводу патології органів черевної порожнини: абсцес черевної порожнини – 77, гострий панкреатит – 62, перитоніт – 40, жовчнокам'яна хвороба – 24, гострий апендицит – 22, гострий холецистит – 9, інші патології – 53. Забір патологічного матеріалу для аналізу на чутливість до основних антибіотиків дискодифузійним методом проводився з *locus morbi* (вміст черевної порожнини, патологічний вміст, післяопераційна рана). Статистична обробка результатів дослідження проводилась із використанням програми EZR v.1.68 (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результати. Розподіл збудників варіював: *E. coli* та *K. pneumoniae* переважали і зустрічалися майже з однаковою частотою (лише при гострому апендициті та холециститі значно переважала *E. coli*). В умовах інтраабдомінальних абсцесів, гострого панкреатиту, перитоніту та жовчнокам'яної хвороби досить часто виділяється *P. aeruginosa*. При гострому панкреатиті висівають інші мікроорганізми, серед яких найчастіше *A. baumannii*. Найбільше позитивних тестів на антибіотикочутливість для *E. coli* та *K. pneumoniae* у карбапенемів (11,1%-23,7%), амікацину (15,2%-17%) та гентаміцину (7,3%-11,1%), для *P. aeruginosa* у амікацину (22,2%), піперациліну+тазобактаму та цефоперазону (по 18,5%), для *S. aureus* однаковою мірою у еритроміцину, лінезоліду й оксациліну (по 9,5%).

Висновок. Розподіл збудників в залежності від хірургічної патології органів черевної порожнини варіює, проте зі сталим переважанням *E. coli* та *K. pneumoniae* і незначною часткою *P. aeruginosa*, *S. aureus* та інших мікробів. Найпоширеніші бактерії частіше всього були чутливими до карбапенемів, амікацину та гентаміцину.

Ключові слова: інтраабдомінальна інфекція, антимікробна резистентність, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*.

Актуальність. За даними від 2012 р., щорічно в світі проводиться близько 312,9 (95% ВІ: 266,2-359,5) млн. хірургічних операцій (ХО), що майже в 1,5 р. більше, ніж аналогічний показник від 2004 р. (226,4 млн.) [1]. Вважається, що для подолання глобального тягара хвороб за цей же період необхідне виконання щонайменше 321,5 млн. ХО [2]. За даними Weiser et al. (2008) та Meara et al. (2015), на абдомінальну хірургію припадає 30-35% з них [3, 4].

Частота розвитку хірургічної ранової інфекції (ХРІ) в післяопераційному періоді абдомінальних ХО складає 4,09-26,07%, що перевищує цей же показник в спінальній, дерматологічній та ортопедичній хірургії [5]. Одним з основних факторів ризику при цьому є 4 клас операційної рани за даними Центру з контролю та профілактики захворювань США, що відповідає брудно-інфікованій рані і встановлюється у випадку наявності патогенної мікрофлори в місці хірургічного втручання ще до його виконання [6]. Це підтверджується даними про те, що ризик розвитку ХРІ при операційній рані такого класу складає >27% (при чистих ранах цей показник – в межах 1-5%) [7]. Мікробний профіль ізолятів з інфікованих післяопераційних ран [8] та патологічного вмісту при інтраабдомінальних інфекціях [9] є схожим, що вказує на можливу безпосередню участь мікроорганізмів з ділянки оперативного втручання на органах черевної порожнини в розвитку ХРІ.

Наявність ХРІ приблизно втричі збільшує смертність в 30-денному післяопераційному періоді абдомінальних ХО [8, 10]. Смертність в умовах ускладненої інтраабдомінальної інфекції в дослідженні СІАОВ склала 10,5% [11]. За даними з США, наявність ХРІ збільшує тривалість госпіталізації пацієнта на 7,8-9,7 діб і збільшує затрати його лікування на 18626-20979 доларів США [12]. Крім того, зростає кількість повторних поступлень таких пацієнтів до стаціонарів. Загалом додаткові затрати на лікування пацієнтів з ХРІ щорічно складають близько 1 млн. пацієнто-днів та 1,6 млрд. доларів США [13].

Антибіотикорезистентність залишається

осовною проблемою в області хірургічної інфекції. Найбільший рівень резистентності серед основних збудників ХРІ в абдомінальній хірургії проявляють неферментуючі грам-негативні (Гр-) палички, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. [14] – як госпітальні, так і позалікарняні штами. Значну антибіотикорезистентність також мають *S. aureus* та *E. coli*. Інтраабдомінальні інфекції часто викликаються мультирезистентними *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. Крім того, трапляються MRSA (*S. aureus*), *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, ESBL (*Enterobacter* spp.), *Candida* spp. [15].

Враховуючи глобальність абдомінальної хірургії, проблему ХРІ та асоційованих з нею інтраабдомінальних інфекцій, високу смертність при цих станах, проблему антибіотикорезистентності ізолюваних збудників та значні додаткові економічні витрати на менеджмент таких хворих, необхідно всебічно аналізувати мікробний профіль інфікованих хірургічних ран та патологічного матеріалу при різних видах ХО на органах черевної порожнини, у тому числі зі встановленням антибіотикочутливості виділених мікроорганізмів. Це в подальшому допоможе з більшою точністю розробляти стратегії антибіотикотерапії у відповідних категорій пацієнтів і впроваджувати їх у вітчизняну та світову медичну практику.

Ціль: провести аналіз структури мікробного складу патологічного матеріалу та післяопераційних ран у зв'язку з патологією, з приводу якої було виконано хірургічне втручання в ділянці черевної порожнини, а також визначення профілю чутливості ізолюваних мікроорганізмів до протимікробних препаратів.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

До дослідження залучено 287 пацієнтів, яких було прооперовано з приводу гострої патології органів черевної порожнини, з наявністю як локалізованого, так і генералізованого перитоніту: абсцес черевної порожнини – 77,

гострий панкреатит – 62, генералізований перитоніт – 40, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) з локалізованим перитонітом – 24, гострий апендицит – 22, гострий холецистит з генералізованим перитонітом – 9, інші патології: кишкова непрохідність – 20, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки з перфорацією – 8, онкологічні захворювання органів черевної порожнини – 6, дивертикулярна хвороба ободової кишки – 5, перфорація тонкої кишки – 4, защемлена грижа – 3, мінно-вибухова травма живота – 2, тонкокишкова нориця – 2, шлунково-кишкова кровотеча з ускладненнями – 2, цироз печінки з первинним перитонітом – 1.

Забір матеріалу проводився з locus morbi (вміст черевної порожнини, патологічний вміст, післяопераційна рана) у пацієнтів з хірургічною патологією органів черевної порожнини. Визначення антибіотикочутливості виділених бактерій виконувалось методом дискодифузії до наступних антибіотиків: ампіцилін, амікацин, ванкоміцин, гатифлоксацин, гентаміцин, імipенем, левофлоксацин, лінезолід, лінкоміцин, левоміцетин, меропенем, норфлоксацин, оксацилін, офлоксацин, піперацилін+тазобактам, рифампіцин, тетрациклін, фосфоміцин, фурагін, цефтріаксон, цефазолін, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефуроксин, ципрофлоксацин, еритроміцин.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась із використанням програми EZR v.1.68 (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [16, 17]. Аналіз розподілу мікроорганізмів залежно від діагнозу виконувався шляхом побудови таблиці спряженості, де строки представляли мікроорганізми, а стовпці – діагнози. Окремо виділені значення для *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* – як для найбільш значимих для дослідження та найбільш досліджених мікроорганізмів загалом [18], значення для інших виділених мікроорганізмів – *Acinetobacter* spp., *Bacillus* spp., *C. albicans*, *Enterobacter* spp., *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Citrobacter* spp., *C.*

striatum були згруповані в категорію «Інший». Також окремо подані дані для випадків відсутності росту мікрофлори.

Окремо представлені діагнози – абсцес черевної порожнини, гострий апендицит, гострий панкреатит, гострий холецистит, ЖКХ, генералізований перитоніт. Інші діагнози згруповані в категорію «Інший». Для кожного відсоткового значення розраховувались вірогідні інтервали (95% ВІ) з використанням біноміального методу. Для перевірки гіпотези про наявність статистично значимої відмінності в розподілі мікроорганізмів між групами в цілому використовувався критерій хі-квадрат Пірсона.

Для аналізу антибіотикочутливості мікроорганізмів був розрахований загальний відсоток тестів, в яких кожен з них був чутливим до антибіотиків, і для кожного мікроорганізму був виконаний відсотковий розподіл чутливості за окремими антибіотиками шляхом побудови таблиць спряженості. Для встановлення наявності статистично значимих відмінностей в чутливості до різних антибіотиків використовувався критерій хі-квадрат Пірсона для кожного мікроорганізму. Для кожного відсоткового значення чутливості розраховувались вірогідні інтервали (95% ВІ) з використанням біноміального методу. Дані про антибіотикочутливість кожного мікроорганізму були представлені в вигляді кругових діаграм, де 9 антибіотиків, до яких чутливість виявлялась найчастіше, представлялись окремо, інші (n=18) були згруповані в категорію «Інші». У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рисунку 1 представлені дані розподілу пацієнтів за діагнозами, з приводу яких були виконані оперативні втручання в ділянці черевної порожнини. Гостра хірургічна патологія переважала серед пацієнтів, включених в дослідження (>70% діагнозів).

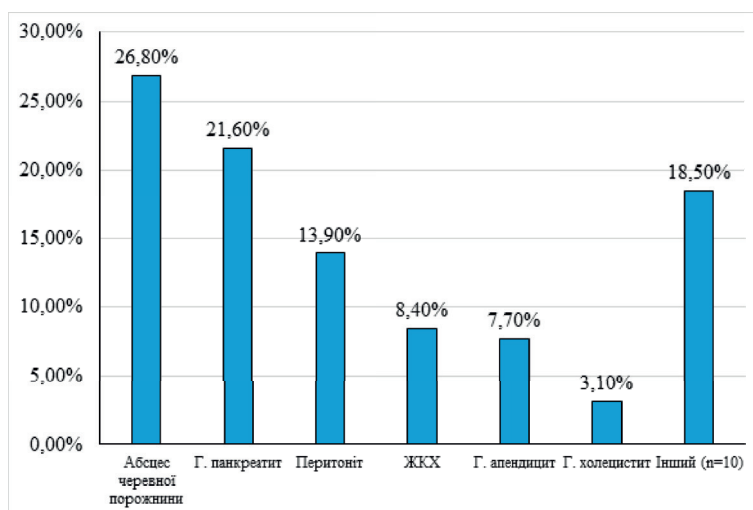


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за діагнозами, з приводу яких були виконані оперативні втручання

Примітки: Г. – гострий; ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба.

Рисунок 2 демонструє розподіл виділених мікроорганізмів за грам-приналежністю. 84 зразки (29,3% посівів) дали одночасний ріст декількох видів мікроорганізмів, 96 зразків (24,3% посівів) не дали росту колоній. Виділено 299 мікроорганізмів, переважна більшість з яких були Гр- (65,6% посівів).

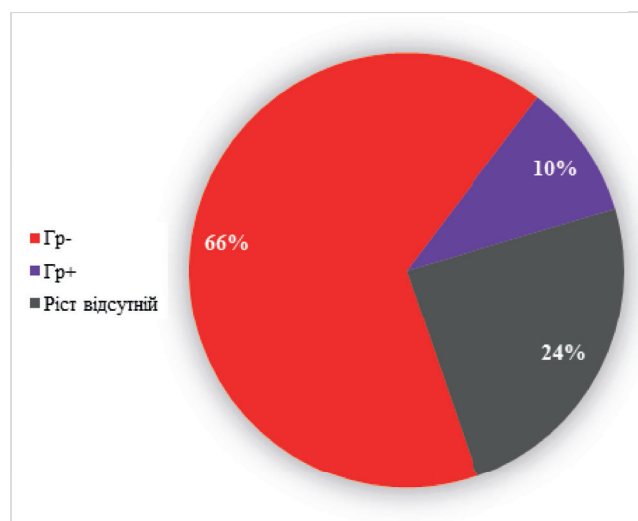


Рис. 2. Розподіл виділених мікроорганізмів за грамприналежністю;

Гр- – грамнегативні мікроорганізми; Гр+ – грампозитивні мікроорганізми

Основна частка виділених мікроорганізмів припадає на *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *S. aureus* (72,6%), які входять до десятки найчастіше описаних мікроорганізмів в науковій медичній літературі [18]. На інші 11 виділених видів мікроорганізмів припадає 27,4% (рис. 3).

Таблиця 1 демонструє розподіл мікроорганізмів за діагнозами, при яких вони виділялись.

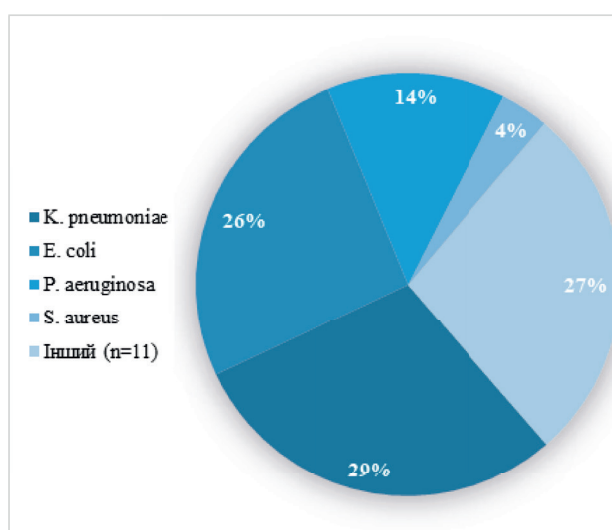


Рис. 3. Розподіл виділених мікроорганізмів за видом

Розподіл мікроорганізмів за діагнозами

Виділений мікроорганізм	Діагноз, абс. (%; 95% ВІ: n%-m%)				P
	Абсцес черевної порожнини	Г. панкреатит	Генералізований перитоніт	ЖКХ	
<i>E. coli</i>	10 (11; 5,4-19,3)	17 (20; 12,1-30,1)	14 (25; 14,4-38,4)	9 (22; 10,6-37,6)	p<0,005
<i>K. pneumoniae</i>	17 (18,7; 11-28,2)	24 (28,2; 19-39)	14 (25; 14-38,4)	14 (34,1; 20-50,6)	
<i>P. aeruginosa</i>	14 (15,4; 8,7-24,5)	10 (11,8; 5,8-20,6)	5 (8,9; 3-19,6)	6 (14,6; 5,6-29,2)	
<i>S. aureus</i>	3 (3,3; 0,7-9,3)	0	3 (5,4; 1,1-14,9)	0	
Інший (n=11)	5 (16,5; 1,8-12,4)	19 (22,4; 14-32,7)	9 (16,1; 7,6-28,3)	7 (17,1; 7,2-32,1)	
Ріст м/ф відсутній	32 (35,2; 25,4-45,9)	15 (17,6; 10,2-27,4)	11 (19,6; 10,2-32,4)	5 (12,2; 4,1-26,2)	

Виділений мікроорганізм	Діагноз, абс. (%; 95% ВІ: n%-m%)			P
	Г. апендицит	Г. холецистит	Інший (n=10)	
<i>E. coli</i>	10 (34,5; 17,5-54,3)	5 (38,5; 13,9-68,4)	12 (15; 8-24,7)	p<0,005
<i>K. pneumoniae</i>	4 (13,8; 3,9-31,7)	2 (15,4; 1,9-45,4)	13 (16,2; 8,9-26,2)	
<i>P. aeruginosa</i>	0	1 (7,7; 0,2-36)	5 (6,2; 2,1-14)	
<i>S. aureus</i>	3 (10,3; 2,2-27,4)	1 (7,7; 0,2-36)	1 (1,2; 0-6,8)	
Інший (n=11)	4 (13,8; 3,9-31,7)	3 (23,1; 5-53,8)	25 (31,2; 21,3-42,6)	
Ріст м/ф відсутній	8 (27,6; 12,7-47,2)	1 (7,7; 0,2-36)	24 (30; 20,3-41,3)	

Примітки: Г. – гострий; ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба; м/ф – мікрофлора; p визначали за критерієм Крускала-Уолліса

В умовах абсцесів черевної порожнини найчастіше виділялись *K. pneumoniae* (18,7%; 95% ВІ: 11,3%-28,3%), *P. aeruginosa* (15,4%; 95% ВІ: 8,7%-24,5%) та *E. coli* (11%; 95% ВІ: 5,4%-19,3%), росту мікрофлори не спостерігалось у 35,2% (95% ВІ: 25,4%-45,9%) випадків.

За даними Kozlov et al. (2018), найчастіше при інтраабдомінальних абсцесах на поживних середовищах висівають *E. coli* та *Klebsiella* spp., в той час як *Pseudomonas* spp., наявність якої часто асоціюється з попередньою

антибіотикотерапією у пацієнта [19], зустрічалась рідше [20]. Крім того, методами секвенування 16S рРНК в патологічному матеріалі, Kozlov et al. (2018) встановили, що в культуро-негативних зразках вмісту абсцесів найчастіше виявлялись *S. intermedius*, *E. coli* та *Enterobacter* spp. Відсутність росту колоній пояснюється можливою попередньою антибіотикотерапією пацієнтів до забору матеріалу. Також відзначено, що внаслідок важкого процесу культивування строгих

анаеробів, рідко встановлюється наявність в патологічному матеріалі таких важливих етіологічних факторів інтраабдомінальних абсцесів як *B. fragilis* та *Clostridium* spp.

При гострому панкреатиті *K. pneumoniae* (28,2%; 95% BI: 19%-39%) та *E. coli* (20%; 95% BI: 12,1%-30,1%) мали найбільшу частку серед виділених мікроорганізмів. Значну частину мали *P. aeruginosa* (11,8%; 95% BI: 5,8%-20,6%) та інші мікроорганізми (22,4%; 95% BI: 14%-32,7%), серед останніх найбільше зафіксовано бактерій роду *Acinetobacter*. Негативні культури були зафіксовані у 17,6% (95% BI: 10,2%-27,4%) зразків.

За даними Tian et al. (2020) при гострому панкреатиті найчастіше фіксувались *A. baumannii* [21], Biberici Keskin et al. (2020) – *K. pneumoniae* [22], Lu et al. (2019) – *E. coli* [23]. Крім того, у дослідженні Loganathan et al. (2024) перший зразок матеріалу при гострому панкреатиті був культуро-негативним у 39,78% випадків [24]. Секвенування 16S рРНК з крові пацієнтів з гострим панкреатитом показало, що при >12 балах за шкалою APACHE-II найчастіше виявлялись *E. coli*, *S. flexneri* та *A. lwoffii*; при <8 балах – *P. putida*, *P. aeruginosa* та *S. pneumoniae* [25].

У пацієнтів з різними формами перитоніту найчастіше виділялись *E. coli* та *K. pneumoniae* – з частотою по 25% (95% BI: 14,4%-38,4%). Ще у 19,6% (95% BI: 10,2%-32,4%) випадків зразки не дали росту колоній. Схожі результати були отримані Alelign et al. (2021) та Godefroy et al. (2024) з незначною перевагою у *E. coli* [26, 27]. Значна роль в розвитку перитоніту присвоюється також бактеріям родів *Enterococcus* та *Bacteroides* у дослідженні van Ruler et al. (2011) [28], втім коліформні бактерії у зразках визначались частіше.

Аналіз бактеріального профілю патологічного матеріалу при жовчнокам'яній хворобі показав значну перевагу у частоті виявлення *K. pneumoniae* (34,1%; 95% BI: 20,1%-50,6%) та *E. coli* (22%; 95% BI: 10,6%-37,6%), при цьому ріст колоній був відсутній лише у випадку з 12,2% (95% BI: 4,1%-26,2%). Дослідження Zheng et al. (2024), в якому було проаналізовано 9939 випадків ЖКХ, виявило найбільшу

частку *E. coli*, *K. pneumoniae* та *E. faecalis* серед усіх виділених мікроорганізмів, особливо у пацієнтів з рецидивуючим захворюванням [29]. У пацієнтів без рецидивів мікробне різноманіття було значно вище – з випадками *E. casseliflavus*, *A. hydrophila*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*.

В умовах гострого апендициту значно частіше виявляється *E. coli* (34,5%; 95% BI: 17,5%-54,3%), також часто матеріал не давав росту колоній (27,6%; 95% BI: 12,7%-47,2%). Наукова медична література також вказує на значно більшу частоту виявлення *E. coli* у порівнянні з іншими мікроорганізмами при гострому апендициті: частка становить 38,7%-86,7% [30]. Відзначається також роль бактерій родів *Bacteroides* та *Enterococcus*. Дослідження Hattori et al. (2019) демонструє суттєву частку *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *B. vulgatus*, серед мікрофлори просвіту апендиксу незалежно від його стану, специфічні ж для запаленого апендиксу (відсутні при його нормальному стані) мікроби – *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., *F. nucleatum*, *B. wadsworthia* [31].

Гострий холецистит також супроводжувався переважним виділенням *E. coli* (38,5%; 95% BI: 13,9%-68,4%). Дослідження зазначають, окрім беззаперечної переваги в частоті виявлення *E. coli*, важливу роль *K. pneumoniae* та таких грам-позитивних коків як *Streptococcus* spp. та *Enterococcus* spp. в розвитку гострого холециститу як без, так і в умовах холелітіазу, при чому також відмічається кореляція між важкістю стану пацієнта та видом виділеного збудника [32, 33].

При інших діагнозах приблизно з однаковою частотою виділялись *E. coli* (15%; 95% BI: 8%-24,7%) та *K. pneumoniae* (16,2%; 95% BI: 8,9%-26,2%) та група інших мікроорганізмів (30%; 95% BI: 20,3%-41,3%). Також в 30% (95% BI: 20,3%-41,3%) випадків не відмічалось росту мікрофлори.

На рисунку 4 представлено антибіотикочутливість виділених у ході дослідження мікроорганізмів. Статистично значима відмінність між чутливістю до антибіотиків не відзначалась для *P. aeruginosa* та *S. aureus* ($p > 0,05$), для *E. coli* – $p < 0,001$, *K. pneumoniae* – $p < 0,01$, групи інших бактерій – $p < 0,001$.

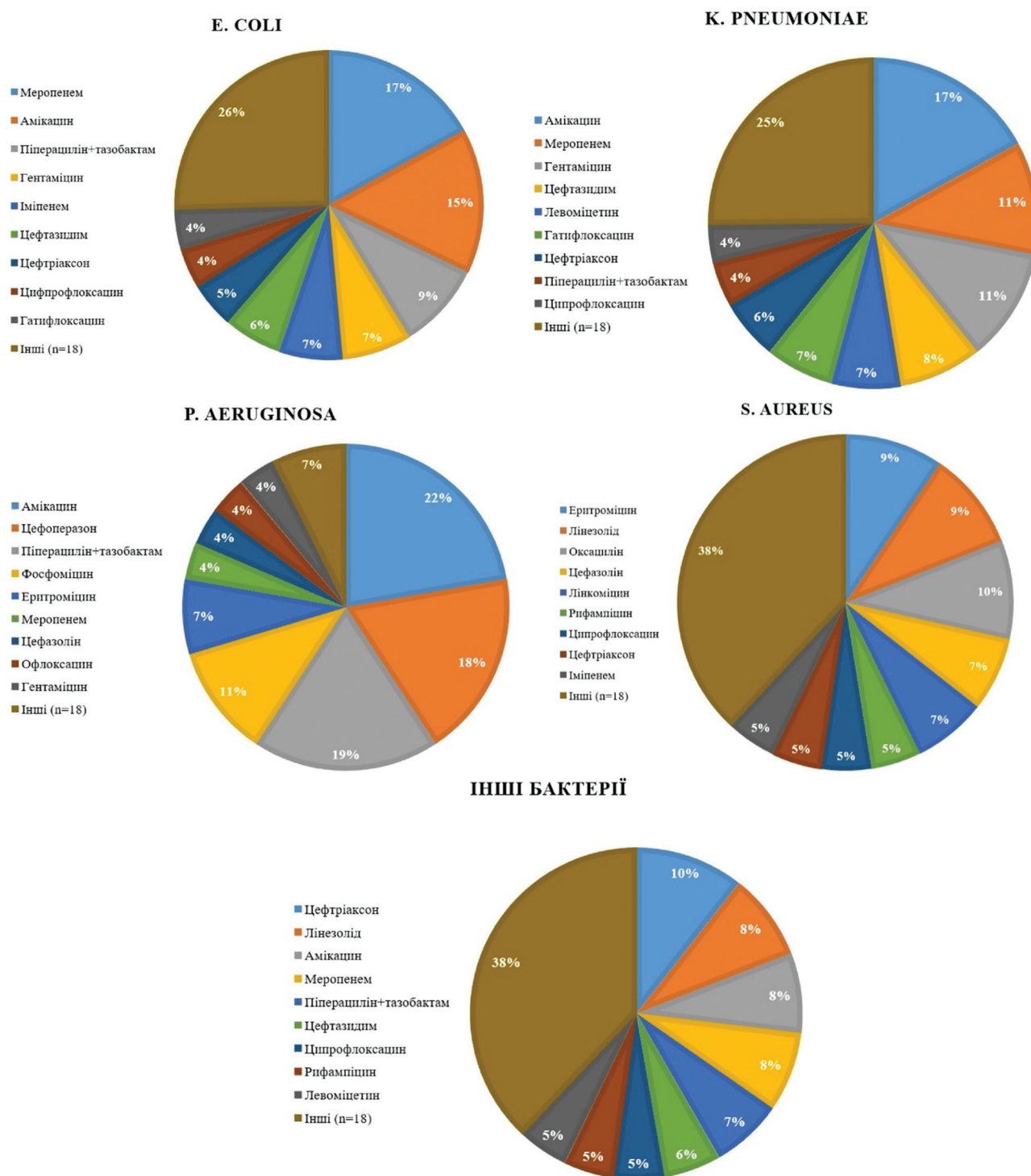


Рис. 4. Розподіл чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків

E. coli була чутлива до антибіотиків в 19,1% проведених дискодифузійних тестів. Серед них найчастіше вона проявляла чутливість до меропенему (17%; 95% ВІ: 11,6%-23,6%) та амікацину (15,2%; 95% ВІ: 10,1%-21,5%). Частка чутливих до іміпенему, гентаміцину та піперациліну+тазобактаму бактерій склала 6,7%-9,1%, до гатифлоксацину, ципрофлоксацину та цефтріаксону – 4,2%-4,8%.

За даними літератури, *E. coli* в умовах інтраабдомінальної позалікарняної інфекції має найбільшу чутливість до амікацину та гентаміцину, а також до карбапенемів (іміпенем, меропенем) і піперациліну+тазобактаму, зокрема в Країнах Східної Європи [34, 35] що прослідковується і в нашому дослідженні. Крім того, значну ефективність проявив цефоперазон [34].

K. pneumoniae була антибіотикочутливою в 13,9% тестів, серед яких найчастіше зустрічався амікацин (17%; 95% ВІ: 11,1%-24,5%), меропенем і гентаміцин (11,1%; 95% ВІ: 6,4%-16,7%), цефтазидим (8,2%; 95% ВІ: 4,1%-14,1%), левоміцетин та гатифлоксацин (6,7%; 95% ВІ: 3,1%-12,3%). Дані літератури підтверджують значну ефективність амікацину, карбапенемів, гентаміцину, цефтазидиму, гатифлоксацину, і також вказують на ефективність інших цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів II і III поколінь [34, 36].

З 6,8% тестів, у яких *P. aeruginosa* була чутливою до протестованих антибіотиків, найбільшу частку мали амікацин (22,2%; 95% ВІ: 8,6%-42,3%), цефоперазон та піперацилін+тазобактам (18,5%; 95% ВІ: 6,3%-38,1%), фосфоміцин (11,1%; 95% ВІ: 2,4%-29,2%). Вказані результати щодо амікацину простежуються й в інших дослідженнях [34], втім у світі та країнах Східної Європи ефективність цефоперазону, піперациліну+тазобактаму та фосфоміцину є низькою [37].

Відмічається також незначна ефективність карбапенемів, яка продовжує знижуватись, зокрема, в Східній Європі, але обнадійливою є висока ефективність колістину, цефтазидиму та цефтолозану+тазобактаму [37, 38] (чутливість

до останнього в нашому дослідженні не перевірялась).

Тестів на антибіотикочутливість *S. aureus* було проведено небагато, проте 33,3% з них дали позитивний результат. Частки антибіотиків, до яких була чутлива бактерія, були розподілені приблизно порівну: 9,5% (95% ВІ: 2,7%-22,6%) для еритроміцину, лінезоліду й оксациліну, 7,1% (95% ВІ: 1,5%-19,5%) для цефазоліну та лінкоміцину, 4,8% (95% ВІ: 0,6%-16,2%) для рифампіцину, ципрофлоксацину, цефтріаксону та іміпенему, а також 38,1% (95% ВІ: 23,6%-54,4%) для інших 18 антибіотиків.

Такі результати можуть бути наслідком чутливості позалікарняних штамів *S. aureus* до широкого спектру антибіотиків [34]. Відмічається висока чутливість метицилін-чутливих штамів (MSSA) до оксациліну, цефалоспоринів I-III поколінь, лінезоліду [39]. MRSA (зазвичай госпітальні штами) зберігають високу чутливість до лінезоліду, ванкоміцину, даптоміцину, цефалоспоринів III покоління, а також до тайгецикліну [40].

Група інших мікроорганізмів (n=11) була приблизно однаково чутливою до більшості антибіотиків, серед яких незначно виділявся цефтріаксон (10,6%; 95% ВІ: 6%-16,8%), лінезолід (8,5%; 95% ВІ: 4,4%-14,3%), амікацин та меропенем (7,8%; 95% ВІ: 3,9%-13,4%).

ВИСНОВКИ

1. Хірургічна інфекція в асоційованих формах інтраабдомінальної та ранової залишається значною проблемою в абдомінальній хірургії, що пов'язано з підвищенням смертності, тривалості госпіталізації та економічних витрат на лікування пацієнтів.
2. Основними збудниками є грамнегативні бактерії, серед яких понад 70% припадає на *E. coli*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*. Грампозитивні мікроорганізми, зокрема *S. aureus*, та інші – також відіграють важливу роль.
3. Розподіл збудників варіює в залежності від патології: переважно це стосується часток *E. coli* та *K. pneumoniae* (лише при гострому апендициті та холециститі

значно переважає *E. coli*), проте в умовах інтраабдомінальних абсцесів, гострого панкреатиту, генералізованого перитоніту та ЖКХ також досить часто виділяється *P. aeruginosa*, а при гострому панкреатиті часто висіваються інші мікроорганізми, серед яких найчастіше *A. baumannii*. Частота культуро-негативних зразків найбільша серед інтраабдомінальних абсцесів.

4. Частка позитивних дискодифузійних тестів на антибіотикочутливість для *E. coli* та *K. pneumoniae* була найбільшою у карбапенемів, амікацину та гентаміцину, для *P. aeruginosa* (яка мала найменшу частку позитивних тестів) – у амікацину, піперациліну+тазобактаму та цефоперазону, для *S. aureus* – однаковою мірою у еритроміцину, лінезоліду й оксациліну.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела підтримки: дослідження профінансоване коштами авторів.

REFERENCES

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ*. 2016 Mar 1;94(3):201-209F.
2. Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob Health*. 2015 Apr 27;3 Suppl 2(Suppl 2):S13-20.
3. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008 Jul 12;372(9633):139-144. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18582931.
4. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, Bickler SW, Conteh L, Dare AJ, Davies J, MÉRISIER ED, El-Halabi S, Farmer PE, Gawande A, Gillies R, Greenberg SL, Grimes CE, Gruen RL, Ismail EA, Kamara TB, Lavy C, Lundeg G, Mkandawire NC, Raykar NP, Riesel JN, Rodas E, Rose J, Roy N, Shrimel MG, Sullivan R, Verguet S, Watters D, Weiser TG, Wilson IH, Yamey G, Yip W. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):569-624. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60160-X. Epub 2015 Apr 26. PMID: 25924834.
5. Marzoug OA, Anees A, Malik EM. Assessment of risk factors associated with surgical site infection following abdominal surgery: a systematic review. *BMJ Surg Interv Health Technol*. 2023 Jul 27;5(1):e000182. doi: 10.1136/bmj-sit-2023-000182. PMID: 37529828; PMCID: PMC10387634.
6. Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. Surgical Wound ClaXPIfication and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2017 Jun 13;1(3):e022. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00022. PMID: 30211353; PMCID: PMC6132296.
7. Gervetzian JW, Epler KE, Schrader S, Romero JM, Schrader R, Greenbaum A, McKee R. Operating room staff and surgeon documentation curriculum improves wound claXPIfication accuracy. *Heliyon*. 2018 Aug 8;4(8):e00728. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00728. PMID: 30109278; PMCID: PMC6088459.
8. Alkaaki A, Al-Radi OO, Khoja A, Alnawawi A, Alnawawi A, Maghrabi A, Altaf A, Aljifry M. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Can J Surg*. 2019 Apr 1;62(2):111-117. doi: 10.1503/cjs.004818. PMID: 30907567; PMCID: PMC6440888.
9. Sudhaharan S, Kanne P, Vemu L, Chavali P, Desmukha SR, Nagari B. Bacteriological profile of intra-abdominal infections in a tertiary care

- hospital. *Iran J Microbiol.* 2018 Aug;10(4):208-214. PMID: 30483371; PMCID: PMC6243144.
10. Bediako-Bowan AAA, Mølbak K, Kurtzhals JAL, Owusu E, Debrah S, Newman MJ. Risk factors for surgical site infections in abdominal surgeries in Ghana: emphasis on the impact of operating rooms door openings. *Epidemiol Infect.* 2020 Jul 1;148:e147. doi: 10.1017/S0950268820001454. PMID: 32605670; PMCID: PMC7398855.
 11. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, Malangoni M, Velmahos G, Coimbra R, Koike K, Leppaniemi A, Biffl W, Balogh Z, Bendinelli C, Gupta S, Kluger Y, Agresta F, Di Saverio S, Tugnoli G, Jovine E, Ordonez CA, Whelan JF, Fraga GP, Gomes CA, Pereira GA, Yuan KC, Bala M, Peev MP, Ben-Ishay O, Cui Y, Marwah S, Zachariah S, Wani I, Rangarajan M, Sakakushev B, Kong V, Ahmed A, Abbas A, Gonsaga RA, Guercioni G, Vettoretto N, Poiasina E, Díaz-Nieto R, Massalou D, Skrovina M, Gerych I, Augustin G, Kenig J, Khokha V, Tranà C, Kok KY, Mefire AC, Lee JG, Hong SK, Lohse HA, Ghnnam W, Verni A, Lohsiriwat V, Siribumrungwong B, El Zalabany T, Tavares A, Baiocchi G, Das K, Jarry J, Zida M, Sato N, Murata K, Shoko T, Irahara T, Hamedelneel AO, Naidoo N, Adesunkanmi AR, Kobe Y, Ishii W, Oka K, Izawa Y, Hamid H, Khan I, Attri A, Sharma R, Sanjuan J, Badiel M, Barnabé R. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg.* 2014 May 14;9:37. doi: 10.1186/1749-7922-9-37. PMID: 24883079; PMCID: PMC4039043.
 12. Hou Y, Collinsworth A, Hasa F, Griffin L. Incidence and impact of surgical site infections on length of stay and cost of care for patients undergoing open procedures. *Surg Open Sci.* 2022 Nov 8;11:1-18. doi: 10.1016/j.sopen.2022.10.004. Erratum in: *Surg Open Sci.* 2023 Oct 12;16:134-135. doi: 10.1016/j.sopen.2023.10.004. PMID: 36425301; PMCID: PMC9679670.
 13. de Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control.* 2009 Jun;37(5):387-397. doi: 10.1016/j.ajic.2008.12.010. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19398246.
 14. Călina D, Docea AO, Rosu L, Zlatian O, Rosu AF, Anghelina F, Rogoveanu O, Arsene AL, Nicolae AC, Drăgoi CM, TsiaouXPIs J, Tsatsakis AM, Spandidos DA, Drakoulis N, Gofita E. Antimicrobial resistance development following surgical site infections. *Mol Med Rep.* 2017 Feb;15(2):681-688. doi: 10.3892/mmr.2016.6034. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27959419; PMCID: PMC5364857.
 15. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2010 Mar 19;5:9. doi: 10.1186/1749-7922-5-9. PMID: 20302628; PMCID: PMC2848006.
 16. Guryanov VG, Lyakh YuE, Pariy VD, Korotkyi OV, Chalyi OV, Chalyi KO, Tsekhmister YaV. Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezul'tativ medychnykh doslidzhen' u paketi EZR (R-statistics) [Handbook of Biostatistics. Analysis of the results of medical research in the package EZR (R-statistics)]. Kyiv: News. 2018: 208. Ukrainian.
 17. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
 18. Callaway E. These are the 20 most-studied bacteria - the majority have been ignored. *Nature.* 2025 Jan;637(8047):770-771. doi: 10.1038/d41586-025-00038-x. PMID: 39794431.
 19. Méchaï F, Kolakowska A, Carbonnelle E, Bouchaud O, Tresallet C, Jaureguy F. Intra-abdominal abscesses: Microbiological epidemiology and empirical antibiotherapy. *Infect Dis Now.* 2023 Feb;53(1):104604. doi: 10.1016/j.idnow.2022.08.005. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36067948.
 20. Kozlov A, Bean L, Hill EV, Zhao L, Li E, Wang GP. Molecular Identification of Bacteria in Intra-abdominal Abscesses Using Deep Sequencing. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Jan 24;5(2):ofy025. doi: 10.1093/ofid/ofy025. PMID: 29479554; PMCID: PMC5817941.
 21. Tian H, Chen L, Wu X, Li F, Ma Y, Cai Y, Song S. Infectious Complications in Severe Acute Pancreatitis: Pathogens, Drug Resistance, and Sta-

- tus of Nosocomial Infection in a University-Affiliated Teaching Hospital. *Dig Dis Sci*. 2020 Jul;65(7):2079-2088. doi: 10.1007/s10620-019-05924-9. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691173.
22. Biberici Keskin E, Okay G, Muhiddin D, Sharif R, Taşlıdere B, Şentürk H. The microbiology of necrotizing pancreatitis and its impact on in-hospital and 1-year all-cause mortality. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;32(6):695-700. doi: 10.1097/MEG.0000000000001687. PMID: 32091440.
23. Lu JD, Cao F, Ding YX, Wu YD, Guo YL, Li F. Timing, distribution, and microbiology of infectious complications after necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 14;25(34):5162-5173. doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5162. PMID: 31558864; PMCID: PMC6747290.
24. Loganathan PK, Muktesh G, Kochhar R, Samanta J, Shah J, Angrup A. Natural History and Microbiological Profiles of Patients With Acute Pancreatitis With Suspected Infected Pancreatic Necrosis. *Cureus*. 2024 Oct 19;16(10):e71853. doi: 10.7759/cureus.71853. PMID: 39525090; PMCID: PMC11550862.
25. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li N, Li J. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques*. *Crit Care Med*. 2013 Aug;41(8):1938-50. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a3dba. PMID: 23863226.
26. Alelign D, Ameya G, Siraj M. Bacterial Pathogens, Drug-Resistance Profile and Its Associated Factors from Patients with Suspected Peritonitis in Southern Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2021 Oct 5;14:4107-4117. doi: 10.2147/IDR.S335103. PMID: 34675556; PMCID: PMC8502028.
27. Godefroy NB, Muhumuza J, Molen SF, Waziri MA, Kagenderezo BP, Vahwere BM, Sikakulya FK, Mauricio W, Wandabwa J, Francois BK, Agwu E, Okedi XF. Bacterial profile and antibiotic susceptibility patterns in patients with secondary peritonitis: a cross-sectional study in Uganda. *Perioper Med (Lond)*. 2024 Jun 24;13(1):62. doi: 10.1186/s13741-024-00425-4. PMID: 38915124; PMCID: PMC11197276.
28. van Ruler O, Kiewiet JJ, van Ketel RJ, Boermeester MA; Dutch Peritonitis Study Group. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 May;31(5):671-82. doi: 10.1007/s10096-011-1357-0. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21800218; PMCID: PMC3319890.
29. Zheng X, Yan Y, Li X, Liu M, Zhao X, He J, Zhuang X. Microbial characteristics of bile in gallstone patients: a comprehensive analysis of 9,939 cases. *Front Microbiol*. 2024 Dec 19;15:1481112. doi: 10.3389/fmicb.2024.1481112. PMID: 39749136; PMCID: PMC11693992.
30. Jasim KK, Sabri JO, Akeel M, Al-fahham AA. Pathogenic Bacteria Associated With Acute Appendicitis: A Review Article. *IJSSHMR Publication*. 2024 Aug 31;03(08). doi: 10.58806/ijhmr.2024.v3i08n16
31. Hattori T, Yuasa N, Ikegami S, Nishiyama H, Takeuchi E, Miyake H, Kuno R, Miyata K, Fujino M, Minami M. Culture-based bacterial evaluation of the appendix lumen in patients with and without acute appendicitis. *J Infect Chemother*. 2019 Sep;25(9):708-713. doi: 10.1016/j.jiac.2019.03.021. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982727.
32. Ramírez-Giraldo C, Rodriguez Barbosa C, Isaza-Restrepo A, Avendaño-Morales V, Rojas-López S, Van-Londoño I. Predictive factors associated with Bile culture positivity And phenotypic antibiogram resistance patterns in patients taken to Laparoscopic cholecystectomy (BACILO): protocol for a prospective observational cohort study and development of a prognostic prediction model. *BMJ Open*. 2024 Nov 1;14(10):e086655. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086655. PMID: 39486833; PMCID: PMC11529776.
33. Asai K, Watanabe M, Kusachi S, Tanaka H, Matsukiyo H, Osawa A, Saito T, Kodama H, Enomoto T, Nakamura Y, Okamoto Y, Saida Y, Nagao J. Bacteriological analysis of bile in acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Jul;19(4):476-86. doi: 10.1007/s00534-011-0463-9. PMID: 22033864.
34. Zhang S, Ren L, Li Y, Wang J, Yu W, Li N, Li J. Bacteriology and drug susceptibility analysis

- of pus from patients with severe intra-abdominal infection induced by abdominal trauma. *Exp Ther Med*. 2014 May;7(5):1427-1431. doi: 10.3892/etm.2014.1609. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24940451; PMCID: PMC3991502.
35. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, Morrissey I. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010-2011. *J Chemother*. 2015 Feb;27(2):67-73. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000164. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24548089.
 36. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, Woodford N, Livermore DM. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Aug;55(8):3917-21. doi: 10.1128/AAC.00070-11. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670192; PMCID: PMC3147618.
 37. Pfaller MA, Bassetti M, Duncan LR, Castanheira M. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing urinary tract and intraabdominal infections in Europe: report from an antimicrobial surveillance programme (2012-15). *J Antimicrob Chemother*. 2017 May 1;72(5):1386-1395. doi: 10.1093/jac/dkx009. PMID: 28165526.
 38. Piotrowski M, Alekseeva I, Arnet U, Yücel E. Insights into the Rising Threat of Carbapenem-Resistant Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* Epidemic Infections in Eastern Europe: A Systematic Literature Review. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Oct 17;13(10):978. doi: 10.3390/antibiotics13100978. PMID: 39452244; PMCID: PMC11505456.
 39. Elston DM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):1-16; quiz 17-20. doi: 10.1016/j.jaad.2006.04.018. PMID: 17190619.
 40. Vogelaers D, Blot S, Van den Berge A, Montravers P; Abdominal Sepsis Study ('AbSeS') Group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Antimicrobial Lessons From a Large Observational Cohort on Intra-abdominal Infections in Intensive Care Units. *Drugs*. 2021 Jun;81(9):1065-1078. doi: 10.1007/s40265-021-01534-w. Epub 2021 May 26. PMID: 34037963.

SURGICAL INFECTION IN ABDOMINAL SURGERY: MICROBIAL PROFILE AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF MICROFLORA IN PERITONITIS

Bilyaeva O.O.¹, Karol I.V.¹, Babenko M.S.², Ziablitsev S.V.²

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

drkarol@ukr.net

Background. Surgical intra-abdominal and wound infection is a significant problem in abdominal surgery, and is associated with increased mortality, prolonged hospitalization and significant economic costs for patient treatment. The main pathogens, such as *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, demonstrate high levels of resistance, which limits the effectiveness of antimicrobial therapy.

Aim: analysis of the structure of the microbial composition of pathological material and postoperative wounds in connection with the pathology for which surgical intervention was performed in the abdominal cavity, as well as determination of the sensitivity profile of isolated microorganisms to antimicrobial drugs.

Materials and methods. The study included 287 patients who were operated on for abdominal pathology: intra-abdominal abscess – 77, acute pancreatitis – 62, peritonitis – 40, cholelithiasis – 24, acute appendicitis – 22, acute cholecystitis – 9, other pathologies – 53. Samples for analysis of susceptibility to basic antibiotics by the disc diffusion method were taken from the locus morbi (abdominal cavity contents, pathological contents, postoperative wound). The statistical processing of the study results was performed using the EZR v.1.68 software (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results. The distribution of pathogens varies depending on the pathology: *E. coli* and *K. pneumoniae* predominate in all pathologies and occur with almost equal frequency (only in acute appendicitis and cholecystitis *E. coli* significantly prevails). *P. aeruginosa* is often isolated in intra-abdominal abscesses, acute pancreatitis, peritonitis and gastrointestinal diseases. In acute pancreatitis, other microorganisms are often isolated, most often *A. baumannii*. The highest rate of positive antibiotic susceptibility tests for *E. coli* and *K. pneumoniae* was observed in carbapenems (11.1%-23.7%), amikacin (15.2%-17%) and gentamicin (7.3%-11.1%), for *P. aeruginosa* in amikacin (22.2%), piperacillin+tazobactam and cefoperazone (18.5% each), for *S. aureus* to the same extent in erythromycin, linezolid and oxacillin (9.5% each).

Conclusion. The distribution of pathogens varies depending on the surgical pathology of the abdominal cavity, but with a constant predominance of *E. coli* and *K. pneumoniae* in most of the cases and a small proportion of *P. aeruginosa*, *S. aureus* and other microbes. The most common bacteria were typically susceptible to carbapenems, amikacin and gentamicin.

Key words: intra-abdominal infection, antimicrobial resistance, *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*

АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ПЕРШОГО ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА В АНАМНЕЗІ НА ФОНІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ПРЕГРАВІДАРНОГО КОМПЛЕКСУ

¹Бенюк В.О. <https://orcid.org/0000-0002-5984-3307>

²Гичка Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-9863-6207>

¹Диндар О.А. <https://orcid.org/0000-0002-0440-0410>

¹Ковалюк Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-9339-881X>

¹Чеботарьова А.С. <https://orcid.org/0000-0003-4365-2685>

¹Муляренко Т.К. <http://orcid.org/0009-0002-9768-2468>

¹Олешко В.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2493-2892>

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

²КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5», Київ, Україна

docolv@gmail.com

Ціль: провести аналіз перебігу першого триместру вагітності у жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі на фоні запропонованого прегравідарного комплексу.

Матеріали та методи. Проведено проспективне обстеження 68 повторновагітних у першому триместрі, яких розподілено на основну та контрольну групи. У основну групу (ОГ) включено 31 вагітну з антенатальною загибеллю плода (АЗП) в анамнезі, основною причиною попередніх репродуктивних втрат у яких виступав інфекційний фактор, в контрольну групу (КГ) увійшло 37 вагітних без пізніх репродуктивних втрат в анамнезі. На прегравідарному етапі жінкам ОГ запропоновано комплекс, що передбачав психологічне консультування у поєднанні з імуномодельюючою та антибактеріальною (за необхідності) терапією і санацію піхви. З метою корекції психоемоційного стану до вітамінно-мінерального комплексу включали препарат з анксиолітичним ефектом – темгіколурилу 500 мг та препарат з антидепресивним ефектом на рослинній основі, що містить екстракт коренів валеріани, листя меліси, листя перцевої м'яти.

Результати. Аналізуючи перебіг першого триместру вагітності серед вагітних ОГ виявлено достовірно більшу кількість випадків загрозливого невиношування (ОГ – 9 (29,0%), КГ – 4 (10,8%), $p < 0,05$) зі значно частішим діагностуванням ретрохоріальних гематом (ОГ – 6 (19,3%), КГ – 4 (10,8%), $p > 0,05$). В динаміці спостереження встановлено 4 (12,9%) випадки самовільних викиднів серед жінок ОГ та 7 (18,9%) випадків самовільних викиднів серед жінок КГ ($p > 0,05$). При оцінці результатів систоло-діастолічного співвідношення у вагітних ОГ відзначено збільшення показника в середньому в 1,5 рази в ПМА (ОГ – $3,2 \pm 0,37$ ОД, КГ – $2,2 \pm 0,24$ ОД, $p < 0,05$) та ЛМА (ОГ – $3,4 \pm 0,47$ ОД, КГ – $2,3 \pm 0,23$ ОД, $p < 0,05$), що засвідчувало підвищення судинного опору за рахунок діастолічної інцизури та вказувало на порушення інвазії трофобласту в спіральні артерії з можливістю подальшого розвитку прееклампсії та затримки росту плода.

Висновок. Отримані результати проведеного дослідження засвідчують ефективність запропонованої прегравідарної підготовки пацієнток з антенатальною загибеллю плода в анамнезі, яка реалізувалась в 1,5 рази меншою кількістю самовільних викиднів ($p > 0,05$) та покращенням результатів біохімічного скринінгу першого триместру, що виявились співставними з результатами пацієнток контрольної групи (РАРР-А: ОГ – $1,8 \pm 0,2$ мМО/мл, КГ – $1,9 \pm 0,2$ мМО/мл, $p > 0,05$ та β -ХГЛ: ОГ – $70,4 \pm 6,9$ нг/мл, КГ – $79,7 \pm 7,3$ нг/мл, $p > 0,05$). Відзначено збільшення систоло-діастолічного співвідношення в правій та лівій маткових артеріях (ПМА: ОГ – $3,2 \pm 0,37$ ОД, КГ – $2,2 \pm 0,24$ ОД, $p < 0,05$ та ЛМА: ОГ – $3,4 \pm 0,47$ ОД, КГ – $2,3 \pm 0,23$ ОД, $p < 0,05$), що з великою долею вірогідності може вказувати на порушення інвазії трофобласту в спіральні артерії з можливістю подальшого розвитку прееклампсії та затримки росту плода.

Ключові слова: антенатальна загибель плода, вагітність, прегравідарний комплекс, лікування.

Актуальність. Антенатальна загибель плода (АЗП) є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства. Частота даного ускладнення вагітності, попри удосконалення акушерської допомоги, не має тенденції до зниження і становить в середньому 8,1-8,9 випадків на 1000 вагітних. Особливо негативний соціальний, моральний та фінансовий вплив мають АЗП, що відбулись в другому та третьому триместрах вагітності, максимально несприятливо впливаючи на психічне та фізичне здоров'я подружньої пари [1, 2].

На сьогодні необхідним є виділення ряду факторів, що можуть бути причиною виникнення АЗП. До соціально-економічних факторів відносять фізико-хімічні, екологічні, аліментарні, стиль життя, професійну діяльність, фінансово-матеріальну забезпеченість, а до медичних – генетичні, інфекційно-запальні, імунологічні, психоемоційні, анатомічні, ендокринні та гемостазіологічні [3, 4].

Дослідження останніх років наголошують на ролі психоемоційного стану вагітної в генезі розвитку АЗП, яка особливо проявляється у жінок, які вже зазнавали репродуктивних втрат. На сьогодні стрес, психоемоційна напруга та тривожність розглядаються як одні з провідних пускових механізмів негативного впливу на ембріон та плід [5].

Останнє десятиріччя в Україні відзначилось цілою низкою вкрай стресових подій для Країни та її населення. Пандемія Covid-19 та повномасштабна військова агресія послідовно виступають факторами розвитку екзогенного стресу, негативний вплив на перебіг вагітності і стан ембріона/плода реалізується шляхом активації системи захисту нейроімунної відповіді на рівні рецепторного апарату лімфоцитів, які мають безпосередню чутливість до впливу β -ендорфіну, метанкефаліну та катехоламінів. Таким чином, на фоні перманентного стресу відбувається збільшення викиду глюкокортикоїдів, які пригнічують імунну систему, в той час як негативний вплив катехоламінів реалізується шляхом зниження активності лімфоцитів. Саме дані особливості дії стресових факторів

можуть виступати чинниками переривання вагітності, особливо в першому триместрі та бути причиною АЗП в другому та третьому триместрах вагітності [6, 7].

Беззаперечне місце серед причин переривання вагітності на ранніх термінах, а особливо в другому та третьому триместрах займає екстрагенітальна захворюваність. Наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння, патології нирок, щитоподібної залози та гемостазіологічні порушення збільшують вірогідність АЗП в середньому в 5-7 разів [8].

Згідно однієї з імунологічних теорій переривання вагітності, даний процес реалізується шляхом посиленої активності Т-хелперної ланки зі зниженою функцією супресорів, збільшенням вмісту активованих НК-клітин та ФНП- α на фоні посилення активності В-клітинної ланки. На стадії імплантації формується Th1-тип імунної відповіді, що призводить до зміщення балансу сироваткових факторів у бік цитокінів з переважно прозапальним ефектом. Під час вагітності НК-клітини формують децидуальну оболонку, активно беруть участь у процесах імплантації трофобласта та трансформації спіральних артерій, що є ключовою основою для формування імунного органу – плаценти з гемохоріальним типом будови [3, 7, 8].

Беззаперечним є факт, що склад піхвового біоценозу зазнає змін під час вагітності. За рахунок фізіологічної імуносупресії відбувається активізація умовно-патогенної мікрофлори - грампозитивні, грамнегативні, факультативно-анаеробні мікроорганізми у концентрації 108-1010 КУО/мл, аеробні – 103-104 КУО/мл, концентрація якої збільшується на фоні нормальної кількості лактобацил. Особливістю грамнегативних мікроорганізмів, що виявляються майже у 20% вагітних при її фізіологічному перебігу, є продукція екзо- та ендотоксинів, які мають негативний вплив на клітини крові, призводячи до лізису лейкоцитів та еритроцитів, що може обумовлювати активацію пускових механізмів розвитку АЗП [7, 8].

На особливе місце в генезі АЗП займають

інфекції TORCH-комплексу та парвовірус (ПВ-19). Для перших є характерним хронізація, безсимптомний перебіг, рецидивуючий характер, трансплацентарний тип передачі та фетотоксичний вплив на плід. Герпетична та цитомегаловірусна інфекції Всесвітньою організацією охорони здоров'я віднесені до групи вірусних захворювань, що особливо небезпечні під час вагітності для матері та плода. ПВ-19 має виразний ембріотоксичний та ембріолетальний вплив на вагітність, який проявляється розвитком неімунної водянки плода, що зустрічається у 8% і має вкрай високий ризик летальності. Вплив вірусу реалізується шляхом зменшення еритропоетичних ostrivciv у паренхімі печінки і цитолітичним впливом на ендотелій плацентарної тканини з подальшим апоптозом клітин трофобласту та фетальним міокардитом, що є однією з причин АЗП [9, 10].

Виходячи з вищенаведеного, етіологія та патогенез АЗП, у переважній більшості причин, має поліетіологічний характер, а частота нез'ясованих причин АЗП залишається високою та потребує подальших наукових пошуків щодо розробки заходів профілактики та прогнозування перинатальної патології у вагітних з груп високого ризику.

Ціль: провести аналіз перебігу першого триместру вагітності у жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі на фоні запропонованого прегравідарного комплексу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз перебігу вагітності у 68 повторновагітних у першому триместрі, які звернулись у прегравідарному періоді до відділення антенатального спостереження Центру материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5» з метою планування та подальшого ведення вагітності за період 2021 – 2024 р.р., яких розподілено на дві групи. Основну групу (ОГ) склали 31 вагітна з АЗП в анамнезі, основною причиною попередніх репродуктивних втрат у яких виступав інфекційний фактор, у контрольну групу (КГ) включено 37 вагітних без пізніх репродуктивних втрат в анамнезі.

Основною метою прекоцепційної підготовки пацієнток з АЗП в анамнезі була діагностика та лікування соматичної і гінекологічної патології, зниження інфекційної напруги на організм та психокорегуюча терапія подружньої пари для сприятливого перебігу вагітності і пологів. Також включали модифікацію способу життя, корекцію раціону харчування із додаванням вітамінно-мінеральних комплексів, консультації суміжних спеціалістів з урахуванням анамнестичних даних. Додатково пацієнткам ОГ на прегравідарному етапі призначали імунomodulatory терапію – екстракт Щучки дернистої та трави Війника наземного по 15 крапель 2 рази на добу. За потреби додавалась антибактеріальна терапія системного та місцевого застосування. Перевагу надавали макролідам – азитроміцину 500 мг 2 рази на добу протягом 5 діб та вагінальним таблеткам кліндаміцину 100 мг на добу – 3 доби, а також комбінованому препарату, що містить неоміцину сульфат 35 000 МО; поліміксину В сульфат 35000 МО; ністатин 100 000 МО, преднізолон натрію метасульфобензоат 4,7 мг протягом 6 діб.

Психологічне консультування жінок із АЗП в анамнезі передбачало індивідуальні інтерв'ю з кожним членом подружньої пари, а також групові тренінги з перинатальним психологом сумісно з акушером-гінекологом. Однією з умов проведення тренінгів стало використання не тільки невербальних комунікативних навичок, але і вираження емпатичних фраз та слів підтримки. З метою корекції психоемоційного стану до вітамінно-мінерального комплексу включали препарат з анксиолітичним ефектом – темгіколурилу 500 мг та препарат з антидепресивним ефектом на рослинній основі, що містить екстракт коренів валеріани, листя меліси, листя перцевої м'яти.

Ведення вагітності жінок обох груп на етапі відділення амбулаторного спостереження відбувалось у відповідності до стандарту медичної допомоги «Нормальна вагітність» № 1437 від 09.08.2022 року.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації

та законодавства України і погоджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця (протокол № 159 від 20.06.2022 року). Всі учасники дослідження надали згоду на проведення даного дослідження та поінформовані в повній мірі щодо основної мети, завдань і тривалості основних етапів дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних між групами не мав достовірної відмінності і становив у ОГ $31,4 \pm 2,7$ роки, у КГ $29,7 \pm 2,4$ років, ($p > 0,05$). Достовірно більша кількість вагітних обох груп виявилась старшою 30 років (ОГ – 23 (74,2%), КГ – 22 (59,5%), $p < 0,05$).

Середнє значення інтергенетичного інтервалу склало у ОГ $4,4 \pm 0,3$ роки, у КГ – $3,6 \pm 0,2$ роки ($p > 0,05$). Практично кожна десята вагітна (9,7%) ОГ, зверталась для планування наступної вагітності після випадку АЗП протягом перших 18 місяців. Майже кожна друга вагітна (38,7%) ОГ розпочинала планування вагітності після випадку АЗП протягом 3-5 років. Достовірна більшість вагітних ОГ – 16 (51,6%) наважувались на планування вагітності через 5 років після випадку АЗП ($p < 0,05$). Більшість вагітних КГ планували наступну вагітність в середньому через 2,5-4 роки – 22 (59,5%).

Аналізуючи інформацію про спадковість жінок обстежуваних груп встановлено, що майже у кожній четвертій пацієнтки ОГ, серед родичів першої та другої лінії спорідненості зустрічались випадки вагітності, що не розвивається та мертвонародження (ОГ – 8 (25,8%), КГ – 5 (13,5%), $p < 0,05$).

В структурі екстагенітальної патології серед вагітних ОГ переважали захворювання серцево-судинної системи (ОГ – 19 (61,3%), КГ – 5 (13,5%), $p < 0,05$), сечовидільної системи (ОГ – 13 (41,9%), КГ – 9 (24,3%), $p < 0,05$), патологія щитоподібної залози (ОГ – 11 (35,5%), КГ – 6 (16,2%), $p < 0,05$).

Захворюваність вірусними інфекціями рецидивуючого характеру достовірно переважала серед вагітних ОГ: ГРВІ (ОГ – 21 (67,7%), КГ – 14 (37,8%), $p < 0,05$), вірус Епштейн-Барр (ОГ – 8 (25,8%), КГ – 4 (10,8%), $p < 0,05$), COVID-19 (ОГ – 10 (32,3%), КГ – 5 (13,5%), $p < 0,05$).

Середній вік менархе у жінок досліджуваних груп не мав достовірних відмінностей (ОГ – $13,2 \pm 0,3$ роки, КГ – $12,6 \pm 0,2$ років, $p > 0,05$). У структурі гінекологічної захворюваності серед вагітних ОГ переважали хронічні рецидивуючі вагініти (ОГ – 10 (32,3%), КГ – 3 (8,1%), $p < 0,05$), фонові та передракові захворювання шийки матки (ОГ – 12 (38,7%), КГ – 4 (10,8%), $p < 0,05$), доброякісні новоутворення тіла матки (ОГ – 9 (29,0%), КГ – 3 (8,7%), $p < 0,05$). Дані стани у переважній більшості випадків є пусковим моментом механізму переривання вагітності, в тому числі й у першому триместрі [7].

Всі вагітні обстежених груп мали вагітності в анамнезі. Всі вагітні ОГ мали в анамнезі АЗП, що і стало критерієм включення до дослідження. Для 19 (61,3%) вагітних ОГ та 10 (27,0%) КГ теперішня вагітність виявилась другою ($p < 0,05$), в той час як серед вагітних КГ домінували жінки з третьою (21 (56,7%), ОГ – 8 (25,8%), $p < 0,05$) та четвертою (9 (24,3%), ОГ – 4 (12,9%), $p < 0,05$) вагітностями.

Середній інтервал настання вагітності від моменту нашого спостереження для пацієнток основної групи становив $7,8 \pm 0,6$ місяців, контрольної групи – $6,6 \pm 0,5$ місяців ($p < 0,05$).

Аналізуючи перебіг першого триместру вагітності, у пацієнток ОГ відзначено більшу в 2,7 рази кількість випадків загрозливого невиношування ($p < 0,05$) з формуванням у 1,8 рази частіше ретрохоріальних гематом ($p > 0,05$) (табл. 1). Проте, в динаміці спостереження у вагітних ОГ виявлено в 1,5 рази меншу кількість випадків самовільних викиднів, ніж у жінок КГ ($p > 0,05$).

Необхідно відмітити, що серед пацієнток ОГ мало місце у 2,7 рази частіше блювання вагітних ($p<0,05$), а також у 2,4 рази інфекцій сечовидільної системи ($p<0,05$) та у 1,9 рази бактеріального вагінозу ($p<0,05$).

Наявність вищезазначених ускладнень першого триместру вагітності стали підставою для стаціонарного лікування 21 (67,7%) вагітної ОГ та 12 (32,4%) жінок КГ ($p<0,05$).

Середній термін проведення І пренатального скринінгу у пацієнток ОГ становив $12,3\pm0,7$ тижнів, у вагітних КГ – $12,5\pm0,9$ тижнів ($p>0,05$).

Аналізуючи показники біохімічного

скринінгу (табл. 2), встановлено відсутність достовірних відмінностей між середніми концентраціями плазменного протеїну А (РАРР-А), пов'язаного з вагітністю (ОГ – $1,8\pm0,2$ мМО/мл, КГ – $1,9\pm0,2$ мМО/мл, $p>0,05$) та β -ХГЛ (ОГ – $70,4\pm6,9$ нг/мл, КГ – $79,7\pm7,3$ нг/мл, $p>0,05$).

Саме зниження концентрацій РАРР-А і β -ХГЛ в І триместрі вагітності може виступати однією з ранніх прогностичних ознак порушення плацентарної та розвитку перинатальної патології в ІІІ триместрі вагітності (плацентарна дисфункція, затримка росту плода, тощо).

Таблиця 1

Структура ускладнень І триместру вагітності в обстежених групах жінок (абс.ч.,%)

Перебіг І триместру	ОГ (n=31)	КГ (n=37)
Блювання вагітних	8 (25,8) *	3 (9,7)
Загрозливе невиношування	9 (29,0) *	4 (10,8)
Ретрохоріальна гематома	6 (19,3)	4 (10,8)
Патологічне прикріплення хоріона	1 (3,2)	2 (5,4)
Самовільні викидні	4 (12,9)	7 (18,9)
Інфекції сечостатевої системи	8 (25,8) *	4 (10,8)
Бактеріальний вагіноз	8 (25,8) *	5 (13,5)
Анемія	5 (16,1)	2 (5,4)
ГРВІ	5 (16,1)	4 (10,8)

Примітка. * - статистично достовірні відмінності ($p<0,05$)

Таблиця 2

Показники І пренатального біохімічного скринінгу в обстежених групах жінок ($M\pm m$)

Показник	ОГ (n=27)	КГ (n=30)
РАРР-А, мМО/мл	$1,8\pm0,2$	$1,9\pm0,2$
β -ХГЛ, нг/мл	$70,4\pm6,9$	$79,7\pm7,3$

Примітка. * – статистично достовірні відмінності ($p<0,05$)

З метою прогнозування можливого ризику розвитку плацентарних порушень та визначення групи ризику щодо виникнення прееклампсії, плацентарної дисфункції та затримки росту плода проведено доплерометричне дослідження швидкостей кровоплину в правій (ПМА) та лівій (ЛМА) маткових артеріях (табл.3).

Достовірної відмінності в середніх значеннях індексу резистентності в ПМА (ОГ – $0,5 \pm 0,04$ ОД, КГ – $0,5 \pm 0,06$ ОД, $p > 0,05$) та ЛМА (ОГ – $0,5 \pm 0,04$ ОД, КГ – $0,4 \pm 0,05$ ОД, $p > 0,05$), а також пульсаційного індексу в ПМА (ОГ – $2,3 \pm 0,26$ ОД, КГ – $2,4 \pm 0,18$ ОД, $p > 0,05$) та ЛМА (ОГ – $2,4 \pm 0,32$ ОД, КГ – $2,2 \pm 0,15$ ОД, $p > 0,05$) не встановлено.

При оцінці результатів систоло-діастолічного співвідношення у вагітних ОГ відзначено збільшення даного показника в середньому в 1,5 рази в ПМА (ОГ – $3,2 \pm 0,37$ ОД, КГ – $2,2 \pm 0,24$ ОД, $p < 0,05$) та ЛМА (ОГ – $3,4 \pm 0,47$ ОД, КГ – $2,3 \pm 0,23$ ОД, $p < 0,05$), що свідчить про підвищення судинного опору за рахунок діастолічної інцизури та вказує на порушення інвазії трофобласту в спіральні артерії з можливістю подальшого розвитку прееклампсії та затримки росту плода.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг першого триместру вагітності у жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі частіше в 2,7 рази ускладнювався загрозливим невиношуванням, в 1,8 рази формуванням ретрохоріальних гематом, у 2,7 рази блюванням вагітних, у 2,4 рази інфекціями сечовивідних шляхів та у 1,9 рази бактеріальним вагінозом ($p < 0,05$).
2. Проведене ультразвукове дослідження у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі виявило збільшення систоло-діастолічного співвідношення в правій та лівій маткових артеріях ($p < 0,05$), що свідчить про порушення інвазії трофобласту в спіральні артерії з можливістю подальшого розвитку прееклампсії та затримки росту плода.

3. Ефективність та безпечність запропонованого комплексу прегравідарної підготовки для жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі підтверджено результатами біохімічного скринінгу першого триместру, які виявились співставними з результатами пацієнток контрольної групи (PAPP-A: ОГ – $1,8 \pm 0,2$ мМО/мл, КГ – $1,9 \pm 0,2$ мМО/мл, $p > 0,05$ та β -ХГЛ: ОГ – $70,4 \pm 6,9$ нг/мл, КГ – $79,7 \pm 7,3$ нг/мл, $p > 0,05$), а також зменшенням у 1,5 рази кількості випадків самовільних викиднів.

Перспективи подальших досліджень. З нашої точки зору перспективним є продовження спостереження за респондентками з антенатальною загибеллю плода в анамнезі в другому та третьому триместрах вагітності, а також проведення порівняльного аналізу отриманих результатів з даними вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі, які не отримували запропонований комплекс прегравідарної підготовки.

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. Beniuk V, Ginzburg V, Chebotaryova A, Hychka N, Kovaliuk T, Beniuk S, Oleshko V. [Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death]. Pol Med J, 2021. XLIX (293), 391–393. PMID: 34800020.
2. Tokoro S, Koshida S, Tsuji S, Katsura D, Ono T, Murakami T, Takahashi K. [Insufficient antenatal identification of fetal growth restriction leading to intrauterine fetal death: a regional population-based study in Japan]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2023, 36 (1), 2167075. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2167075>

3. Wang X, Lin Y, Liu Z, Huang X, Chen R, Huang H. [Analysis of the causes and influencing factors of fetal loss in advanced maternal age: a nested case-control study]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2021, 21, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04027-6>
4. Alduayji MM, Selim M. [Risk factors of gestational diabetes mellitus among women attending an antenatal care clinic in prince sultan military medical city (PSMMC), Riyadh, kingdom of Saudi Arabia: A case-control study]. *Cureus*, 2023, 15 (8). <https://doi.org/10.7759/cureus.44200>
5. Glover V. [Prenatal mental health and the effects of stress on the foetus and the child. Should psychiatrists look beyond mental disorders?] *World Psychiatry*, 2020, 19(3), 331-2. <https://doi.org/10.1002/wps.2077>
6. Hessami K, Homayoon N, Hashemi A, Vafaei H, Kasraeian M, Asadi N. [COVID-19 and maternal, fetal and neonatal mortality: a systematic review]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2020, 35(15), 2936–2941. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1806817>
7. Jawor P, Mee JF, Stefaniak T. [Role of infection and immunity in bovine perinatal mortality: Part 2. fetomaternal response to infection and novel diagnostic perspectives]. *Animals*, 2021, 11(7), 2102. <https://doi.org/10.3390/ani11072102>
8. Hychka NM, Shumeiko MV, Lytvyn BS. [The influence of infections and immune disorders on the development of intra-uterine pathology in women with antenatal fetal death in the anamnesis]. *Reproductive health of women*, 2024, (8), 54-60. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320086>
9. Al Beloushi M, Saleh H, Ahmed B, Konje JC. [Congenital and Perinatal Viral Infections: Consequences for the Mother and Fetus]. *Viruses*, 2024, 16 (11), 1698. <https://doi.org/10.3390/v16111698>
10. Megli CJ, Coyne CB. [Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence]. *Nature Reviews Microbiology*, 2022, 20 (2), 67-82. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00610-y>

ANALYSIS OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY COURSE IN WOMEN WITH A HISTORY OF AN ANTENATAL FETAL DEATH AGAINST THE BACKGROUND OF THE PROPOSED PREGRAVIDAL COMPLEX

¹Beniuk V.O., ²Hychka N.M., ¹Dyndar O.A., ¹Kovaliuk T.V., ¹Chebotarova A.S.,
¹Muliarenko T.K., ¹Oleshko V.F.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Center of the Maternity and Childhood of the CNE "Kyiv City Clinical Hospital No. 5", Kyiv, Ukraine

Aim: to analyze the course of the first trimester of pregnancy in women with a history of antenatal fetal death against the background of the proposed preconceptional complex.

Materials and methods. An analysis of 68 repeat pregnancies who were divided on the main and on the control group in the first trimester was conducted. The main group (MG) consisted of 31 pregnant women with a history of late-term pregnancy loss, in whom the main cause of previous reproductive losses was an infectious factor, and the control group (CG) included 37 pregnant women without a history of late-term reproductive losses.

At the preconceptional stage, the MG group women obtained the complex which included psychological counseling in combination with immunomodulatory and antibacterial (if necessary) therapy and vaginal sanitation. In order to correct the psycho-emotional state, the vitamin-mineral complex included a drug with anxiolytic effect – temgikoluril 500 mg and a drug with an antidepressant effect on a plant basis, which included an extract of valerian roots, lemon balm leaves, and peppermint leaves.

Results. Analyzing the course of the first trimester of pregnancy among the MG pregnant women, a significant majority of threatened miscarriage cases were noted – 9 (29.0%) (CG – 4 (10.8%), $p < 0.05$) against the background of a significantly higher number of retrochorial hematomas – 6 (19.3%) (CG – 4 (10.8%), $p > 0.05$) detection. In the dynamics of observation, 4 (12.9%) cases of spontaneous miscarriages were found among women in the MG and 7 (18.9%) cases of spontaneous miscarriages among women in the CG, $p > 0.05$). When evaluating the results of the systolic-diastolic ratio in MG pregnant women, an increase in the indicator by an average of 1.5 times was noted in RUA (MG – 3.2 ± 0.37 U, CG – 2.2 ± 0.24 U, $p < 0.05$) and LUA (MG – 3.4 ± 0.47 U, CG – 2.3 ± 0.23 U, $p < 0.05$), which indicated an increase in vascular resistance due to diastolic incisura and indicated impaired trophoblast invasion into the spiral arteries with the possibility of further development of preeclampsia and fetal growth retardation.

Conclusion. The results of the study demonstrate the effectiveness of the proposed preconceptional preparation for patients with a history of antenatal fetal death, which was implemented in a smaller number of spontaneous abortions (MG – 4 (12.9%), CG – 7 (18.9%), $p > 0.05$) and the results of the first trimester biochemical screening, which were comparable to the results of patients in the control group (PAPP-A: MG – 1.8 ± 0.2 mIU/ml, CG – 1.9 ± 0.2 mIU/ml, $p > 0.05$ and β -hCG: MG – 70.4 ± 6.9 ng/ml, CG – 79.7 ± 7.3 ng / ml, $p > 0.05$). During ultrasound examination in patients with a history of antenatal fetal death, an increase in the systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries was noted (RUA: MG – 3.2 ± 0.37 U, CG – 2.2 ± 0.24 U, $p < 0.05$ and LUA: MG – 3.4 ± 0.47 U, CG – 2.3 ± 0.23 U, $p < 0.05$), which with a high degree of probability may indicate impaired trophoblast invasion into the spiral arteries with the possibility of further development of preeclampsia and fetal growth retardation.

Key words: antenatal fetal death, pregnancy, pregravidal complex, treatment.

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-8 І ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ- β 2 У РОЗВИТКУ ДИФУЗНОГО ЛАМЕЛЯРНОГО КЕРАТИТУ ПІСЛЯ ЕКСИМЕРЛАЗЕРНОЇ КОРЕКЦІЇ МІОПІЇ МЕТОДАМИ LASIK І Femto-LASIK

Могілевський С.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

Лисенко Н.Р. <https://orcid.org/0009-0004-1423-338X>

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

sergey.mogilevskyy@gmail.com

Актуальність. Після ексимерлазерної корекції зору (ЕЛК) за даними літератури у 4,3% - 37,5% випадків може розвинути дифузний ламелярний кератит (ДЛК), що модулюється співвідношенням прозапальні інтерлейкіни/ фактори росту.

Ціль: встановити прогностичну роль інтерлейкіну 8 (ІЛ-8) і трансформуючого фактору росту β 2 (TGF- β 2) у розвитку ДЛК після ЕЛК міопії методами LASIK і Femto-LASIK.

Матеріали та методи. Проперовано 180 пацієнтів (360 очей) з міопією або міопією з міопічним астигматизмом. Пацієнтам 1-ої групи (182 ока) було виконано ЕЛК методом LASIK, пацієнтам 2-ої групи (178 очей) – методом Femto-LASIK. Всіх пацієнтів обстежували через 1 тиждень, 1 місяць, 1,5 і 2,5 року після проведення ЕЛК. В 1-й групі кількість випадків з ДЛК на всіх термінах спостереження склала 29 (15,9%), у 2-й групі – 37 (20,8%). У контрольну групу було залучено по 10 пацієнтів кожної групи, в яких ДЛК не розвивався на будь який з термінів спостереження. У слізній рідині визначали вміст TGF- β 2 і ІЛ-8 методом імуноферментного аналізу.

Результати. У пацієнтів без ДЛК вміст у слізній рідині TGF- β 2 і ІЛ-8 протягом спостереження суттєво не змінювався. У пацієнтів з ДЛК TGF- β 2 був суттєво збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК; $p < 0,05$) на всіх термінах, що було більш вираженим при застосуванні методики Femto-LASIK, ніж LASIK. Вміст ІЛ-8 у пацієнтів з ДЛК був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК; $p < 0,05$), але тільки на ранніх термінах (через 1 тиждень – у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем; $p < 0,05$). Вміст ІЛ-8 в групах LASIK і Femto-LASIK не відрізнявся. Через 1 тиждень, але не в інші терміни, відмічений сильний кореляційний зв'язок TGF- β 2 і ІЛ-8 ($r = +0,73$; $p = 0,04$). Обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК (для TGF- β 2 $r = +0,84$, для ІЛ-8 $r = +0,60$; $p < 0,001$). Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- β 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%). Площа під ROC-кривою AUC=1,00 (95% ВІ 1,00-1,00), що свідчило про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- β 2 з ДЛК і можливість його використання у якості біомаркера ДЛК на всіх термінах. Cut-Off для ІЛ-8 склав 4,02 пг/мл, прогноз мав задовільні характеристики тільки на ранніх термінах.

Висновок. Таким чином нами вперше на українській популяції було встановлено вирішальне значення накопичення TGF- β 2 для розвитку ДЛК на різні терміни (від 1 тижня до 2,5 років) після ЕЛК методами LASIK і Femto-LASIK.

Ключові слова (MeSH): міопія; ексимерлазерна корекція; дифузний ламелярний кератит; інтерлейкін-8; трансформуючий фактор росту- β 2; біомаркери; прогноз.

Актуальність. Дифузний ламелярний кератит (ДЛК) являє собою одне з неінфекційних ускладнень ексимерлазерної корекції зору (ЕЛК) методом LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis), яке характеризується запальними інфільтраціями під межею рогівкового клаптя [1]. Для нього характерне скупчення дрібних білих інфільтратів, що клінічно проявляється зернистим помутнінням рогівки [2]. Загальний рівень захворюваності на ДЛК становив 4,3% [3]. З впровадженням фемтосекундних лазерів (Femto-LASIK) з низькою або високою частотою енергії частота ДЛК наблизилася до показників LASIK. З іншого боку, за оглядом 2023 року ДЛК після Femto-LASIK траплявся частіше, ніж після LASIK (орієнтовні діапазони 0,4-37,5% проти 0,1-12,1%) [2].

За сучасними уявленнями пусковим сигналом розвитку ДЛК є ушкодження епітелію під час операції і вивільнення прозапальних цитокінів в строму рогівки [4]. Ці медіатори і, особливо інтерлейкін 8 (IL-8), рекрутують клітини крові (в першу чергу нейтрофіли і моноцити) з лімбальних судин, а з іншого боку, активують кератоцити/стромальні фібробласти, що у свою чергу індукує каскад прозапальних хемокінів і призводить до апоптозу або некрозу кератоцитів.

Таким чином, в стромі під клаптем формується «петля підсилення» – прозапальні інтерлейкіни з епітелію викликають апоптоз кератоцитів, підвищують продукцію хемокінів у фібробластах, що посилює інфільтрацію гранулоцитів і макрофагів у зону інтерфейсу [5]. При цьому осередок запалення формується саме у ламелярному інтерфейсі, де мігрують клітин, накопичуються медіатори запалення, а колагенові ламелі прилеглої строми та кератоцити створюють відносний бар'єр [4].

В літературі є дані, що окрім ендогенних цитокінопоередкованих механізмів запалення інтерфейсу, існують екзогенні причини – ендотоксини стерилізаторів, детергенти, олія з мікрокератому, часточки з інструментів, повідон-йод, тальк з рукавичок, маркери, фрагменти тканин та таке інше. Надмірна енергія лазерного імпульсу при використанні методики Femto-LASIK також

може спричиняти некроз кератоцитів та утворення газових мікропухирців, що підсилює запалення [6].

Крім прозапальних цитокінів можлива роль надходження з епітелію факторів росту і, в першу чергу, трансформуючого фактору росту β (TGF- β), що стимулює диференціацію з кератоцитів активованих міофібробластів [7]. Останні утворюють непрозорі білкові компоненти позаклітинного матриксу, які можуть зберігатися протягом місяців або років після пошкодження з розвитком фіброзу. Відновлення прозорості рогівки пов'язане із зниканням TGF- β та апоптозом міофібробластів з відновленням популяції кератоцитів, які реабсорбують порушений позаклітинний матрикс [7]. Таким чином, баланс запалення/фіброзу в стромі рогівки після ЕЛК міопії модулюється співвідношенням прозапальні інтерлейкіни/фактори росту.

Ціль: встановити прогностичну роль інтерлейкіну 8 (IL-8) і трансформуючого фактору росту $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$) у розвитку ДЛК після ЕЛК міопії методами LASIK і Femto-LASIK.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проспективним, когортним та неінтервенційним, по типу «випадок-контроль». Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 року, з подальшими доповненнями), чинних нормативно-правових актів України та з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол №11 від 16.11.2021). Всі пацієнти, які були залучені в дослідження, дали інформовану згоду на участь.

Всі дослідження були проведені на клінічних базах кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Дослідження були проведені по зверненню пацієнтів, оперованих в різних

медичних центрах. Дослідження проводились протягом 2021 – 2024 років.

Під нашим спостереженням було 180 пацієнтів (360 очей) з міопією або міопією з міопічним астигматизмом. Міопія слабого ступеня була на 105 очах (29,2%), середнього – на 169 очах (46,9%) і високого – на 86 очах (23,9%), з яких міопія з астигматизмом до -3,0 дптр на 18 очах (5,0%). Жінок було 83 (46,1%), чоловіків – 97 (53,9%). Вік пацієнтів був від 18 до 45 років.

Пацієнтам 1-ої групи (182 ока) було виконано ЕЛК методом LASIK, пацієнтам 2-ої групи (178 очей) – методом Femto-LASIK. Всіх пацієнтів обстежували через 1 тиждень, 1 місяць, 1,5 і 2,5 року після проведення ЕЛК. В 1-й групі кількість випадків з ДЛК на всіх термінах спостереження склала 29, у 2-й групі – 37. У контрольну групу було залучено по 10 пацієнтів кожної групи, в яких ДЛК не розвивався на будь який з термінів спостереження.

У пацієнтів з ДЛК та контрольної групи через 1 тиждень, 1 місяць, 1,5 і 2,5 року після ЕЛК проводили збирання слізної рідини [8]. Для цього 60 мкл 0,9% фізіологічного розчину закапували в кон'юнктивальний мішечок, після чого отриману рідину збирали скляним капіляром та переносили у пластикову пробірку об'ємом 0,5 мл та заморожували при -70оС до проведення аналізів. Для контролю якості забору сльози перед проведенням аналізів проводили вимірювання вмісту білка (не менше 5 мг/мл).

Концентрацію TGF- β 2 і IL-8 у слізній рідині досліджували методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем “eBioscience” та “Bender Medsystems” (Австрія).

Усім пацієнтам проводили в динаміці візіометрію за допомогою проєктора тестових знаків. Також виконували рефрактометрію та кератометрію на авторефрактометрі. Оцінювали нескориговану гостроту зору вдаль (НКТЗ) та максимально кориговану гостроту зору вдаль (МКТЗ), а також визначали маніфестну рефракцію та рефракцію в умовах циклоплегії. Визначення гостроти зору, рефрактометрію та кератометрію проводили за допомогою автооптометричної

системи AOS-2100 (NIDEK, Японія) із використанням авторефрактометра ARK-1 (NIDEK, Японія). Показники рефракції були визначені без інстиляції циклоплегічних крапель за допомогою автоматичного фороптера Refractor RT-5100 (NIDEK, Японія). Вимірювання внутрішньоочного тиску (BOT) проводилось безконтактно-оптичним методом за допомогою автоматичного тонометра NT-510 («NIDEK», Japan) відповідно до стандартної методики. Кератометрію виконували за допомогою авторефрактометра NIDEK ARK-1 (Японія) з дослідженням кривизни передньої поверхні рогівки в двох основних напрямках: горизонтальному та вертикальному. Біомікроскопія переднього відрізка ока була здійснена за допомогою щілинної лампи SL-120 та SL-130 (Carl Zeiss, Німеччина), що дозволяє отримати високодеталізовані зображення переднього відрізка ока, включаючи рогівку, кришталик, склеру та кон'юнктиву. Ультразвукову пахіметрію та біометрію проводили за допомогою ультразвукового приладу NIDEK US-4000 (Японія), гоніоскопію виконували за допомогою спеціалізованих Goldmann goniolens або гемісферичних лінз для детального огляду кута передньої камери ока. Офтальмоскопію проводили за допомогою щілинної лампи SL-1800 (Японія) та SL-120 і SL-130 (Carl Zeiss, Німеччина). Оптичну когерентну томографію (ОКТ) проводили за допомогою апарату Copernicus REVO (Optopol-technology).

Для статистичної обробки дані описували як медіану та міжквартильний інтервал (Me; Q1–Q3). На кожному часовому етапі (1 тиждень, 1 місяць, 1,5 та 2,5 року) для кожного маркера (TGF- β 2, IL-8) оцінювали відмінності між трьома групами за допомогою Н-критерію Краскела–Уолліса з подальшими пост-хок порівняннями за критерієм Данна з поправкою Бонферроні (двосторонній $\alpha=0,05$). Зв'язок між біомаркерами та/або між маркером і клінічним результатом оцінювали за коефіцієнтом Спірмена з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Інтерпретацію сили зв'язку наводили за клінічними рекомендаціями [9]. Дискримінаційну здатність маркерів

оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC) з непараметричними ДІ та оптимальним порогом за Youden Index з інтерпретацією AUC як імовірності коректного ранжування «випадок > контроль» [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як показали наші попередні дослідження, частота ДЛК протягом спостереження у групах відрізнялася [11]. У 1-й групі через 1 тиждень після ЕЛК кількість випадків з ДЛК склала 9 (4,95%) очей, через 1 місяць – 6 очей (3,30%), через 1,5 роки – 1 (0,55%) око і через 2,5 роки – 13 (7,14%) очей. У 2-й групі через 1 тиждень кількість випадків з ДЛК склала 12 (6,74%) очей, через 1 місяць – 5 очей (2,81%), через 1,5 роки – 6 (3,37%) очей і через 2,5 роки – 14 (7,87%) очей. Всього у 1-й групі зафіксовано 15,9% випадків ДЛК, у 2-й групі – 20,8% ($p=0,235$ за критерієм ксі-квадрат Пірсона).

Вміст у слізній рідині TGF-β2 (пг/мл) за термінами спостереження

у групах пацієнтів (Me; QI – QIII) наведено у таблиці 1. Оскільки у 1-й групі через 1,5 роки ДЛК спостерігався тільки в одного пацієнта, розрахунки по цій точці даних не проводилися.

Результати визначення TGF-β2 у пацієнтів, які були прооперовані різними методами та не мали ДЛК на відповідний термін спостереження не відрізнялися та для порівняльного аналізу були об'єднані в одну групу – контроль.

Вміст TGF-β2 у контрольній групі суттєво не відрізнявся на різних термінах спостереження. У 1-й і 2-й групах на всіх термінах було відмічено збільшення його вмісту у 2,3-3,4 рази ($p<0,05$) у порівнянні з контролем. При цьому максимальний зріст у був притаманний 2-й групі через 1 місяць і 2,5 роки, коли вміст TGF-β2 значуще перевищував такий у 1-й групі (відповідно у 1,4 і 1,2 рази; $p<0,05$).

Таким чином, за умов розвитку ДЛК вміст TGF-β2 у слізній рідині був значуще збільшеним, що спостерігалось як на ранніх, так і на пізніх термінах після ЕЛК і більшою мірою проявлялося у 2-й групі. Розглядаючи TGF-β2 як маркер фіброзу, можна пояснити цим дещо більшу частоту ДЛК у 2-й групі.

Вміст у слізній рідині IL-8 (пг/мл) за термінами спостереження у групах пацієнтів (Me; QI – QIII) наведено у таблиці 2. На відміну від TGF-β2 вміст IL-8 було збільшено лише на ранніх термінах спостереження, коли запальні явища мали максимальне вираження.

Таблиця 1

Вміст у слізній рідині TGF-β2 (пг/мл) за термінами спостереження у групах пацієнтів (Me; QI – QIII)

Термін	Група			p
	Контроль	1-а	2-а	
1 тиждень	1973 (1945-2052)	4610* (4544-5115)	5101* (4807-5321)	<0,001
1 місяць	2071 (1967-2113)	5217* (4545-5264)	7076* ** (6774-7339)	<0,001
1,5 роки	2008 (1948-2103)	–	5143* (4364-5367)	0,003
2,5 роки	1981 (1879-2108)	4964* (4543-5155)	5972* ** (5743-6299)	<0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна (з поправкою Бонферроні):

* – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p<0,05$;

** – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p<0,05$.

Таблиця 2

**Вміст у слізній рідині IL-8 (пг/мл) за термінами спостереження
у групах пацієнтів (Me; QI – QIII)**

Термін	Група			p
	Контроль	1-а	2-а	
1 тиждень	3,02 (2,82-3,09)	9,29* (7,78-9,58)	9,54* (9,00-10,45)	<0,001
1 місяць	3,11 (2,55-3,22)	5,86* (5,27-6,03)	6,55* (6,12-6,99)	0,001
1,5 роки	2,73 (2,67-2,99)	–	3,66* (3,42-4,02)	0,009
2,5 роки	3,02 (2,66-3,44)	3,26 (2,70-3,57)	3,59 (2,98-4,21)	0,205

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна (з поправкою Бонферроні):

* – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$;

** – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$

Максимальний приріст IL-8 був відмічений у обох групах через 1 тиждень (у 3,1-3,2 раза в порівнянні з контролем; $p < 0,05$). Через 1 місяць приріст був менш вираженим (у 1,9-2,1 раза; $p < 0,05$). На пізніх термінах через 1,5 роки у 2-й групі було відмічено збільшення вмісту IL-8 у 1,3 раза у порівнянні з контролем ($p < 0,05$), а через 2,5 роки відповіді IL-8 на розвиток ДЛК в обох групах не реєструвалося – його вміст не відрізнявся від контрольного ($p = 0,205$).

Таким чином, відповідь прозапального маркера IL-8 при розвитку ДЛК спостерігалася тільки на ранніх термінах, на пізніх його зв'язок з розвитком цього ускладнення ЕЛК втрачався.

На рис.1 представлено діаграму вмісту у слізній рідині TGF- β 2 і IL-8 у 1-й (а) і 2-й (б) групах (відношення до контрольної групи, %). Як видно на діаграмі, відносний приріст на ранніх термінах був більше вираженим для IL-8, ніж для TGF- β 2. При цьому суттєвої різниці між 1-ю і 2-ю групами виявлено не було. На пізніх термінах сигнал IL-8 стухав, тоді як TGF- β 2 лишався на високому рівні.

Спільний механізм активації обох факторів на ранніх термінах підтвердив проведений кореляційний аналіз Спірмена. Сильний зв'язок TGF- β 2 і IL-8 через 1 тиждень

становив $r = +0,73$ ($p = 0,04$). На інших термінах корелятивного зв'язку між ними виявлено не було.

Також обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК: TGF- β 2 показав дуже сильний зв'язок $r = +0,84$ ($p < 0,001$), IL-8 – зв'язок середньої сили $r = +0,60$ ($p < 0,001$). При стратифікації за термінами для TGF- β 2 зв'язок зберігався у всіх випадках (r від $+0,76$ до $+0,87$), а для IL-8 втрачався через 2,5 роки ($r = +0,22$; $p = 0,209$). Це підтверджувало прогностичне значення обох маркерів, особливо TGF- β 2 для розвитку ДЛК.

Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index показало такі межі: для TGF- β 2 – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%), для IL-8 – 4,02 пг/мл (чутливість – 100%, специфічність – 63,8%).

ROC-крива характеристик моделі прогнозу ДЛК за вмістом у слізній рідині TGF- β 2 і IL-8 представлена на рис.2. Площа під ROC-кривою для TGF- β 2 AUC=1,00 (95% ВІ 1,00-1,00), що свідчило про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- β 2 з ДЛК. Площа під ROC-кривою для IL-8 AUC=0,853 (95% ВІ 0,58-0,90). Комбінований індекс прогнозу, розрахований за обома показниками, показав, що AUC дорівнювала 1,00, як і для прогнозу по TGF- β 2.

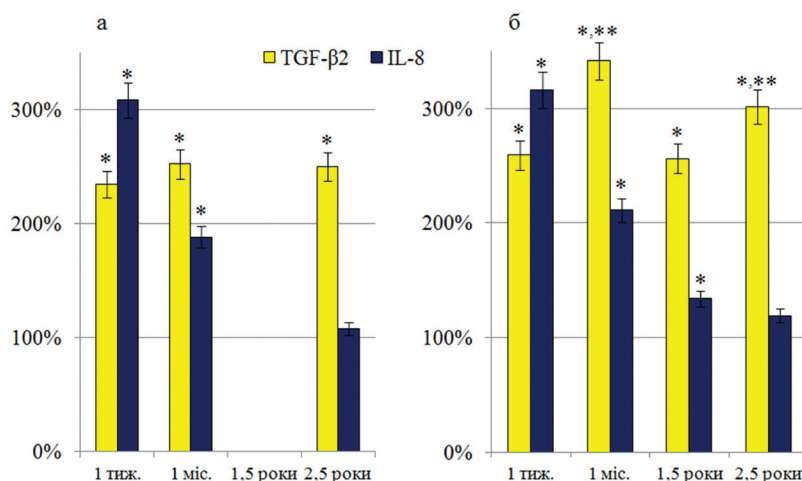


Рис. 1. Діаграма вмісту у слізній рідині TGF- $\beta 2$ і IL-8 у 1-й (а) і 2-й (б) групах (відношення до контрольної групи, %). * – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$; ** – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$.

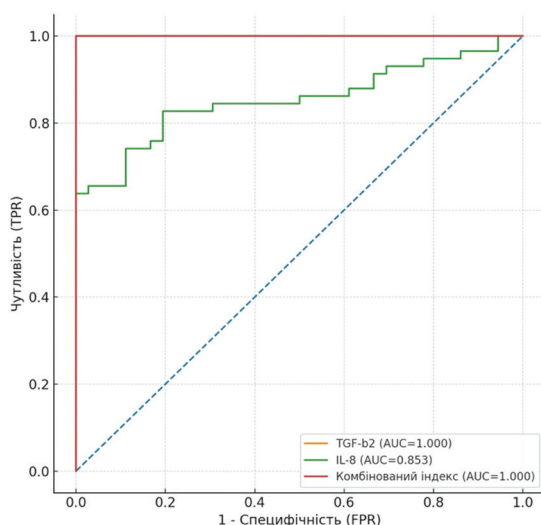


Рис. 2. ROC-крива характеристик моделі прогнозу ДЛК за вмістом у слізній рідині TGF- $\beta 2$ і IL-8. Sensitivity – чутливість отриманої моделі; Specificity – специфічність отриманої моделі; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою)

Ідеальні показники прогнозу ймовірно свідчили про перенавчання/апаратну оцінку на невеликій вибірці, що можна розглядати як обмеження даного дослідження. Для збільшення надійності результатів проведена крос-валідація ($k=5$). Отриманий поріг вмісту TGF- $\beta 2$ мав 100% точність прогнозу ДЛК: менше 3237 пг/мл – низький ризик (0%), більше 3237 пг/мл – високий ризик (100%).

ОБГОВОРЕННЯ

Таким чином, в результаті проведеного нами дослідження, було встановлено вирішальне значення накопичення TGF- $\beta 2$ для розвитку ДЛК на різних термінах після ЕЛК. Ці дані узгоджувалися з теоретичним розумінням ролі цього фактора в розвитку фіброзу рогівки після рефракційної хірургії [7, 12]. Фіброз рогівки пов'язаний з пошкодженням та порушенням

регенерації прилеглої епітеліальної базальної мембрани, яка контролює проходження TGF- β від епітелію в строму, що призводить до розвитку та персистенції міофібробластів [7].

За сучасними уявленнями, ДЛК виникає на ранніх або пізніх стадіях після будь-якої хірургічної процедури в рогівці та найчастіше провокується епітеліально-стромально-кістково-мозковими клітинними взаємодіями, опосередкованими цитокінами та хемокінами [4]. Після виконання ЕЛК, пошкоджений епітелій рогівки дуже швидко починає виділяти прозапальні цитокіни (IL-1 α , IL-1 β , IL-8, TNF- α), які через пошкоджену базальну мембрану проникають у стромальні шари і рекрутують імунні клітини (моноцити, макрофаги, гранулоцити, лімфоцити) у прооперовану область – зону інтерфейсу [13]. Ці клітини через активацію шляху TGF- β активують трансформацію кератоцитів у фібробласти і далі – у міофібробласти, які додатково продукують багато інших хемокінів і цитокінів, що ще більше посилює запалення [4].

Методом мас-спектрометрії було показано збільшення значної кількості прозапальних білків у сльозі після Femto-LASIK [14, 15]. Експресія більшості з цих білків відновилася до доопераційного рівня протягом першого місяця. Не повернулися до вихідного рівня білки, пов'язані з функцією епітеліального бар'єра (мембранні муцини MUC4 та MUC16) [15]. Останнє вказує на можливу тривалу підтримку (персистенцію) пошкодження епітелію і обумовлює розвиток ДЛК на пізніх термінах.

Маркером гострої запальної відповіді є IL-8, який серед всіх інтерлейкінів відповідає за нейтрофільну інфільтрацію у інтерфейс і пов'язане з цим запалення [16]. Вищі рівні IL-8 у сльозі після рефракційної хірургії рогівки були пов'язані з дегенеративним склерозом рогівки [17]. Ці дані узгоджувалися з встановленим нами міцним зв'язком розвитку ДЛК з вмістом IL-8 на ранніх термінах після ЕЛК. Також наші результати по зниженню рівню IL-8 у пізні терміни збігалися з даними щодо відновлення рівнів IL-1 β та IL-8 у сльозі через місяць

спостереження після застосування Femto-LASIK [18].

Таким чином, ранній ДЛК розвивається по типу класичного гострого запалення, що триває до 1 місяця після ЕЛК. Нами доведена прогностична роль TGF- β 2 і IL-8 у цей період як високочутливих біомаркерів ДЛК.

Розвиток пізнього ДЛК спостерігається у 1–3% пацієнтів протягом досить тривалого часу (від місяців до років) після операції [3]. Наше дослідження показало інший механізм розвитку цього ускладнення, який ймовірно не був пов'язаним із сигналом прозапальних інтерлейкінів, але реалізувався через фібротичні механізми, що спричинялися TGF- β 2.

Численні дослідження показали, що у зоні інтерфейсу під епітеліальним клаптом тривалий час залишаються «сплячі» запальні клітини та змінені кератоцити [4, 5, 7, 13]. При додаткових тригерах (вірусна інфекція, у тому числі COVID-19, вакцинація, алергічна реакція, системне автоімунне загострення, тощо) може відбутися повторна активація цитокінового каскаду, що на фоні спровокованого інтерфейсу призведе до розвитку відстроченого поверхневого запалення (delayed-onset interface inflammation) [19–22]. Крім неінфекційного епітеліально-стромального запалення до зміни фенотипу кератоцитів можуть призводити інфекційні чинники, найчастіше гриби *C. albicans* [23].

За умов неінфекційного запалення у ділянці рогівкового клаптя формується зона зниженої іннервації та зміненого метаболізму, що сприяє повільній активації кератоцитів, секреції матричних металопротеїнази (ММР-9), змін у глікозаміногліканах строми, нейтрофільній інфільтрації. Вочевидь, ці явища у будь-який час можуть спровокувати диференціацію кератоцитів у міофібробласті з утворенням непрозорих білків та розвитком ДЛК. Високочутливим маркером цього процесу на пізніх термінах, як показали наші дослідження, може вважатися зростання вмісту TGF- β 2 у слізній рідині вище за 3237 пг/мл.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з міопією та міопічним астигматизмом, після ЕЛК, які не мали ДЛК вміст у слізній рідині TGF- $\beta 2$ протягом спостереження (1 тиждень, 1 місяць, 1,5 і 2,5 роки) суттєво не змінювався. У пацієнтів з ДЛК він був суттєво збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК; $p < 0,05$) на всіх термінах, що було більш вираженим при застосуванні методики Femto-LASIK, ніж LASIK.
2. У пацієнтів після ЕЛК, які не мали ДЛК вміст у слізній рідині IL-8 в різні терміни спостереження також не відрізнявся. У пацієнтів з ДЛК він був збільшеним (у 2,3-3,4 рази у порівнянні з пацієнтами без ДЛК; $p < 0,05$) тільки на ранніх термінах (через 1 тиждень – у 3,1-3,2 рази в порівнянні з контролем; $p < 0,05$). Вміст IL-8 в групах із застосуванням методів LASIK і Femto-LASIK не відрізнявся.
3. Відмічено сильний зв'язок TGF- $\beta 2$ і IL-8 через 1 тиждень ($r = +0,73$; $p = 0,04$). Обидва маркери мали асоціацію з розвитком ДЛК (для TGF- $\beta 2$ $r = +0,84$, для IL-8 $r = +0,60$; $p < 0,001$). При стратифікації за термінами для TGF- $\beta 2$ зв'язок зберігався у всіх випадках (r від $+0,76$ до $+0,87$), а для IL-8 втрачався через 2,5 роки ($r = +0,22$; $p = 0,209$).
4. Розрахунок клінічних порогів Cut-Off розвитку ДЛК за Youden Index встановив межу для TGF- $\beta 2$ – 3237 пг/мл (чутливість і специфічність – 100%). Площа під ROC-кривою AUC=1,00 (95% ВІ 1,00-1,00), що свідчило про дуже сильний зв'язок вмісту TGF- $\beta 2$ з ДЛК і можливість його використання у якості біомаркера ДЛК після ексимерлазерної корекції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Джерела фінансування. Проведення дослідження не отримувало цільового фінансування з боку державних, комерційних або некомерційних організацій.

REFERENCES

1. Sahay P, Bafna RK, Reddy JC, Vajpayee RB, Sharma N. Complications of laser-assisted in situ keratomileusis. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Jul;69(7):1658-1669. doi: 10.4103/ijo.IJO_1872_20.
2. Soltani Shahgoli S, Cheraqpour K, Soleimani M, Atighehchian M, Tabatabaei SA, Sargolzaeimoghaddam M, Sargolzaeimoghaddam M, Djalilian AR. Post-laser refractive surgery keratitis: A concise narrative review. *J Int Med Res.* 2023 Oct;51(10):3000605231206054. doi: 10.1177/03000605231206054.
3. Moshirfar M, Durnford KM, Lewis AL, Miller CM, West DG, Sperry RA, West WB Jr, Shmunis KM, McCabe SE, Hall MN, Ronquillo YC, Hoopes PC. Five-Year Incidence, Management, and Visual Outcomes of Diffuse Lamellar Keratitis after Femtosecond-Assisted LASIK. *J Clin Med.* 2021 Jul 11;10(14):3067. doi: 10.3390/jcm10143067.
4. Wilson SE, de Oliveira RC. Pathophysiology and Treatment of Diffuse Lamellar Keratitis. *J Refract Surg.* 2020;36(2):124-130. doi:10.3928/1081597X-20200114-01.
5. Kamil S, Mohan RR. Corneal stromal wound healing: Major regulators and therapeutic targets. *Ocul Surf.* 2021 Jan;19:290-306. doi: 10.1016/j.jtos.2020.10.006.
6. Leccisotti A, Fields SV. Diffuse lamellar keratitis after LASIK with low-energy femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* 2021 Feb 1;47(2):233-237. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000413.
7. Torricelli AA, Santhanam A, Wu J, Singh V, Wilson SE. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury. *Exp Eye Res.* 2016 Jan;142:110-8. doi: 10.1016/j.exer.2014.09.012.
8. Bachhuber F, Huss A, Senel M, Tumani H. Diagnostic biomarkers in tear fluid: from sampling to preanalytical processing. *Scientific reports.* 2021;11(1):10064. doi: 10.1038/s41598-021-89514-8.
9. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1763-1768. doi:10.1213/ANE.0000000000002864.

10. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013 Spring;4(2):627-35. PMID: 24009950; PMCID: PMC3755824.
11. Lysenko NR. Features of development and progression of DLK after different types of excimer laser myopia correction: long-term observation. *Archive of Ukrainian Ophthalmology*. 2024;12(3):193-198. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.3.2024.387>
12. Wilson SE, Dutra BAL, Wahabi K. Topical Losartan in the Treatment of Stromal Scarring After Refractive Surgery. *J Refract Surg*. 2025 Jun;41(6):e602-e610. doi: 10.3928/1081597X-20250506-05.
13. Leonardi A, Tavolato M, Curnow SJ, Fregona IA, Violato D, Alió JL. Cytokine and chemokine levels in tears and in corneal fibroblast cultures before and after excimer laser treatment. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Feb;35(2):240-7. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.10.030.
14. Mäkinen P, Nättinen J, Aapola U, Pietilä J, Uusitalo H. Comparison of early changes in tear film protein profiles after small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond LASIK (FS-LASIK) surgery. *Clin Proteomics*. 2024 Feb 17;21(1):11. doi: 10.1186/s12014-024-09460-1.
15. Nättinen J, Mäkinen P, Aapola U, Orsila L, Pietilä J, Uusitalo H. Early changes in tear film protein profiles after femtosecond LASIK surgery. *Clin Proteomics*. 2020 Oct 19;17:36. doi: 10.1186/s12014-020-09303-9.
16. Resan M, Cvejic Z, Pancevski I, Thumann G, Kropp M, Guber I, Ristic D, Vojvodic D, Pajic B. Interleukin 12 in the Acute Phase of the Immune Response after Excimer Laser Treatment. *J Clin Med*. 2023 Jul 4;12(13):4472. doi: 10.3390/jcm12134472.
17. Blanco-Vázquez M, Vázquez A, Fernández I, Novo-Diez A, Martínez-Plaza E, García-Vázquez C, González-García MJ, Sobas EM, Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A. Inflammation-related molecules in tears of patients with chronic ocular pain and dry eye disease. *Exp Eye Res*. 2022 Jun;219:109057. doi: 10.1016/j.exer.2022.109057.
18. Tsai T, Alwees M, Rost A, Theile J, Dick HB, Joachim SC, Taneri S. Changes of Subjective Symptoms and Tear Film Biomarkers following Femto-LASIK. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 6;23(14):7512. doi: 10.3390/ijms23147512.
19. Grassmeyer JJ, Goertz JG, Baartman BJ. Diffuse Lamellar Keratitis in a Patient Undergoing Collagen Corneal Cross-Linking 18 Years After Laser In Situ Keratomileusis Surgery. *Cornea*. 2021 Jul 1;40(7):917-920. doi: 10.1097/ICO.0000000000002653.
20. Shetty A, Leal S, Mulpuri L, Tonk R. Late-onset Diffuse Lamellar Keratitis in the Context of Conjunctivitis Related to COVID-19: Case Report. *Journal of Refractive Surgery Case Reports*. 2024;4(1):e11-e14. <https://doi.org/10.3928/jrscr-20240102-01>.
21. Shah SG, Shah GY. Recurrent late onset diffuse lamellar keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):3033-3034. doi: 10.4103/ijo.IJO_1551_20. PMID: 33229694; PMCID: PMC7856958.
22. Fu G, Pan J, Yu H, Yang W, Wu Z. Delayed-onset diffuse lamellar keratitis due to retained SMILE lenticule: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2025 Apr 18;104(16):e42095. doi: 10.1097/MD.00000000000042095.
23. Gao Y, Li C, Bu P, Zhang L, Bouchard CS. Infectious interface keratitis (IIK) following lamellar keratoplasty: A literature review. *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):635-643. doi: 10.1016/j.jtos.2019.08.001.

THE PROGNOSTIC ROLE OF INTERLEUKIN 8 AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta 2$ IN THE DEVELOPMENT OF DIFFUSE LAMELLAR KERATITIS AFTER EXCIMER LASER VISION CORRECTION USING LASIK AND Femto-LASIK METHODS

Mogilevskyy S.Yu., Lysenko N.R.

Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Background. According to the literature, diffuse lamellar keratitis (DLK) develops in 4.3–37.5% of cases following excimer laser correction (ELC), with its pathogenesis modulated by the balance between proinflammatory interleukins and growth factors.

Aim: to establish the prognostic role of interleukin-8 (IL-8) and transforming growth factor- $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$) in the development of DLK after ELC using LASIK and Femto-LASIK methods.

Materials and methods. 180 patients (360 eyes) with myopia or myopia with myopic astigmatism were operated on. Patients in group 1 (182 eyes) underwent LASIK ELC, patients in group 2 (178 eyes) – Femto-LASIK. All patients were examined 1 week, 1 month, 1.5 and 2.5 years after ELC. In group 1, the number of cases with DLC at all observation periods was 29 (15.9%), in group 2 – 37 (20.8%). The control group included 10 patients from each group who did not develop DLC at any of the observation periods. The content of TGF- $\beta 2$ and IL-8 in the tear fluid was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In patients without DLC, the content of TGF- $\beta 2$ and IL-8 in the tear fluid did not change significantly during the observation period. In patients with DLC, TGF- $\beta 2$ was significantly increased (2.3–3.4 times compared to patients without DLC; $p < 0.05$) at all time points, which was more pronounced when using the Femto-LASIK technique than LASIK. The content of IL-8 in patients with DLC was increased (2.3–3.4 times compared to patients without DLC; $p < 0.05$), but only at early times (after 1 week – 3.1–3.2 times compared to control; $p < 0.05$). The content of IL-8 in the LASIK and Femto-LASIK groups did not differ. After 1 week, but not at other times, a strong correlation between TGF- $\beta 2$ and IL-8 was noted ($r = +0.73$; $p = 0.04$). Both markers were associated with the development of DLC (for TGF- $\beta 2$ $r = +0.84$, for IL-8 $r = +0.60$; $p < 0.001$). Calculation of clinical Cut-Off thresholds for DLC development according to the Youden Index established a limit for TGF- $\beta 2$ – 3237 pg/ml (sensitivity and specificity – 100%). The area under the ROC curve AUC=1.00 (95% CI 1.00–1.00), which indicated a very strong relationship between TGF- $\beta 2$ content and DLC and the possibility of its use as a biomarker of DLC at all terms. Cut-Off for IL-8 was 4.02 pg/ml, the prognosis had satisfactory characteristics only at early terms.

Conclusion. Thus, for the first time in the Ukrainian population, we have established the crucial importance of TGF- $\beta 2$ accumulation for the development of DLC at different times (from 1 week to 2.5 years) after ELC by LASIK and Femto-LASIK methods.

Key words: myopia; excimer laser correction; diffuse lamellar keratitis; interleukin-8; transforming growth factor- $\beta 2$; biomarkers; prognosis.

ВМІСТ У КРОВІ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ ЯК ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПРОГРЕСІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

Сердюк А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Дніпровський державний медичний університет МОЗ України,
Дніпро, Україна

Актуальність. Оксиду азоту (NO) належить ключова патофізіологічна роль у розвитку діабетичної ретинопатії (ДР), оскільки він визначає стан ендотеліальної дисфункції і обумовлює численні пошкоджуючі механізми.

Ціль: визначити вміст NO та ендотеліальної NO-синтази (eNOS) при ДР та можливість їх використання у якості діагностичних та прогностичних маркерів її прогресії.

Матеріали та методи. Обстежено 136 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, яких розподілили на групи: 1-а – з непроліферативною (НПДР, 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Проведено обстеження та лікування пацієнтів протягом 2 років. Вміст у крові NO визначали біохімічним методом за кінцевими продуктами його метаболізму (NOx) із застосуванням реактиву Гріса. У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст eNOS. Аналіз результатів проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. У пацієнтів з ДР встановлено збільшення вмісту у крові NOx (у 1,3-1,4 раза; $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою без діабету. Вміст NOx при різних стадіях ДР не відрізнявся ($p > 0,05$). Вміст у крові eNOS за стадіями ДР суттєво і прогресивно знижувався, при НПДР він був менше контрольного рівню у 1,5 раза, при ППДР – у 1,6 раза і при ПДР – у 3,7 раза ($p < 0,001$). Вміст eNOS при НПДР і ППДР статистично значуще не відрізнявся між собою ($p > 0,05$), але був вищим за такий у пацієнтів з ПДР (у 2,3-2,4 раза; $p < 0,05$). Вміст NOx був пов'язаний з систолічним ($r = -0,632$) та діастолічним ($r = -0,506$) тиском, вмістом глікованого гемоглобіну ($r = 0,216$), холестерину і ліпопротеїдів. Вміст eNOS був пов'язаний з глікемією натще ($r = -0,257$), центральними товщиною ($r = -0,401$) та об'ємом сітківки ($r = -0,391$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r = -0,683$), холестерину і ліпопротеїдів. Визначено межевий рівень NOx для ДР при ЦД 2 типу, який становив 4,88 мкмоль/л (чутливість прогнозу – 89,7%, специфічність – 100%). Межевий рівень eNOS для НПДР/ППДР становив менше 300 пг/мл, для ПДР – менше 104,5 пг/мл (точність прогнозу – 90,1%). Ризик прогресування ДР через 2 роки зворотно залежав від вмісту у крові eNOS ($p < 0,001$; ВШ=0,16; 95% ВІ 0,08-0,31).

Висновок. Таким чином встановлено, що збільшення вмісту в крові NOx можна вважати біомаркером ДР при ЦД 2 типу, а вміст у крові eNOS – біомаркером стадій ДР та її прогресування.

Ключові слова (MeSH): цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, прогноз, оксид азоту, NO, ендотеліальна NO-синтаза, eNOS, біомаркери.

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) є одним з основних мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД) та лишається основною причиною втрати зору серед дорослого населення працездатного віку, особливо в регіонах з низьким та середнім рівнем доходу [1]. Згідно з останнім Атласом діабету IDF (2025) 11,1% дорослого населення світу (20-79 років) – 590 мільйонів або кожен дев'ятий, живе з діабетом, причому понад 4 з 10 не знають про наявність цього захворювання [2]. За прогнозами IDF, до 2050 року кожен восьмий дорослий, приблизно 853 мільйони, житиме з діабетом, що на 46% більше.

Фізіологічна роль оксиду азоту (NO) полягає у тонкій регуляції ретинального кровообігу та оксигенації тканин шляхом активації розчинної гуанілатциклази та контролю утилізації мітохондріального кисню шляхом інгібування цитохром-С-оксидази [3]. Розчинна гуанілатциклаза перетворює гуанозинтрифосфат на циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), який є критичним компонентом цього сигнального шляху [4, 5]. Сигнальна трансдукція NO бере участь у низці важливих фізіологічних процесів, включаючи розслаблення гладких м'язів та нейротрансмісію. Також помірні рівні NO мають протективний ефект на нейроваскулярну одиницю сітківки, пригнічуючи сигналізацію інфламасоми TXNIP/NLRP3 та утворення прозапальних чинників [6].

NO переважно генерується NO-синтазами (NOS; EC 1.14.13.39) з L-аргініну, азаумовгіпоксії – через додатковий шлях ферментативного відновлення нітратів [7]. Нейрональна NOS конститутивно експресується в нейронах та регулює синаптичну пластичність, центральну регуляцію артеріального тиску, розслаблення гладких м'язів та вазодилатацію через периферичні нітратергічні нерви [8]. Індуцибельна NOS експресується в багатьох типах клітин у відповідь на ліпополісахарид, цитокіни або інші прозапальні агенти та генерує велику кількість NO, який має цитостатичну дію на клітини-мішені. Ендотеліальна NOS (eNOS) експресується в ендотеліальних клітинах та

підтримує розширення кровоносних судин, контролює артеріальний тиск, має численні вазопротекторні та антиатеросклеротичні ефекти [8]. Всі три ізоформи NOS були ідентифіковані в кровоносних судинах сітківки з найбільшим поширенням eNOS, і мають своє значення при ДР [9].

Порушення утворення NO в судинах сітківки пов'язане з очною патологією, в тому числі, – ДР [10]. При ЦД розвивається ендотеліальна дисфункція, що погіршує очну гемодинаміку, знижуючи біодоступність NO та збільшуючи продукцію активних форм кисню (АФК). Надлишок NO, що утворюється індуцибельною NOS під впливом медіаторів запалення, викликає нейродегенерацію та апоптоз клітин сітківки. З іншого боку, при ЦД під впливом АФК і, як нещодавно з'ясовано, підвищеного споживання L-аргініну аргіназою, виникає дисфункція eNOS, що спричиняє порушення ендотелій-опосередкованих вазодилатаційних реакцій [11].

При ДР нітрооксидативний стрес та гіперглікемія виступають як ключові патогенетичні фактори, що призводять до аномальних структурних змін мікросудин у сітківці [12]. Зниження біодоступності NO та утворення пероксинітриду призводять до нітрації тирозину з інактивацією білків та пошкодженням ДНК [13]. Продукти, що утворюються з NO (триоксид азоту та пероксинітрид) мають сильний руйнівний вплив [14]. Вони реагують з біомолекулами (ліпідами, білками та ДНК), що призводить до загибелі клітин сітківки при ДР. Нітрооксидативний стрес корелює з утворенням кінцевих продуктів глікованих (AGE), що суттєво сприяє розвитку ДР і макулярного набряку [15, 16].

Таким чином, NO належить ключова патофізіологічна роль у розвитку ДР, він визначає стан ендотеліальної дисфункції і обумовлює численні пошкоджуючі механізми. Виходячи з цього логічним є припущення щодо можливості використання вмісту у крові NO та однієї з ключових його синтаз – eNOS, у якості діагностичних та прогностичних критеріїв ДР.

Ціль: визначити вміст оксиду азоту та ендотеліальної NO-синтази при діабетичній ретинопатії та можливість їх використання у якості діагностичних та прогностичних маркерів її прогресії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь. За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим.

Було обстежено 136 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока. Пацієнтів згідно до стадії ДР було розподілено на групи: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у 1-й групі 65 (59-72) років, у 2-й – 64,5 (59-71) років і у 3-й групі – 66 (61,75-71,25) років; різниця за критерієм Крускала-Уолліса не значуща ($p=0,245$).

Протягом 2 років спостереження пацієнтам було проведено лікування різними методами. Консервативне лікування призначалося пацієнтам 1-ї групи та включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідністю фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у 2-й та 3-й групі пацієнтів і включало панретинальну (ПРЛК) та при необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF терапія призначалася переважно у пацієнтів 2-ї та 3-ї

групах та включала інтравітреальне введення препаратів 1 раз на місяць. Курс лікування складав 5 ін'єкцій. Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів 3-ї групи, яке включало трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю C3F8 або силіконовою олією 5700 мПа, в залежності від стадії процесу. Комбіноване лікування призначалося переважно у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Відсутність прогресії ДР визначали при стабільності офтальмологічних показників, повільну прогресію визначали при погіршенні деяких показників, натомість швидку прогресію – при встановленні наступної стадії ДР та/або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР).

Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP – 3100 та цифровому фороптері HDR 7000 Huvitz, статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефератометрі HRK-7000 Huvitz, тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000, кератопахиметрія на приладі Oculus Pentacam AXL; біомікроскопія на щілинній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія (ОКТ) на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; при необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF, за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм³).

Вміст у крові оксиду азоту визначали

біохімічним методом за кінцевими продуктами його метаболізму (NOx) – нітритами (NO₂-) і нітратами (NO₃-) із застосуванням реактиву Гріса [17]. У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст eNOS (BCM Diagnostics, США).

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [18]. Закон розподілу змінних відрізнявся від нормального, тому для представлення даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). При статистичному аналізі порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05 [19].

Для визначення межових порогів вмісту вч-СРП для стадії ДР використані методи багатокласової класифікації [20]. Кореляційний аналіз проведено з визначенням коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Для аналізу зв'язку з ризиком прогресії ДР використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [18]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve) [21]. Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня

впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вміст NOx (табл. 1) у сироватці крові пацієнтів з діабетом і ДР дещо зростав у порівнянні з контрольною групою без діабету (у 1,3-1,4 раза; $p<0,001$). Натомість за групами різниці виявлено не було ($p>0,05$). Вміст eNOS при ДР, навпаки, суттєво і прогресивно знижувався (див. табл. 1). Так, в 1-й групі (НПДР) він був менше контрольного рівню у 1,5 раза, у 2-й (ППДР) – у 1,6 раза і у 3-й (ПДР) – у 3,7 раза ($p<0,001$ для всіх порівнянь). При цьому вміст eNOS у пацієнтів з НПДР і ППДР статистично значуще не відрізнявся між собою ($p>0,05$), але був вищим за такий у пацієнтів з ПДР (у 2,3-2,4 раза; $p<0,05$). Таким чином прогресія ДР зазнавала два падіння – перше при розвитку НПДР/ППДР і друге супроводжувало подальшу прогресію ретинопатії до стадії ПДР.

Цю тенденцію наочно відображав рисунок 1. Відмічено зростання медіан та міжквартильних інтервалів вмісту NOx при ЦД 2 типу та ДР, а також двоступеневе зменшення вмісту eNOS.

Отримані результати потребували з'ясування можливості використання вмісту

Таблиця 1

Вміст метаболітів оксиду азоту (NOx) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у сироватці крові пацієнтів за групами (Me; QI – QIII)

Показник	Група пацієнтів				
	Контроль	1-а (НПДР)	2-а (ППДР)	3-я (ПДР)	p
NOx, мкмоль/л	4,34 (3,938-4,557) ^{1,2,3}	5,54 (5,215-5,705) ^{0,2}	5,935 (5,14-6,55) ^{0,1}	5,68 (5,170-6,56) ⁰	<0,001
eNOS, пг/мл	354 (322,5-374) ^{1,2,3}	231,5 (183,5-272,5) ^{0,3}	222 (149-263) ^{0,3}	94,5 (71-146) ^{0,1,2}	<0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна:

0 – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p<0,05$;

1 – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p<0,05$;

2 – відмінність від 2-ї групи статистично значуща, $p<0,05$;

3 – відмінність від 3-ї групи статистично значуща, $p<0,05$.

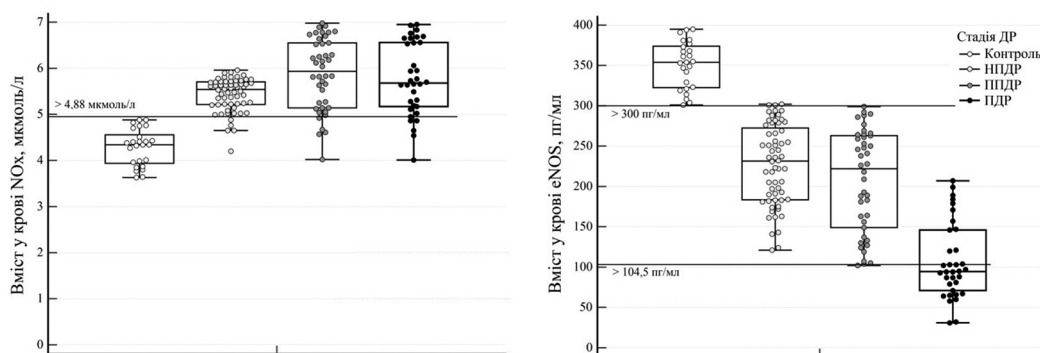


Рис. 1. Діаграма вмісту метаболітів оксиду азоту (NOx) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у групах. Тоновані кружечки – вміст речовин у пацієнтів різних груп; горизонтальні рисочки у прямокутниках – медіани (Me); у прямокутниках – значення I і III квантилів (QI – QIII), вертикальні планки з рисками – мінімальні та максимальні значення; всі міжгрупові різниці статистично значущі при $p < 0,05$; наведені межові значення вмісту речовин при різних стадіях ДР.

NOx і eNOS як діагностичних біомаркерів ДР. Для розрахунку оптимальних порогів класифікації був застосований метод One-vs-All [20]. Для вмісту NOx було виділено 2 класи відповідно до груп дослідження (див. рис. 1). Оптимальний поріг для кожного класу обирали за Youden Index: для 1-го класу (контроль) він склав 0 мкмоль/л, для 2-го (НПДР/ППДР/ПДР) – 4,88 мкмоль/л. На рисунку 2 наведено криву операційних характеристик прогнозу ДР за вмістом NO. Площа під ROC-кривою $AUC = 0,97$ (95% BI 0,82-0,98), що свідчило про сильний зв'язок вмісту NO з ДР при ЦД 2 типу. Чутливість прогнозу становила 89,7% (95% BI 83,3-94,3%), специфічність – 100% (95% BI 86,3-100%).

Для вмісту eNOS було обрано 3 оптимальні пороги: для 1-го класу (контроль) він склав 0 пг/мл, для 2-го (НПДР/ППДР) – 300 пг/мл і для 3-го (ПДР) – 104,5 пг/мл. У таблиці 2 наведені прогностичні характеристики цього розподілу. Для вмісту eNOS значення чутливості коливалися від 67,7% до 100%, специфічності – від 81,4% до 98,4%. Загальна точність прогнозу становила 90,1% (95% BI 84,4-94,2%).

Наведені розрахунки дозволили визначити межові рівні NOx для діагностики діабету: значення більші 4,88 мкмоль/л відрізняли пацієнтів з ДР і ЦД 2 типу від осіб, що діабету не мали (чутливість – 89,7%, специфічність – 100%).

Вміст eNOS у діапазоні більше 104,5 пг/мл і менше 300 пг/мл був притаманним

пацієнтам з НПДР і ППДР (чутливість – 95,1%, специфічність – 81,4%), вміст eNOS менше 104,5 пг/мл – пацієнтам з ПДР (чутливість – 67,7%, специфічність – 98,4%). Таким чином, статистично було підтверджено два порога падіння eNOS, які відповідали прогресії ДР спочатку до НПДР/ППДР (менше 300 пг/мл), а потім – прогресії ДР до ПДР (менше 104,5 пг/мл).

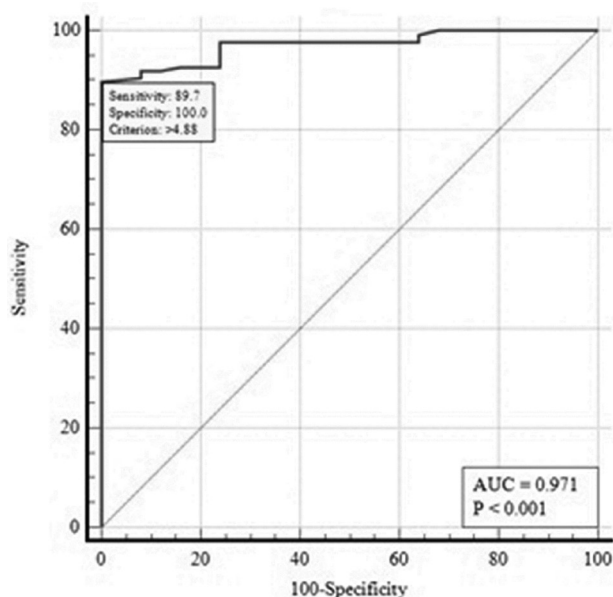


Рис. 2. ROC-крива прогностичних характеристик моделі прогнозу ДР при ЦД 2 типу за вмістом у крові NOx. Sensitivity – чутливість отриманої моделі; Specificity – специфічність отриманої моделі; Criterion – розрахований критерій Y моделі; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); P – критерій статистичної значущості.

Таблиця 2

Розподіл кількості випадків по групах в залежності від вмісту ендотеліальної NO-синтази (eNOS) та аналітичні характеристики прогнозу

	Вміст eNOS, пг/мл		
	< 104,5	104,5-300	> 300
Група: Контроль, n=25	25	0	0
1-а (НПДР), n=60	3	97	2
2-а (ППДР), n=42			
3-я (ПДР), n=34	0	11	23
Прогностичні характеристики: Чутливість, %	100%	95,1%	67,7%
Специфічність, %	97,8%	81,4%	98,4%
Точність, %	98,9%	88,2%	83,0%

Кореляційний аналіз показав чисельні взаємозв'язки вмісту NOx і eNOS з клінічними, лабораторними та офтальмологічними показниками (рис. 3). Детальну характеристику цих показників у пацієнтів, що приймали участь у даному дослідженні, було опубліковано нами раніше [22, 23].

Вміст NOx був пов'язаний з систолічним ($r=-0,632$; $p<0,0001$) та діастолічним ($r=-0,506$; $p<0,0001$) тиском, вмістом глікованого гемоглобіну ($r=0,216$; $p=0,012$), загального холестерину ($r=0,203$; $p=0,018$), ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ; $r=0,169$; $p=0,049$) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ; $r=0,178$; $p=0,038$), а також тригліцеридів ($r=0,185$; $p=0,031$). Максимальні значення були характерні для рівню систолічного та діастолічного тиску.

Вміст eNOS був пов'язаний з глікемією натще ($r=-0,257$; $p=0,0025$), центральними товщиною (ЦТС; $r=-0,401$; $p<0,0001$) та об'ємом сітківки (ЦОС; $r=-0,391$; $p<0,0001$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r=-0,683$; $p<0,0001$), загального холестерину ($r=-0,293$; $p=0,0005$), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ; $r=-0,25$; $p=0,0033$), низької (ЛПНЩ; $r=-0,235$; $p=0,006$) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ; $r=-0,342$; $p<0,0001$), а також тригліцеридів

($r=-0,279$; $p=0,001$). Максимальні значення були характерні для вмісту у крові глікованого гемоглобіну, ЦТС і ЦОС.

Натомість кореляційного зв'язку між NOx та eNOS виявлено не було ($r=-0,153$; $p=0,075$). Порівняння зв'язків NOx та eNOS показало певні відмінності. По-перше, вміст NOx, на відміну від eNOS, був зворотне пов'язаний з артеріальним тиском та мав переважно слабкі прямі зв'язки з вмістом глікованого гемоглобіну, холестерину та його фракцій. Вміст eNOS мав більшу силу зворотних зв'язків зі всіма показниками вуглеводного та ліпідного обміну, а крім того, ще з показниками очних порушень (ЦТС і ЦОС). Таким чином, можна було припустити, що вміст NOx мав більшу взаємозалежність з рівнем артеріального тиску, тоді як вміст eNOS – з показниками тяжкості діабету та ДР. Отже, збільшення вмісту NOx, яке ми спостерігали у наших дослідженнях, можна було розглядати як реакцію судин на підвищення артеріального тиску, тоді як зменшення вмісту eNOS – було пов'язане з метаболічними порушеннями та прогресією ДР.

На наступному етапі дослідження була поставлена задача з'ясування зв'язку

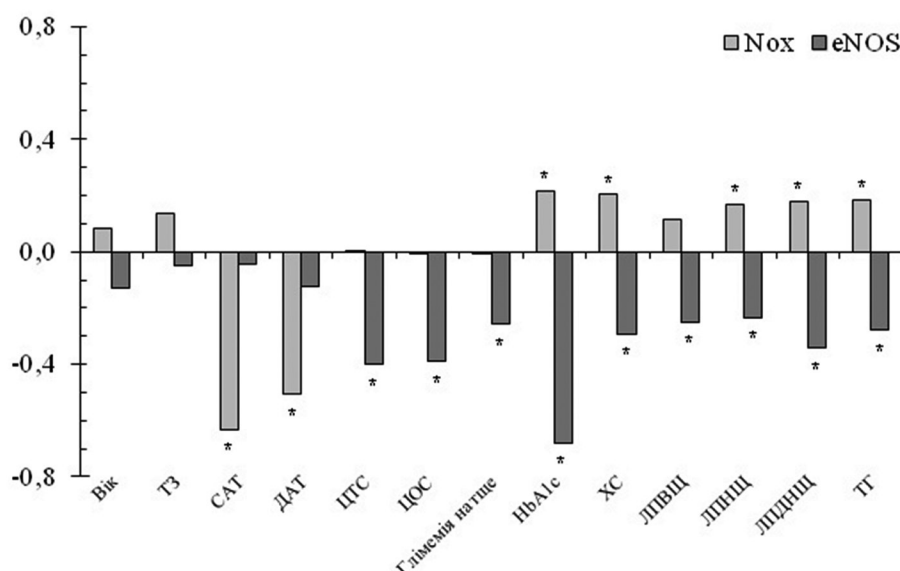


Рис. 3. Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена вмісту у сироватці крові NOx та eNOS з віком (Вік), тривалістю захворювання на діабет (ТЗ), систолічним (САТ) та діастолічним тиском (ДАТ), центральними товщиною (ЦТС) та об'ємом сітківки (ЦОС), глікемією натще, вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ); * – $p < 0,05$

показників з прогресією ДР протягом 2 років спостереження. У нашому попередньому дослідженні на великій когорті пацієнтів (358 очей) було показано, що швидка прогресія через 2 роки спостереження була відмічена у 41,6%, у решти пацієнтів було відмічено повільне прогресування або його відсутність [24]. Для вирішення цієї задачі було використано метод побудови моделей логістичної регресії [18]. Результуюча змінна $Y=0$ для пацієнтів, у яких через 2 роки було досягнуто відсутність прогресування або повільне прогресування ДР (57 пацієнтів), змінна $Y=1$ для пацієнтів, в яких спостерігалось швидке прогресування захворювання (79 пацієнтів). В таблиці 3 наведено результати однофакторного аналізу.

Для вмісту у крові NOx зв'язку з швидким прогресуванням ДР виявлено не було ($p=0,061$). Натомість для вмісту eNOS такий зв'язок був встановлений: ризик прогресування ДР збільшувався у 6,25 рази на кожні 100 пг/мл зменшення вмісту в крові eNOS ($p < 0,001$; ВШ=0,16; 95% ВІ 0,08-0,31).

На рисунку 4 наведено криву операційних характеристик прогресії ДР через 2 роки спостереження за вмістом eNOS. Площа під

кривою операційних характеристик прогнозу $AUC=0,79$ (95% ВІ 0,68-0,88), що свідчило про сильний зв'язок вмісту eNOS з прогресією ДР. Чутливість моделі становила 51,9% (95% ВІ 41,5%-63,7%), специфічність – 96,5% (95% ВІ 84,2%-98,7%).

Таким чином встановлено, що вміст у крові NOx вище 4,88 пг/мл можна вважати маркером ДР при ЦД 2 типу (чутливість прогнозу – 89,7%, специфічність – 100%). Вміст у крові eNOS можна вважати біомаркером ДР (точність прогнозу 90,1%) та її прогресування (чутливість моделі – 51,9%, специфічність – 96,5%). Були розроблені межові діапазони її вмісту у крові для НПДР/ППДР (менше 300 пг/мл) і ПДР (менше 104,5 пг/мл) та встановлений ризик прогресування ДР протягом 2 років спостереження, який збільшувався у 6,25 рази на кожні 100 пг/мл зменшення вмісту у крові eNOS.

ОБГОВОРЕННЯ

У нашому попередньому дослідженні було показано, що з прогресією ДР найбільшою мірою були пов'язані показники вмісту в

Таблиця 3

Аналіз однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії за вмістом оксиду азоту (NOx) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS)

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ)
NOx, на 1 мкмоль/л	$0,52 \pm 0,28$	0,061	1,68 (0,98 – 2,89)	0,59 (0,50 – 0,67)
eNOS, на 100 пг/мл	$-1,83 \pm 0,85$	<0,001	0,16 (0,08 – 0,31)	0,79 (0,71 – 0,85)

Примітки: ВШ — відношення шансів; ВІ — вірогідний інтервал; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою).

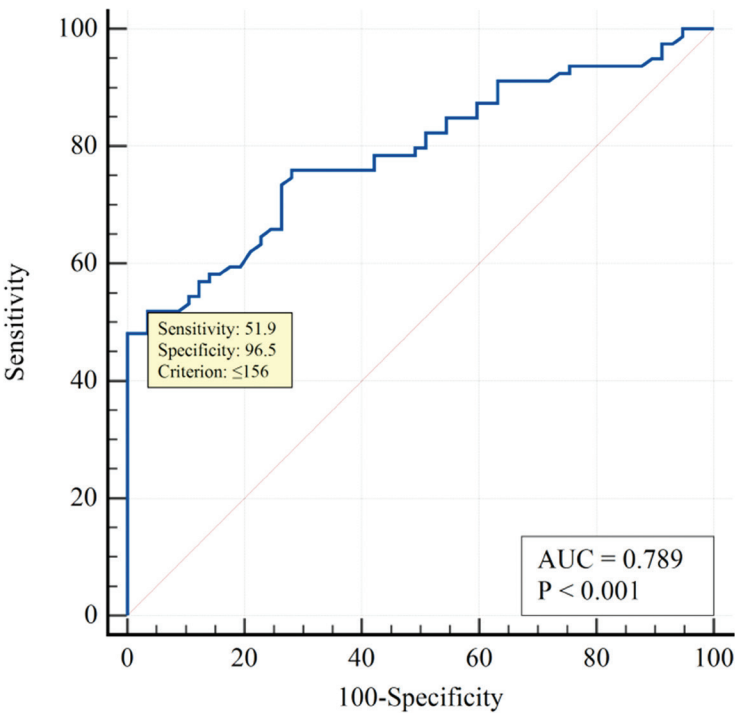


Рис. 4. ROC-крива операційних характеристик моделі прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії за вмістом у крові eNOS. Sensitivity – чутливість отриманої моделі; Specificity – специфічність отриманої моделі; Criterion – розрахований критерій Y моделі; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); P – критерій статистичної значущості

крові глікованого гемоглобіну, ЦТС та ЦОС [25]. Крім того, мали значення вік та вміст у крові ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності. В продовження пошуку значущих біомаркерів розвитку та прогресування ДР, у даній роботі нами досліджений вміст у сироватці крові NOx і eNOS та можливості їх застосування у якості біомаркерів ДР.

Зростання поширеності ЦД та ДР робить скринінг надзвичайно важливим [26]. Він необхідний для раннього виявлення осіб, які мають ознаки порушення зору, діагностики стадій ДР та прогнозу її прогресії. При цьому важлива роль належить біомаркерам – біологічно активним речовинам-індикаторам, які віддзеркалюють розвиток патологічних процесів [27]. Обґрунтованою є думка про те, що цінність біомаркера обумовлена чітким розумінням його патофізіологічного зв'язку з певною клінічною кінцевою точкою [28]. В цьому плані NO виступає як потенційно важливий маркер пошкодження нейроваскулярної одиниці сітківки, оскільки одночасно впливає і на процеси нейродегенерації, і на розвиток судинних аномалій через збільшення кількості АФК [29, 30].

При експериментальному стрептозоточинному діабеті у щурів виявлено значне збільшення рівня NO вже через 7 днів після початку діабету [31]. Однак рівні цГМФ не змінювалися, що свідчило про те, що NO не активував свій сигнальний каскад. Вестерн-блоттинг виявив прогресуюче збільшення нітротирозину у фоторецепторному шарі, шарі гангліозних клітин, внутрішньому ядерному шарі та відростках клітин Мюллера. Також збільшувався рівень окислених білків.

У клінічних дослідженнях ранньої ДР показано, що її прогресія була суттєво пов'язана зі збільшенням рівня NO у крові, що корелювало з порушенням еліпсоїдної смуги внутрішнього сегмента фоторецепторів та змінами пігментного епітелію сітківки за даними спектрально-доменної ОКТ [32]. Маркери, що пов'язані з гіпоксією, деградацією матриксу та патологічним ангиогенезом, в тому числі NO, за даними ROC-аналізу були тісно пов'язані з прогресією ДР при ЦД 2 типу [33].

Ці дані повністю відповідали тим, що було отримано у наших дослідженнях.

Також у дослідженні, за дизайном аналогічним нашому, були показані вищі рівні NO у крові пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР [34]. Крім NO значення мали фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) і високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП). Модель поліноміальної логістичної регресії показала, що NO і TNF- α можуть передбачати наявність ДР у пацієнтів з ЦД 2 типу з урахуванням вч-СРП, HbA1c, загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ, індексу маси тіла та віку. Показано, що рівень NO у сироватці крові 45,96 мкмоль/л може свідчити про наявність ретинопатії (чутливість 96,1% та специфічність 86%).

У пацієнтів з різними стадіями ДР, її тяжкість мала позитивний кореляційний зв'язок з вмістом у крові NO, а також каспази-3 і малонового діальдегіду [35]. Збільшення тяжкості ДР було пов'язане зі збільшенням рівнів NO, продуктів окислення ліпідів і HbA1c ($p < 0,001$) [36]. Була виявлена позитивна кореляція вмісту NO з ЦТС, ЦОС та гостротою зору.

Таким чином, чисельні літературні дані підтверджували зростання вмісту NO при ЦД 2 типу та ДР. Натомість у наших дослідженнях не було встановлено його зв'язку зі стадіями ДР та її прогресуванням. Такий зв'язок був встановлений нами для вмісту у крові eNOS. Доведено, що саме eNOS, яка переважно розташована в ендотеліальних клітинах сітківки, є ключовою для опосередкування вазодилатації та регуляції кровотоку [3]. Патофізіологічне значення зниження вмісту eNOS при ДР показано у останньому систематичному огляді [37]. У даному дослідженні нами виявлена принципова можливість використання вмісту eNOS як біомаркера ДР, який добре співвідноситься з її розвитком, стадіями та прогресуванням.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР встановлено збільшення вмісту у крові NOx (у 1,3-1,4 раза; $p < 0,001$) порівняно з контрольною

- групою без діабету. Вміст NOx при різних стадіях ДР не відрізнявся ($p > 0,05$).
- Вміст у крові eNOS у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР суттєво і прогресивно знижувався і при НПДР він був менше контрольного рівню у 1,5 раза, при ППДР – у 1,6 раза і при ПДР – у 3,7 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Вміст eNOS при НПДР і ППДР статистично значуще не відрізнявся між собою ($p > 0,05$), але був вищим за такий у пацієнтів з ПДР (у 2,3-2,4 раза; $p < 0,05$).
 - Визначено межовий рівень NOx для ДР при ЦД 2 типу, який становив 4,88 мкмоль/л (чутливість прогнозу – 89,7%, специфічність – 100%). Межовий рівень eNOS для НПДР/ППДР становив менше 300 пг/мл, для ППДР/ПДР – менше 104,5 пг/мл (точність прогнозу – 92,5%).
 - Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався при зменшенні вмісту у крові eNOS ($p < 0,001$; ВІШ=0,16; 95% ВІ 0,08-0,31).
- Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів
- Джерела фінансування.** Проведення дослідження не отримувало цільового фінансування з боку державних, комерційних або некомерційних організацій.
- ## REFERENCES
- Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
 - International Diabetes Federation International Diabetes Federation. — Facts & Figures. Idf.org. [(accessed on 27 July 2025)]. Available online: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
 - Gericke A, Buonfiglio F. Physiological and Pathophysiological Relevance of Nitric Oxide Synthases (NOS) in Retinal Blood Vessels. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024 May 16;29(5):190. doi: 10.31083/j.fbl2905190.
 - Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*. 1999 May 5;1411(2-3):334-50. doi: 10.1016/s0005-2728(99)00024-9.
 - Sarti P, Giuffré A, Forte E, Mastronicola D, Barone MC, Brunori M. Nitric oxide and cytochrome c oxidase: mechanisms of inhibition and NO degradation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Jul 21;274(1):183-7. doi: 10.1006/bbrc.2000.3117.
 - Yang L, Yao Y, Zheng W, Zheng X, Xie M, Huang L. Nitric oxide mediates negative feedback on the TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway to prevent retinal neurovascular unit dysfunction in early diabetic retinopathy. *Free Radic Biol Med*. 2025 Jun;233:279-291. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.050.
 - Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Feb;7(2):156-67. doi: 10.1038/nrd2466.
 - Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
 - Gericke A, Goloborodko E, Sniatecki JJ, Steege A, Wojnowski L, Pfeiffer N. Contribution of nitric oxide synthase isoforms to cholinergic vasodilation in murine retinal arterioles. *Exp Eye Res*. 2013 Apr;109:60-6. doi: 10.1016/j.exer.2013.01.012.
 - Toda N, Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2007 May;26(3):205-38. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.01.004.
 - Hein TW, Omae T, Xu W, Yoshida A, Kuo L. Role of Arginase in Selective Impairment of Endothelium-Dependent Nitric Oxide Synthase-Mediated Dilation of Retinal Arterioles during Early Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 May 11;61(5):36. doi: 10.1167/iovs.61.5.36.
 - Opatrilova R, Kubatka P, Caprnda M, Büsselberg D, Krasnik V, Vesely P, Saxena S, Ruia S, Mozos I, Rodrigo L, Kruzliak P, Dos Santos KG. Nitric oxide in the pathophysiology of retinopathy: evidences from preclinical and clinical researches. *Acta Ophthalmol*. 2018 May;96(3):222-231. doi: 10.1111/aos.13384.
 - Zheng L, Kern TS. Role of nitric oxide, super-

- oxide, peroxyne and PARP in diabetic retinopathy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14(10):3974-87. doi: 10.2741/3505.
14. Cantó A, Olivar T, Romero FJ, Miranda M. Nitrosative Stress in Retinal Pathologies: Review. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Nov 11;8(11):543. doi: 10.3390/antiox8110543.
 15. Cepas V, Collino M, Mayo JC, Sainz RM. Redox Signaling and Advanced Glycation End-products (AGEs) in Diet-Related Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Feb 6;9(2):142. doi: 10.3390/antiox9020142.
 16. Petkova-Parlapanska K, Draganova V, Georgieva E, Goycheva P, Nikolova G, Karamalakova Y. Systematic Inflammation and Oxidative Stress Elevation in Diabetic Retinopathy and Diabetic Patients with Macular Edema. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 17;26(8):3810. doi: 10.3390/ijms26083810.
 17. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2001; 5(1): 62-71. DOI: 10.1006/niox.2000.0319.
 18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8.
 19. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
 20. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. *Machine Learning Mastery*; 2021 [cited 2025 May 28]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
 21. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(77):1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.
 22. Serdiuk AV. Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*. 2024;2(12):26-30. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.377>.
 23. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyablitshev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *J.ophthalmol. (Ukraine)*. 2024;(4):38-45. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202443845>.
 24. Serdiuk AV, Mogilevskyy SYu, Zyablitzev SV, Denisiuk OYu. Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2024;7(20):491-498. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447>.
 25. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyablitshev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *J.ophthalmol. (Ukraine)*. 2024;(4):38-45. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202443845>.
 26. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
 27. Błaszczewicz M, Walulik A, Florek K, Górecki I, Ślawnatyniec O, Gomułka K. Advances and Perspectives in Relation to the Molecular Basis of Diabetic Retinopathy-A Review. *Biomedicines*. 2023 Nov 1;11(11):2951. doi: 10.3390/biomedicines11112951.
 28. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017 Mar 17;76:9.23.1-9.23.17. doi: 10.1002/cpph.19.
 29. Callan A, Jha S, Valdez L, Tsin A. Cellular and Molecular Mechanisms of Neuronal Degeneration in Early-Stage Diabetic Retinopathy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2024;22(5):301-315. doi: 10.2174/0115701611272737240426050930.
 30. Ahmad A, Ahsan H. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in oph-

- thalmic disorders. *J Immunoassay Immunochem.* 2020 May 3;41(3):257-271. doi: 10.1080/15321819.2020.1726774.
31. Hernández-Ramírez E, Sánchez-Chávez G, Estrella-Salazar LA, Salceda R. Nitrosative Stress in the Rat Retina at the Onset of Streptozotocin-Induced Diabetes. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(6):2353-2363. doi: 10.1159/000480007.
32. Sharma S, Saxena S, Srivastav K, Shukla RK, Mishra N, Meyer CH, Kruzliak P, Khanna VK. Nitric oxide and oxidative stress is associated with severity of diabetic retinopathy and retinal structural alterations. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Jul;43(5):429-36. doi: 10.1111/ceo.12506.
33. Gaonkar B, Prabhu K, Rao P, Kamat A, Rao Addoor K, Varma M. Plasma angiogenesis and oxidative stress markers in patients with diabetic retinopathy. *Biomarkers.* 2020 Jul;25(5):397-401. doi: 10.1080/1354750X.2020.1774654.
34. Khaloo P, Qahremani R, Rabizadeh S, Omid M, Rajab A, Heidari F, Farahmand G, Bitaraf M, Mirmiranpour H, Esteghamati A, Nakhjavani M. Nitric oxide and TNF- α are correlates of diabetic retinopathy independent of hs-CRP and HbA1c. *Endocrine.* 2020 Sep;69(3):536-541. doi: 10.1007/s12020-020-02353-x.
35. Tian M, Liu S, Liu L, Zhang EK, Wang HW, Deng Y, Yue YK. Correlations of the severity of diabetic retinopathy with EPO, Caspase-3 expression and oxidative stress. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Nov;23(22):9707-9713. doi: 10.26355/eurrev_201911_19532.
36. Ruia S, Saxena S, Prasad S, Sharma SR, Akduman L, Khanna VK. Correlation of biomarkers thiobarbituric acid reactive substance, nitric oxide and central subfield and cube average thickness in diabetic retinopathy: a cross-sectional study. *Int J Retina Vitreous.* 2016 Mar 8;2:8. doi: 10.1186/s40942-016-0033-z.
37. Pushparani DS, Varalakshmi J, Roobini K, Hamshapriya P, Livitha A. Diabetic Retinopathy-A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2025;21(7):43-55. doi: 10.2174/0115733998296228240521151050
- .

BLOOD CONTENT OF NITRIC OXIDE AND ENDOTHELIAL NO-SYNTASE AS PROGNOTIC MARKERS OF DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION IN TYPE 2 DIABETES

Serdyuk A. V.

*Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine,
Dnipro, Ukraine*

Background. Nitric oxide (NO) plays a key pathophysiological role in the development of diabetic retinopathy (DR), as it determines the state of endothelial dysfunction and causes numerous damaging mechanisms.

Aim: to determine the content of NO and endothelial NO-synthase (eNOS) in DR and the possibility of their use as diagnostic and prognostic markers of its progression.

Materials and methods. 136 patients with type 2 diabetes mellitus were examined, who were divided into groups: 1st – with non-proliferative (NPDR, 60 eyes), 2nd – with preproliferative DR (PPDR; 42 eyes) and 3rd – with proliferative DR (PDR; 34 eyes). Patients were examined and treated for 2 years. The blood NO content was determined by a biochemical method using the end products of its metabolism (NOx) using Griess reagent. The blood eNOS content was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay. The analysis of the results was carried out in the EZR v.1.54 package (Austria).

Results. In patients with DR, an increase in the blood NOx content was found (1.3-1.4 times; $p < 0.001$) compared to the control group without diabetes. The NOx content at different stages of DR did not differ ($p > 0.05$). The blood eNOS content by stages of DR significantly and progressively decreased, in NPDR it was 1.5 times lower than the control level, in PPDR – 1.6 times and in PDR – 3.7 times ($p < 0.001$). The content of eNOS in NPDR and PDR did not differ statistically significantly from each other ($p > 0.05$), but was higher than that in patients with PDR (by 2.3-2.4 times; $p < 0.05$). The NOx content was correlated with systolic ($r = -0.632$) and diastolic ($r = -0.506$) pressure, glycated hemoglobin ($r = 0.216$), cholesterol and lipoproteins levels. The eNOS content was correlated with fasting glycemia ($r = -0.257$), central retinal thickness ($r = -0.401$) and volume ($r = -0.391$), glycated hemoglobin ($r = -0.683$), cholesterol and lipoproteins levels. The NOx cut-off level for DR in type 2 diabetes was determined, which was $4.88 \mu\text{mol/l}$ (prognostic sensitivity – 89.7%, specificity – 100%). The cut-off level of eNOS for NPDR/PPDR was less than 300 pg/ml, for PDR – less than 104.5 pg/ml (prognostic accuracy – 90.1%). The risk of DR progression after 2 years was inversely related to the blood eNOS content ($p < 0.001$; OR=0.16; 95% CI 0.08-0.31).

Conclusion. Thus, it was established that an increase in the NOx blood content can be considered a biomarker of DR in type 2 diabetes, and the eNOS blood content is a biomarker of DR and its progression.

Key words (MeSH): type 2 diabetes, diabetic retinopathy, prognosis, nitric oxide, NO, endothelial NO synthase, eNOS, biomarkers.

АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПРОСТАТИ І ВЕЛИКИМ ЇЇ ОБ'ЄМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДУ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ІНФРАВЕЗИКАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ

Шамраєв С.М. <https://orcid.org/0000-0002-2765-9193>

Мельничук Я.М. <https://orcid.org/0009-0002-5967-2947>

*Державна установа «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова
НАМН України», Київ, Україна*

doc.melnichuk@gmail.com

Актуальність. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – одне з найпоширеніших урологічних захворювань у чоловіків, особливо старшого віку. У разі неефективності медикаментозної терапії показано хірургічне лікування, вибір якого залежить від низки факторів, включно з об'ємом залози. Для простати великих (≥ 80 мл) об'ємів ефективність різних хірургічних підходів, з урахуванням анатомічних особливостей, залишається предметом досліджень.

Ціль: порівняти віддалені результати різних методів хірургічного лікування ДГПЗ у пацієнтів із простатою ≥ 80 мл з урахуванням анатомії везико-уретрального сегмента.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне одноцентрове дослідження 563 пацієнтів із ДГПЗ об'ємом ≥ 80 мл, яким у 2019–2021 рр. виконано один із чотирьох видів хірургічного втручання: механічна енуклеація ($n=106$), монополярна ТУРП ($n=51$), біполярна ТУРП ($n=302$) або трансуретральна енуклеорезекція (ТУЕРП, $n=104$). Аналізували тривалість втручання, уретрального дренивання, госпіталізації, динаміку IPSS, QoL, Qmax, об'єму сечовипускання, залишкової сечі, а також частоту ускладнень протягом 12 місяців після операції.

Результати. Найкращі функціональні результати зафіксовані у групі ТУЕРП: найнижчі показники IPSS (7 (6;9)) та QoL (1,5 (1;2)) через 12 міс, найвищий Qmax ($18,7 \pm 2,3$ мл/с), найменший залишковий об'єм сечі ($32 \pm 12,6$ мл) і найкоротший післяопераційний період. Біполярна ТУРП також продемонструвала високу ефективність, однак дещо поступалася ТУЕРП у показниках дренивання та частоті ускладнень. Відкрита аденомектомія супроводжувалася довшою госпіталізацією, тривалішою операцією та вищим ризиком ускладнень. Монополярна ТУРП виявилася менш ефективною в довгостроковій перспективі.

Висновок. ТУЕРП є оптимальним методом хірургічного лікування ДГПЗ великих і надвеликих об'ємів завдяки поєднанню високої ефективності, короткого післяопераційного періоду та низької частоти ускладнень. Біполярна ТУРП є прийнятною альтернативою при об'ємах до 100 мл. Вибір методу має базуватися на індивідуальній анатомії, об'ємі ПЗ та досвіді хірурга.

Ключові слова : доброякісна гіперплазія передміхурової залози; трансуретральна енуклеорезекція; хірургічне лікування; великий об'єм простати; якість життя.

Актуальність. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є одним із найпоширеніших урологічних захворювань у чоловіків, особливо старшого віку. Її поширеність зростає із віком, досягаючи понад 80% у чоловіків старше 80 років [1, 2]. Прогресуюче збільшення об'єму передміхурової залози може призводити до розвитку симптомів інфравезикальної обструкції, порушень сечовипускання, підвищення ризику інфекцій сечової системи, формування залишкової сечі та хронічної ниркової недостатності [3].

У випадках неефективності медикаментозної терапії показано хірургічне лікування, яке залишається «золотим стандартом» при значному збільшенні ПЗ. Серед хірургічних методів найбільш поширеними є відкрита аденомектомія, трансуретральна резекція (монополярна та біполярна), а також новітні ендоскопічні техніки – енуклеація та енуклеорезекція [4–6]. Вибір методу втручання визначається не лише загальними характеристиками пацієнта та наявністю супутніх захворювань, а й об'ємом передміхурової залози, технічними можливостями клініки та досвідом хірурга [7, 8].

У пацієнтів з великими і надвеликими об'ємами ПЗ (≥ 80 мл) ефективність і безпечність різних методів хірургічної корекції все ще є предметом активного дослідження. Водночас важливим, але недостатньо дослідженим фактором, що може впливати на результати хірургічного лікування, є анатомічна будова везико-уретрального сегмента, зокрема форма й розміри передміхурової уретри, шийки сечового міхура та співвідношення залозистого і стромального компонентів [9, 10].

Ціль: порівняти віддалені результати різних методів хірургічного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози у пацієнтів із простатою ≥ 80 мл з урахуванням анатомії везико-уретрального сегмента.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації та схвалено Комісією

з питань етики ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» (протокол №2 від 18.02.2022). Згода пацієнтів була скасована через ретроспективний дизайн дослідження та використання анонімних даних, що було визначено рішенням Комісії з питань етики.

Характеристика пацієнтів

Дане ретроспективне одноцентрове дослідження включало пацієнтів, яким проводили інтервенційні втручання з приводу доброякісної гіперплазії простати впродовж 2019–2021 рр. Критерії включення виступали об'єм передміхурової залози більше 80 мл, ризик раку простати за номограмою Partin Tables менше 12% [11], підтвердження доброякісного перебігу ПЗ при ризику раку простати $>12\%$ за даними її біопсії, строк виконання хірургічної корекції після біопсії ПЗ не менше 10 діб, наявність показів до хірургічного лікування, неефективне консервативне лікування як мінімум впродовж 3 місяців. Критеріями виключення виступали наявність інших онкологічних захворювань органів сечовидільної системи, активна фаза запального процесу сечостатевої системи, постійна антикоагулянтна терапія, а також перенесені раніше хірургічні втручання на органах сечовидільної системи.

З генеральної сукупності пацієнтів, що перенесли різні види хірургічної корекції везико-уретрального сегмента з приводу доброякісного збільшення об'єму простати більше 30 мл ($n=903$) за 2019–2021 рр. було відібрано медичні записи пацієнтів, у яких об'єм простати був 80 мл та більше, що становило 563 (62,4%) історій хвороб.

Залежно від методу хірургічної корекції інфравезикальної обструкції даної когорти пацієнтів розділено на 4 групи: перша група – механічне видалення гіперплазованої тканини передміхурової залози, друга група – монополярна трансуретральна резекція передміхурової залози (м-ТУРП), третя група – біполярна трансуретральна резекція передміхурової залози (б-ТУРП), четверта група – трансуретральна енуклеорезекція передміхурової залози (ТУЕРП).

Механічні методи енуклеації гіперплазованої тканини включали відкриту аденомектомію без застосування електроенергії або лазерного впливу при енуклеації гіперплазованих вузлів. Операція виконувалася із використанням спеціальних хірургічних інструментів для відшарування та видалення гіперплазованої тканини залози. М-ТУРП проводилася за допомогою резектоскопа та електропетлі, що використовує монополярний струм. Операція виконувалася в середовищі неіонного іригаційного розчину для зменшення ризику електролізу. При б-ТУРП використовувався біполярний електричний струм, що проходить виключно між активним і пасивним електродами всередині резектоскопа. Для іригації використовувався фізіологічний розчин (0,9% NaCl). При ТУЕРП використовувався трансуретральний доступ, при якому енуклеація вузлів гіперплазії виконувалася за допомогою енергетичних пристроїв, після чого проводилася їх подрібнена резекція за «mushroom technique» або морцеляції.

Збір даних

Передопераційне обстеження включало детальний збір анамнезу, аналіз супутньої патології та прийнятих медикаментів. Пацієнтам проводили оцінку симптоматики за шкалою міжнародної системи сумарної оцінки захворювань передміхурової залози (*International Prostate Symptom Score – IPSS*) та якості життя (*quality of life – QoL*), визначали рівень загального простатспецифічного антигену (ПСА), виконували урофлоуметрію для оцінки швидкості потоку сечі і об'єму сечовипускання, а також трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) для визначення розмірів передміхурової залози із визначенням об'єму залишкової сечі. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) простати для визначення показів та протипоказів до біопсії ПЗ, якщо загальний ПСА був більший ніж вікова норма [12]. При цьому, якщо ризик раку простати при розрахунку за номограмою був >12% виконували стандартну 12-точкову трансректальну біопсію простати під ультразвуковим контролем з обов'язковим

багаторазовим забором (2-3 рази) підозрілої ділянки. У післяопераційному періоді видалення уретрального катетера здійснювали за наявності прозорої або світло-рожевої сечі без згортків крові, відсутності потреби в іригації сечового міхура, стабільному діурезі та гемодинаміці пацієнта.

Для оцінки віддалених ускладнень протягом 12 місяців після операції були визначені наступні діагностичні критерії:

Тампонада сечового міхура – діагностувалася у випадках розвитку гострої затримки сечовипускання, зумовленої скупченням згортків крові в сечовому міхурі, що вимагало катетеризації, промивання міхура або хірургічного втручання. Діагноз підтверджувався за даними ультразвукового дослідження та/або цистоскопії.

Стресове нетримання сечі – визначалося на основі скарг пацієнта на мимовільне виділення сечі поза актом сечовипускання під час фізичного навантаження (кашель, чхання, підйом ваги) без супутніх ургентних позивів. У ряді випадків проводився позитивний кашльовий тест.

Ургентне нетримання сечі – встановлювалося за наявності раптових, неконтрольованих позивів до сечовипускання з мимовільним виділенням сечі до моменту досягнення туалету.

Стриктур уретри – діагностувалася у пацієнтів зі скаргами на утруднене сечовипускання та зниження максимальної швидкості потоку сечі (Q_{max}) <12мл/с за даними урофлоуметрії. Для підтвердження використовувалися результати уретро-цистоскопії або ретроградної уретрографії.

Рубцева деформація шийки сечового міхура – встановлювалася при наявності симптомів інфравезикальної обструкції, зниженні Q_{max} <12мл/с, а також при ендоскопічному виявленні концентричного стенозу шийки міхура <8мм.

Статистичний аналіз

Результати дослідження подавалися як середнє арифметичне (М) ± стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавалися як

медіана (Me) і 1-й (Q25) і 3-й (Q75) квартилі. При нормальному розподілі даних для визначення достовірності статистичних показників використовувався t-критерій Стюдента, а в той же час, за відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) для параметричних даних та тест Крускала-Уолліса для непараметричних даних використовувалися для порівняння значень між кількома групами, щоб визначити, чи існують статистично значущі відмінності між ними. Для аналізу категоріальних змінних в обох групах, використовували критерій хі-квадрат Пірсона або точний критерій Фішера. Відмінності при $p < 0,05$ вважалися достовірними. Для аналізу отриманих даних використовували програму статистичної обробки даних “SPSS Statistics ver. 27”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Впродовж 2019-2021 років було відібрано 563 пацієнтів з об'ємом передміхурової залози ≥ 80 мл, яким проводили різні види хірургічної корекції з приводу доброякісної гіперплазії простати. Залежно від методу хірургічного втручання усі пацієнти були розділені на 4 групи: перша група ($n=106$) – механічні методи енуклеації гіперплазованої тканини ПЗ; друга група ($n=51$) – монополярна трансуретральна резекція простати, третя група ($n=302$) – біполярна трансуретральна резекція простати та четверта група ($n=104$) – біполярна трансуретральна енуклеорезекція простати. Дослідні групи достовірно не відрізнялися між собою стосовно віку згідно тесту Крускала-Уолліса та маси тіла (табл. 1).

Таблиця 1

Аналіз вихідного стану пацієнтів дослідних груп

Показники	Перша група ($n=106$)	Друга група ($n=51$)	Третя група ($n=302$)	Четверта група ($n=104$)	Статистичні критерії	P
Вік, роки	68 (62;72)	70 (64;74)	67 (62;72)	67,5 (62;73)	$H=2,8$,	0,380
Маса тіла, кг	$88,8 \pm 17,1$	$87,7 \pm 12,3$	$84,3 \pm 12,7$	$84,0 \pm 18,5$	$F=1,7$	0,409
Середній б'єм ПЗ, мл	$135,6 \pm 70,9$	$82,1 \pm 21,41$	$82,5 \pm 20,92$	$88,6 \pm 28,33$	$F=7,50$	0,0004
Об'єм ПЗ, п (%)						
– 80-100 мл	31 (29,2%)	43 (84,3%)	228 (75,5%)	77 (74,0%)	$\chi^2=75,3$	0,0028
– 100-120 мл	14 (13,2%)	3 (5,90%)	38 (12,6%)	14 (13,5%)		
– >120 мл	61 (57,6%)	5 (9,80%)	36 (11,9%)	13 (12,5%)		
Загальний ПСА, нг/мл	$9,68 \pm 3,29$	$4,23 \pm 3,271$	$5,61 \pm 4,292$	$4,27 \pm 3,183$	$F=64,8$	0,002
Щільність ПСА, нг/мл ²	$0,08 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,011$	$0,07 \pm 0,032$	$0,06 \pm 0,023$	$F=14,2$	0,011

Примітки: 1 – $p < 0,05$ між першою і другою групами, 2 – $p < 0,05$ між першою і третьою групами, 3 – $p < 0,05$ між першою і четвертою групами, 4 – $p < 0,05$ між другою і третьою групами, 5 – $p < 0,05$ між другою і четвертою групами, 6 – $p < 0,05$ між третьою і четвертою групами, IPSS – International Prostate Symptom Score, QoL – quality of life, Qmax – максимальної швидкості сечовипускання, ПЗ – передміхурова залоза, ПСА – простатспецифічний антиген

Варто також зазначити, що пацієнти першої групи характеризувалися достовірно вищим об'ємом ПЗ в порівнянні з другою, третьою ($p=0,001$) та четвертою групою. Надалі розподіл пацієнтів залежно від об'єму ПЗ показав, що об'єму простати в межах 80-100 мл найчастіше спостерігався у пацієнтів 2-ї, 3-ї та 4-ї групи, тоді як у пацієнтів 1-ї групи найчастіше виявлявся об'єм простати понад 120 мл.

Тривалість операції та анестезії достовірно відрізнялися між групами дослідження (табл. 2).

Так, пацієнти четвертої групи характеризувалися достовірно коротшою тривалістю анестезії та хірургічного втручання в порівнянні з першою та другою групою (див. табл. 2). В той же час, достовірно тривалішими дані показники виявлялися у першій групі в порівнянні з другою, третьою та четвертою групами.

У свою чергу, об'єм видаленої гіперплазованої тканини ПЗ достовірно

відрізнявся між усіма групами дослідження, причому найбільшим цей показник був у пацієнтів першої групи в порівнянні з другою групою, в порівнянні з третьою групою та в порівнянні з четвертою групою. Як бачимо, на другому місці по видаленню гіперплазованої тканини виявлялась четверта група, у якій об'єм видаленої залози виявлявся достовірно більшим в порівнянні з другою групою та в порівнянні з третьою групою.

Також дослідні групи достовірно відрізнялися між собою стосовно тривалості уретрального дренивання сечового міхура після операції (див. табл. 2). Так, як показало наше дослідження, пацієнти четвертої групи потребували достовірно коротшого терміну уретрального дренивання сечового міхура в порівнянні з першою, другою та третьою групами, відповідно.

Тривалість госпіталізації пацієнтів також достовірно відрізнялася між групами дослідження, причому за рахунок

Таблиця 2

Інтраопераційні показники серед пацієнтів дослідних груп

Показники	Перша група (n=106)	Друга група (n=51)	Третя група (n=302)	Четверта група (n=104)	Статистичні критерії	p
Тривалість операції, хв	128,2±22,8	97,5±10,41	90,4±8,862	85,1±11,43,5	F=16,3	p=0,0001
Тривалість анестезії, хв	147,3±23,9	113,5±21,61	105,4±16,42	103,3±21,43,5	F=14,4	p=0,0001
Об'єм видаленої ПЗ, мл	93,5±20,3	58,1±13,41	54,6±14,62	71,5±22,63,5,6	F=11,3	p=0,0001
Тривалість уретрального дренивання, години	72 (53;103)	67 (51;97)1	63 (48;99)2,4	51 (38;72)3,5,6	H=13,2	p=0,0011
Госпіталізація, доба						
Загалом	10 (7;17,5)	10 (7;14,5)	10 (8;13)2,4	8 (7;12)3,5,6	H=9,13	p=0,013
До операції	2 (1;4)	2 (1;3)	2 (1;4)	2 (1;4)	H=1,12	p=0,491
Після операції	8 (5;14)	7 (4,25;10)1	7 (6;9)2,4	5 (4;6)3,5,6	H=14,7	p=0,0021

Примітки: 1 – $p<0,05$ між першою і другою групами, 2 – $p<0,05$ між першою і третьою групами, 3 – $p<0,05$ між першою і четвертою групами, 4 – $p<0,05$ між другою і третьою групами, 5 – $p<0,05$ між другою і четвертою групами, 6 – $p<0,05$ між третьою і четвертою групами

післяопераційного періоду (див. табл. 2). Зокрема, найкоротший післяопераційний період госпіталізації виявлявся у пацієнтів четвертої групи в порівнянні з першою, другою та третьою групами, відповідно.

У всіх чотирьох групах пацієнтів відзначалося достовірне покращення клінічних показників на 6 та 12 місяців після операції. Найбільш виражені зміни спостерігалися у третій та четвертій групах (табл. 3).

На початковому етапі медіана показника IPSS була достовірно вищою в першій групі порівняно з другою, третьою та четвертою групами. Між другою, третьою та четвертою групами статистично значущих відмінностей не виявлено. Через 6 місяців після операції в усіх групах зафіксовано достовірне зниження показника IPSS. Статистично значущі

відмінності спостерігалися між першою та третьою групами, першою та четвертою, другою та третьою, другою та четвертою, а також між третьою та четвертою групами. Через 12 місяців тенденція до зниження IPSS зберігалася. Достовірні відмінності виявлено між першою та третьою групами, першою та четвертою, другою та третьою, а також другою та четвертою групами. Між третьою та четвертою групами на 12 місяці статистично значущих відмінностей не встановлено.

Достовірно вищий рівень незадоволеності якістю життя спостерігався у першій групі порівняно з другою, третьою та четвертою групами. Між іншими групами статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). Через 6 місяців після операції показник QoL суттєво зменшився в усіх групах, що

Таблиця 3

До та післяопераційні показники через 6 та 12 місяців після операції

Показники		Перша група (n=106)	Друга група (n=51)	Третя група (n=302)	Четверта група (n=104)	Статистичні критерії	p
IPSS, бали	До	26 (24;29,5)	24 (22;27) ¹	24 (21;28) ²	24 (21;27) ³	H=22,1	p=0,0003
	6 міс	13 (11;16)	12 (9;14)	10 (9;12) ^{2,4}	8 (5;11) ^{3,5,6}	H=38,2	p=0,0001
	12 міс	11 (9;13)	10 (7;11)	8 (7;10) ^{2,4}	7 (6;9) ^{3,5}	H=35,5	p=0,0001
QoL, бали	До	5 (4;6)	5 (4,75;5) ¹	5 (4;5) ²	5 (4,5;5) ³	H=17,4	p=0,0025
	6 міс	2 (2;5)	2,5 (2;3)	2 (1;3) ²	2 (1;2) ³	H=12,1	p=0,007
	12 міс	2 (1;4)	2 (1;3)	1,75 (1;2,5) ²	1,5 (1;2) ³	H=15,6	p=0,001
Qmax, мл/с	До	9,97±2,59	9,91±2,28	10,2 ± 1,28	10,1 ± 2,52	F=0,62	p=0,601
	6 міс	14,1±3,5	15,5±2,9	16,9±2,7 ²	17,3±2,6 ^{3,5}	F=4,87	p=0,004
	12 міс	15,5±3,3	16,8±2,6	18,1±2,4 ²	18,7±2,3 ^{3,5}	F=5,72	p=0,001
Об'єм сечовипускання, мл	До	197,4±34,6	190±21,8	200,9±31,6	204,3±29,6	F=0,70	p=0,555
	6 міс	255±30,2	261±28,4	273±25,8 ²	279±24,5 ^{3,5}	F=4,15	p=0,009
	12 міс	262±31,1	270±29,2	282±24,9 ²	290±23,7 ^{3,5}	F=5,01	p=0,003
Залишковий об'єм сечі, мл	До	167±28,4	158±38,5 ¹	152±33,1 ²	154±31,4 ³	F=5,90	p=0,0005
	6 міс	64±21,3	49±17,6 ¹	42±16,8 ²	38±15,4 ^{3,5}	F=9,37	p=0,001
	12 міс	55±19,2	40±15,9 ¹	35±14,2 ²	32±12,6 ^{3,5}	F=10,8	p=0,001

Примітки: ¹ – $p < 0,05$ між першою і другою групами, ² – $p < 0,05$ між першою і третьою групами, ³ – $p < 0,05$ між першою і четвертою групами, ⁴ – $p < 0,05$ між другою і третьою групами, ⁵ – $p < 0,05$ між другою і четвертою групами, ⁶ – $p < 0,05$ між третьою і четвертою групами, IPSS – International Prostate Symptom Score, QoL – quality of life, Qmax – максимальної швидкості сечовипускання, ПЗ – передміхурова залоза, ПСА – простатспецифічний антиген

свідчить про покращення якості життя, причому статистично значущі відмінності спостерігалися між першою та третьою групами, а також між першою та четвертою. Відмінності між іншими групами були недостовірними ($p > 0,05$). На 12-му місяці післяопераційного спостереження позитивна динаміка зберігалася. Показник QoL залишався достовірно вищим у першій групі порівняно з третьою та четвертою. В інших порівняннях статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Максимальна швидкість сечовипускання ($Q_{\max}$) достовірно підвищилась у всіх групах, проте найбільш виражене зростання відбулося в третій та четвертій групах. Це покращення супроводжувалося як підвищенням об'єму сечовипускання, так і суттєвим зменшенням залишкового об'єму сечі, що свідчить про покращення ефективності спорожнення сечового міхура. Зокрема, середній об'єм сечовипускання у четвертій групі зріс із $204,3 \pm 29,6$ мл до $290 \pm 23,7$ мл ($p = 0,003$), тоді як у третій – із $200,9 \pm 31,6$ мл до $282 \pm 24,9$ мл. Залишковий об'єм сечі у третій та четвертій групі зменшився відповідно з $154 \pm 31,4$ мл до $32 \pm 12,6$ мл та з $152 \pm 33,1$ мл до $35 \pm 14,2$ мл ($p < 0,001$).

У дослідженні також було проаналізовано частоту найбільш поширених урологічних ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді залежно від вибору хірургічного втручання (табл. 4).

Найвищу частоту тампонади сечового міхура протягом 12 місяців спостереження було зафіксовано в першій групі, тоді як у четвертій групі це ускладнення не спостерігалось, проте відмінності не досягли статистичної значущості. Частота стресового нетримання сечі варіювала в межах від 1,3% у третій групі до 4,7% у першій, також без достовірних міжгрупових розбіжностей.

У той же час, ургентне нетримання сечі було значно частішим у першій та другій групах порівняно з третьою та четвертою, що супроводжувалося статистично значущими відмінностями. Аналогічна тенденція спостерігалась при аналізі частоти стриктур уретри: в перших двох групах їх виявлено у 8,5% та 9,8% пацієнтів відповідно, тоді як у третій і четвертій – у 4,0% та 2,9%, причому відмінності виявлялися статистично достовірними.

Найбільш виражена різниця зафіксована при оцінці рубцевої деформації шийки сечового міхура, яка частіше траплялася в другій і першій (групах, ніж у третій та

Таблиця 4

Віддалені ускладнення через 12 місяців після операції

Показники	Перша група (n=106)	Друга група (n=51)	Третя група (n=302)	Четверта група (n=104)	Статистичні критерії	p
Тампонада сечового міхура (протягом 12 місяців)	3 (2,8%)	1 (2,0%)	2 (0,7%)	0 (0%)	$\chi^2 = 7,14$	0,067
Стресове нетримання сечі	5 (4,7%)	2 (3,9%)	4 (1,3%)	2 (1,9%)	$\chi^2 = 4,83$	0,185
Ургентне нетримання сечі	7 (6,6%)	3 (5,9%)	6 (2,0%)	2 (1,9%)	$\chi^2 = 8,92$	0,030
Стриктури уретри	9 (8,5%)	5 (9,8%)	12 (4,0%)	3 (2,9%)	$\chi^2 = 9,77$	0,021
Рубцева деформація шийки сечового міхура	6 (5,7%)	4 (7,8%)	5 (1,7%)	2 (1,9%)	$\chi^2 = 10,84$	0,013

четвертій, що підтверджено статистично значущим результатом.

Отримані результати дослідження свідчать про значущі відмінності у перебігу віддаленого післяопераційного періоду залежно від методу хірургічного втручання у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози великих і надвеликих об'ємів. Найбільш ефективним методом у цьому дослідженні виявилась трансуретральна енуклеорезекція простати, яка забезпечила як найкращі функціональні результати, так і найменшу частоту післяопераційних ускладнень. Зокрема, пацієнти цієї групи мали найнижчі значення залишкового об'єму сечі, найвищі показники Qmax та найменшу тривалість уретрального дренивання й госпіталізації. Це свідчить про перевагу ТУЕРП у забезпеченні більш швидкої реабілітації та покращення якості життя пацієнтів.

Водночас, біполярна трансуретральна резекція продемонструвала також високий рівень ефективності, хоча й дещо поступалась ТУЕРП у частині покращення уродинамічних показників і частоті деяких ускладнень. В обох цих групах зафіксовано найвираженіше зниження балів за шкалою IPSS та QoL, що відображає значне зменшення симптомів нижніх сечових шляхів і покращення задоволеності лікуванням.

ОБГОВОРЕННЯ

Схожі результати також були отримані у ретроспективному дослідженні Wei та співавт. (2016) у якому показано, що біполярна ТУЕРП виявлялась ефективнішою та безпечнішою, ніж 6-ТУРП у пацієнтів з об'ємом ПЗ понад 60 г. За даними авторів, біполярна трансуретральна енуклеорезекція забезпечує кращі функціональні результати, меншу крововтрату, коротшу госпіталізацію та меншу частоту ускладнень [13].

Натомість пацієнти, яким виконувалась відкрита аденомектомія, хоч і мали найбільший середній об'єм видаленої тканини, характеризувалися довшою тривалістю операції, анестезії, післяопераційного

перебування в стаціонарі, а також вищим ризиком таких ускладнень, як стриктури уретри, ургентне нетримання сечі та деформація шийки сечового міхура. Це може бути пов'язано як із більшим первинним об'ємом ПЗ, так і з інвазивністю методу. Загалом, згідно з даними систематичного огляду проведеного Gupta та співав. (2013) 6-ТУРП, енуклеація ПЗ та фотоселективна вапоризація ПЗ демонструють подібну ефективність при лікуванні середніх за об'ємом аденом (<60 г), в той же час для надвеликих залоз (<150 г) енуклеація ПЗ виступала високоефективною ендоскопічною альтернативою відкритій простатектомії, з доведеною ефективністю протягом понад десяти років [14]. У свою чергу, як зазначають автори 6-ТУРП є привабливим методом лікування завдяки короткому періоду навчання та добрій короткостроковій ефективності.

Монополярна ТУРП виявилась менш ефективною як з точки зору клінічного покращення, так і щодо частоти ускладнень, зокрема нетримання сечі та стенозів. У той же час, цей метод залишався допустимим варіантом хірургічного лікування при меншому об'ємі ПЗ, проте його ефективність поступалась сучаснішим методикам.

Покращення показників Qmax, об'єму сечовипускання, зниження залишкової сечі та зменшення суб'єктивних симптомів підтверджує ефективність усіх розглянутих методів, однак ступінь цих змін істотно залежав від обраної техніки. Статистично достовірні відмінності в динаміці клінічних показників та частоті ускладнень між групами підтверджують доцільність індивідуального підходу при виборі методу хірургічного втручання, з урахуванням анатомічних особливостей, об'єму передміхурової залози та технічної доступності методики.

Таким чином, біполярна ТУЕРП продемонструвала найкращий загальний профіль щодо безпечності, ефективності та задоволеності пацієнтів лікуванням. Ці дані дозволяють рекомендувати її як метод вибору при хірургічній корекції ДГПЗ у пацієнтів з простатою великих і надвеликих об'ємів.

ВИСНОВКИ

1. Серед пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози великих і надвеликих об'ємів (≥ 80 мл) достовірно найкращі показники ефективності та безпечності оперативного втручання були досягнуті при використанні біполярної трансуретральної енуклеорезекції (ТУЕРП). Цей метод асоціювався з найменшою тривалістю хірургічного втручання ($85,1 \pm 11,4$ хв), уретрального дренивання (51 (38;72) год), госпіталізації (5 (4;6) діб), а також з найвищими показниками $Q_{\max}$ ($18,7 \pm 2,3$ мл/с) і найменшим залишковим об'ємом сечі ($32 \pm 12,6$ мл) через 12 місяців після операції ($p < 0,05$).
2. Біполярна трансуретральна резекція простати (б-ТУРП) також продемонструвала високу клінічну ефективність при лікуванні пацієнтів з ПЗ ≥ 80 мл, з достовірним покращенням показників IPSS, QoL, $Q_{\max}$ та об'єму сечовипускання через 6 і 12 місяців. Водночас, у порівнянні з ТУЕРП, цей метод мав дещо гірший профіль за тривалістю дренивання, госпіталізації та частотою ускладнень.
3. Механічні методи енуклеації (відкрита аденомектомія) продемонстрували найвищу інвазивність серед усіх досліджених методів, що проявлялось довшою тривалістю операції ($128,2 \pm 22,8$ хв), анестезії ($147,3 \pm 23,9$ хв), вищим об'ємом видаленої тканини ($93,5 \pm 20,3$ мл), тривалішим катетеризаційним періодом та госпіталізацією, а також вищою частотою ускладнень, таких як ургентне нетримання сечі (6,6%), стриктури уретри (8,5%) і деформація шийки сечового міхура (5,7%).
4. Монополярна ТУРП виявилась менш ефективною за всіма ключовими показниками в порівнянні з іншими ендоскопічними методиками. Хоча цей метод залишається можливим варіантом для пацієнтів з ПЗ об'ємом 80–100 мл, він супроводжувався вищим рівнем післяопераційних ускладнень (стриктури – 9,8%, деформація шийки міхура – 7,8%)

і нижчою динамікою покращення IPSS та QoL, що обмежує його застосування у випадках великих об'ємів простати.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Джерела фінансування. Проведення дослідження не отримувало цільового фінансування з боку державних, комерційних або некомерційних організацій.

REFERENCES

1. Bortnick E, Brown C, Simma-Chiang V, Kaplan SA. Modern best practice in the management of benign prostatic hyperplasia in the elderly. *Ther Adv Urol.* 2020 May 27;12:1756287220929486. doi: 10.1177/1756287220929486.
2. Lin L, Wang W, Shao Y, Li X, Zhou L. National prevalence and incidence of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and validated risk factors pattern. *Aging Male.* 2025 Dec;28(1):2478875. doi: 10.1080/13685538.2025.2478875.
3. Wang H, Tang R, Hou H, Liu M, Wang Y, Wang J, Liu J, Wang J. Central obesity and its association with benign prostatic hyperplasia: insights from a cross-sectional study of NHANES 2001–2008. *Aging Male.* 2025 Dec;28(1):2498943. doi: 10.1080/13685538.2025.2498943.
4. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, Lerner LB, Lightner DJ, Parsons JK, Roehrborn CG, Welliver C, Wilt TJ, McVary KT. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *J Urol.* 2018 Sep;200(3):612–619. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.048
5. European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Arnhem (The Netherlands): EAU Guidelines Office; 2024. p. 45–50.
6. Gamal Eldin A, Abdallah M, Fouad A, Omar M. Evaluation of early apical release with bipolar Collins knife versus Thulium-Yag laser enucleation of large-sized prostate. A randomized study. *Arab J Urol.* 2024 Feb 23;22(3):179–185. doi: 10.1080/20905998.2024.2321737.

7. Zhong J, Feng Z, Peng Y, Liang H. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Following Holmium Laser Enucleation of Prostate and Transurethral Resection of Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*. 2019 Sep;131:14-20. doi: 10.1016/j.urology.2019.03.034.
8. Castellani D, Cormio A, Alberti A, Nicoletti R, Scarcella S, Teoh JY, Yuen SK, Dellabella M, Gauhar V, Giulioni C. Incidence of Overactive Bladder Symptoms and Dysuria Following Transurethral Interventions for Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative and Randomized Studies. *Neurourol Urodyn*. 2025 Aug 19. doi: 10.1002/nau.70129.
9. Sarwar M, Irfan HM, Alamgeer, Jabbar Z, Asim MH, Hassan MS, Nawaz S. Green chemistry for prostate health: exploring nature's toolbox against cancer, inflammation, and hyperplasia. *Mol Divers*. 2025 Aug 5. doi: 10.1007/s11030-025-11305-4.
10. Kaltsas A, Kratiras Z, Zachariou A, Dimitriadis F, Sofikitis N, Chrisofos M. Evaluating the Impact of Benign Prostatic Hyperplasia Surgical Treatments on Sexual Health. *Biomedicines*. 2024 Jan 5;12(1):110. doi: 10.3390/biomedicines12010110.
11. Chimmula RR, Green M, Tann M, Koch M, Boris R, Collins K, Bahler C, Oderinde O. Comparative analysis of machine learning-derived nomogram and biomarkers in predicting side-specific extraprostatic extension: Preliminary findings. *Clin Imaging*. 2025 Sep;125:110556. doi: 10.1016/j.clinimag.2025.110556.
12. Liu X, Wang J, Zhang SX, Lin Q. Reference Ranges of Age-Related Prostate-Specific Antigen in Men without Cancer from Beijing Area. *Iran J Public Health*. 2013 Nov;42(11):1216-22.
13. Wei Y, Xu N, Chen SH, Li XD, Zheng QS, Lin YZ, Xue XY. Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate versus bipolar resection of the prostate for prostates larger than 60gr: A retrospective study at a single academic tertiary care center. *Int Braz J Urol*. 2016 Jul-Aug;42(4):747-56. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0225.
14. Gupta NP, Nayyar R. Management of large prostatic adenoma: Lasers versus bipolar transurethral resection of prostate. *Indian J Urol*. 2013 Jul;29(3):225-35. doi: 10.4103/0970-1591.117288.

ANALYSIS OF LONG-TERM POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND ITS LARGE VOLUME DEPENDING ON THE METHOD OF SURGICAL CORRECTION OF INFRAVESICAL OBSTRUCTION

Shamrayev S.M., Melnychuk Y.M.

*State Institution "Institute of Urology named after academician O.F. Vozianov NAMS of Ukraine",
Kyiv, Ukraine*

Background. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common urological conditions in elderly men. Its prevalence increases with age, reaching over 80% in men over 80. When conservative treatment is ineffective, surgery remains the gold standard, particularly for prostates of large volume. However, the effectiveness and safety of various surgical techniques for large and very large prostates (≥ 80 ml), especially considering anatomical features of the vesico-urethral segment, remain a subject of ongoing investigation.

Aim: to compare the long-term outcomes of different surgical techniques for BPH in patients with large and very large prostate volumes, taking into account the anatomical characteristics of the vesico-urethral segment.

Materials and methods. A retrospective single-center study was conducted including 563 patients with BPH (prostate volume ≥ 80 ml) who underwent one of the following procedures between 2019 and 2021: mechanical enucleation ($n=106$), monopolar TURP ($n=51$), bipolar TURP ($n=302$), or transurethral enucleoresection of the prostate (TUERP, $n=104$). Parameters evaluated included operative time, catheterization duration, hospitalization period, and changes in IPSS, QoL, Qmax, voided volume, post-void residual urine, as well as postoperative complications at 12 months.

Results. TUERP showed the most favorable outcomes with the lowest IPSS (7 [6;9]) and QoL (1.5 [1;2]) scores at 12 months, highest Qmax (18.7 ± 2.3 ml/s), lowest residual urine volume (32 ± 12.6 ml), and the shortest hospitalization and catheterization durations. Bipolar TURP also demonstrated good efficacy, although slightly inferior to TUERP in some parameters. Mechanical enucleation, despite removing the largest tissue volume, was associated with longer surgery, extended hospitalization, and higher rates of complications. Monopolar TURP had the least favorable outcomes in terms of symptom relief and postoperative safety.

Conclusion. TUERP is the most effective and safe surgical approach for BPH in patients with large and very large prostates, providing optimal urinary function recovery and quality of life improvement with a low rate of complications. Bipolar TURP remains a viable alternative for prostates up to 100 ml. The choice of surgical technique should be individualized based on prostate volume, anatomical characteristics, and the surgeon's expertise.

Key words: benign prostatic hyperplasia; transurethral enucleoresection; surgical treatment; large prostate volume; quality of life.

ІНТЕРСТИЦІЙНЕ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ: ОЦІНКА МОЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПРОЯВАМИ

^{1,2}Джус М.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7500-8520>

¹Карасевська Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-3687-6218>

²Івашківський О.І. <http://orcid.org/0000-0002-1487-1902>

²Потьомка Р.А. <https://orcid.org/0000-0001-9719-323X>

²Новицька Г.Л. <http://orcid.org/0000-0002-1630-8793>

¹Мулик К.С. <https://orcid.org/0009-0007-1499-456X>

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

²КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна

kmulyk54@gmail.com

Актуальність. Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ) є одним із найчастіших та найбільш загрозливих проявів системної склеродермії (ССД), що суттєво погіршує прогноз і якість життя пацієнтів. Виявлення факторів ризику його розвитку, зокрема серологічних і мікроциркуляторних змін, має важливе значення для оптимізації тактики ведення хворих.

Ціль: виявити потенційні фактори ризику розвитку ІЗЛ у пацієнтів із ССД а та оцінити його взаємозв'язок із клінічними, лабораторними й інструментальними характеристиками захворювання.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 41 пацієнта з ССД, яких залежно від наявності ІЗЛ за результатами мультиспіральної комп'ютерної томографії розподілили на дві групи. Обстеження включало оцінку форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), дифузійної здатності легень (DLCO), відеокапіляроскопію, ехокардіографію, серологічний профіль та ступінь індурації шкіри за модифікованою шкалою Роднана (mRSS). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням статистичного пакету Jamovi 2.3.28.0.

Результати. ІЗЛ достовірно асоціювалося з дифузною формою ССД (96,2% проти 26,7%; $p < 0,001$), вищими значеннями mRSS (22,9 проти 15,5; $p = 0,007$), наявністю anti-Scl-70 (57,7% проти 19,2%; $p = 0,024$), зниженням ФЖЄЛ (74,9% проти 96,5%; $p = 0,010$), зниженням співвідношення $E/A < 0,8$, що може вказувати на початкові прояви порушення діастолічної дисфункції лівого шлуночка (57,7% проти 20,0%; $p = 0,025$). У пацієнтів з ІЗЛ переважали активний та пізній капіляроскопічні патерни (41,2% і 58,8%), що супроводжувалося зменшенням щільності капілярів (76,5% проти 27,3%; $p = 0,033$). Крім того, в цій групі частіше спостерігали дигітальні виразки (69,2% проти 33,3%; $p = 0,049$).

Висновок. Наявність ІЗЛ при ССД вірогідно асоціюється з низкою несприятливих клініко-інструментальних характеристик, зокрема дифузною формою захворювання, вищим ступенем фіброзу шкіри, зниженням ФЖЄЛ та DLCO, а також зменшенням співвідношення $E/A < 0,8$ як потенційним маркером порушення ДД ЛШ. Крім того, пацієнти з ІЗЛ частіше мали активні та пізні капіляроскопічні патерни та вищу частоту розвитку дигітальних виразок. Отримані дані підкреслюють важливість ранньої комплексної діагностики, стратифікації ризику та персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із ССД.

Ключові слова : системна склеродермія, інтерстиційне захворювання легень, капіляроскопія нігтьового ложа, дифузна форма склеродермії, мікроциркуляція.

Актуальність. Системна склеродермія (ССД) – це рідкісне хронічне автоімунне захворювання сполучної тканини, що характеризується активацією імунної системи, поширеними судинними порушеннями та прогресуючим фіброзом шкіри й внутрішніх органів [1]. Інтерстиційне ураження легень, асоційоване з ССД (ССД-ІЗЛ), є одним із найчастіших і клінічно значущих ускладнень захворювання, характеризується хронічним запаленням інтерстицію легень, що згодом призводить до фіброзу, судинних аномалій і порушення імунної регуляції [1, 2]. ІЗЛ зустрічається у 40–60% пацієнтів із ССД і є найпоширенішим проявом ураження внутрішніх органів при цьому захворюванні [2]. Поширеність ССД-ІЗЛ варіюється залежно від географічного регіону, генетичної схильності та факторів навколишнього середовища [3].

Найпоширенішим гістопатологічним підтипом ССД-ІЗЛ є неспецифічна інтерстиційна пневмонія (НСІП), яка виявляється у понад 70% випадків, тоді як звичайна інтерстиційна пневмонія (ЗІП) трапляється приблизно у 20–30% пацієнтів [4, 5]. Ці підтипи відрізняються гістопатологічними особливостями, рентгенологічними проявами, прогнозом та відповіддю на терапію. Для НСІП характерне однорідне ураження альвеолярного інтерстицію з переважанням фіброзу та/або хронічного запалення, відсутністю фіброblastичних фокусів і «сотової» перебудови легеневої тканини. Ураження має мінімальну просторову й часову варіабельність, що відображається на комп'ютерній томографії (КТ) у вигляді базальних зон «матового скла» з ретикуляцією. ЗІП асоціюється з агресивнішим перебігом і гіршим прогнозом. Її морфологічними ознаками є виражена гетерогенність ураження, наявність фіброblastичних фокусів, перебудова легеневої архітектури та формування зони «сотової легені». На КТ це відповідає субплевральному сітчастому фіброзу з тракційними бронхоектазами та «сотовій легені» [4, 5]. Більшість джерел вказують, що ССД-ІЗЛ є основною причиною смерті серед пацієнтів із ССД, а легеневі ускладнення становлять понад

30% усіх летальних випадків у цій популяції [2, 6].

Патогенез розвитку ССД-ІЗЛ

Патогенез ССД-ІЗЛ є складним і включає взаємодію між генетичними, імунологічними та факторами зовнішнього середовища. Початковими процесами є запалення та активація імунної системи, які супроводжуються інфільтрацією паренхіми легень моноцитами і макрофагами, а також накопиченням підвищеної кількості запальних клітин в альвеолярному просторі. Пошкодження ендотеліальних клітин, спричинене аутоантитілами та чинниками навколишнього середовища, призводить до активації фіброblastів і надмірного синтезу позаклітинного матриксу, що сприяє розвитку легеневого фіброзу [7]. Ключовим медіатором фібротичного прогресування при ССД-ІЗЛ вважається трансформуючий фактор росту- β (TGF- β), тоді як додаткові сигнальні шляхи, такі як тромбоцитарний фактор росту (PDGF), Wnt/ β -катенін та Hedgehog, також сприяють активації фіброblastів і накопиченню позаклітинного матриксу [8]. У пацієнтів із ССД-ІЗЛ виявляють підвищені рівні прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-8, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), а також макрофагального запального білка-1 α , як у бронхоальвеолярному лаважі, так і в сироватці крові [9].

Імунологічні чинники відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні фіброзу легень при ССД. Зокрема, специфічні аутоантитіла можуть впливати на вираженість ураження легень і темпи його прогресування. У пацієнтів із позитивним титром антитіл до топоізомерази I (анти-Scl-70) на ранніх стадіях ССД-ІЗЛ спостерігали достовірно нижчі значення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) порівняно з тими, хто мав інші специфічні аутоантитіла [10, 11]. Водночас на пізніших етапах захворювання швидкість зниження ФЖЄЛ є подібною незалежно від серологічного профілю, що можливо вказує на загальні патогенетичні механізми прогресування хвороби [12].

Фактори ризику ССД-ІЗЛ

Достеменно не відомо, які саме фактори впливають на ризик і прогресування ССД-ІЗЛ. Етнічне походження відіграє певну роль, оскільки дослідження вказують на відмінності у проявах захворювання та наслідках між етнічними групами. Зокрема, встановлено, що пацієнти афроамериканського походження мають вираженіше порушення функції легень, включаючи нижчі показники ФЖЄЛ та DLCO, а також менш сприятливий прогноз у порівнянні з іншими популяціями [13].

Згідно з метааналізом, проведеним Qiu M. та співавторами, виявлено низку факторів, що підвищують ризик розвитку ССД-ІЗЛ. До них, зокрема, належать дифузний підтип шкірного ураження та наявність анти-Scl-70, натомість наявність антицентромерних антитіл (ACA) або антитіл до U3-рибонуклеопротейну (U3-RNP) асоціюється зі зниженим ризиком ССД-ІЗЛ. Також показано, що тривалість захворювання та підвищений рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), як маркера запалення, є додатковими предикторами формування ІЗЛ [3].

Систематичний огляд і метааналіз, проведений Joy G. M. та співавторами, мав на меті оцінити поширеність ІЗЛ при різних системних ревматичних захворюваннях, зокрема при ССД. Було підтверджено, що наявність серологічних маркерів, таких як анти-Scl-70, а також підвищення рівнів гострофазових показників (ШОЕ, С-реактивний білок) можуть бути прогностичними чинниками розвитку ІЗЛ [14].

Огляд Khanna D. та співавторів охоплює ширший спектр факторів ризику ССД-ІЗЛ, включаючи демографічні, клінічні, генетичні та екологічні чинники. До демографічних предикторів відносять чоловічі статі і старший вік, а до клінічних - вік дебюту захворювання та дифузний шкірний підтип. Крім того, окремо розглядається роль факторів навколишнього середовища, зокрема впливу кремнезему та органічних розчинників, які можуть сприяти розвитку ССД-ІЗЛ [10].

Раннє виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку ІЗЛ і своєчасне втручання

мають вирішальне значення для покращення прогнозу та результатів лікування при ССД.

Ціль: виявити потенційні фактори ризику розвитку ІЗЛ у пацієнтів із ССД та проаналізувати зв'язок ІЗЛ з клінічними, лабораторними та інструментальними проявами захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз клінічних, інструментальних та лабораторних даних 41 пацієнта з діагнозом ССД, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва» в період з 2022 до 2024 роки. Дослідження мало спостережний характер і базувалось на аналізі вже наявних медичних даних, отриманих у рамках стандартного клінічного обстеження та ведення пацієнтів. Критеріями включення були: вік старше 18 років; пацієнти з діагнозом ССД, встановленим за класифікаційними критеріями Американського коледжу ревматології (ACR) та Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR) 2013 року [15]. Критерії виключення: вагітність або період лактації; наявність онкологічних захворювань; наявність супутніх захворювань, що можуть суттєво впливати на функцію легень (бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень).

В рамках дослідження проаналізовано демографічні показники, тип ураження шкіри (дифузне, обмежене або ССД без склеродерми), а також ступінь ураження шкіри за допомогою модифікованої шкали Роднана (mRSS). Для оцінки мікросудинних змін використовували результати відеокапіляроскопії нігтьового ложа, виконаної за допомогою Dino-Lite Edge Digital USB Microscope (AnMo Electronics Corporation, Тайвань) із контактною лінзою $\times 200$. Оцінювали щільність капілярів, морфологічні зміни, наявність мікрогеморагій. Патерни класифікували згідно з Cutolo et al. на ранній, активний та пізній [16]. Ранній склеродермічний патерн характеризувався нормальною щільністю

капілярів (>7 капілярів/мм²), наявністю мегакапілярів (≥ 50 мкм), відсутністю мікрогеморагій та збереженою морфологічною структурою капілярів. Активний патерн визначався помірним зменшенням щільності капілярів ($3-7$ капілярів/мм²), наявністю мегакапілярів, мікрогеморагій та збереженою структурою капілярного русла. Пізній патерн характеризувався значним зниженням щільності капілярів (≤ 3 капілярів/мм²), відсутністю мікрогеморагій та вираженими морфологічними змінами капілярного русла. Втрату капілярів оцінювали як щільність <7 капілярів/мм². Оцінювали наявність дигітальних виразок на момент огляду та в анамнезі.

Аналізували дані ехокардіографії, виконаної на апараті EDAN Acclarix LX8 (EDAN Instruments, Китай), з визначенням фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), систолічний тиск легеневої артерії (СТЛА), швидкість регургітації на трикуспідальному клапані, співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення (Е/А), відношення базальних розмірів правого шлуночка до лівого шлуночка та систолічний рух кільця трикуспідального клапана (TAPSE). Функціональну спроможність пацієнтів оцінювали за допомогою 6-хвилинного тесту ходьби (Т6ХХ), який дозволяє визначити толерантність до фізичного навантаження та субмаксимальну витривалість, зокрема у пацієнтів із легеневою гіпертензією та/або ІЗЛ.

Для діагностики ІЗЛ проводили мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки (МСКТ ОГК) на Toshiba Aquilion Prime 160 (Canon Medical Systems, Японія), з визначенням патерну НСІП та ЗІП. Оцінку функції легень проводили за результатами спірометрії, зокрема ФЖЄЛ та визначенням DLCO. Наявність рефлюкс-езофагіту підтверджували клінічно на основі скарг та/або за результатами ендоскопії. Оцінювали наявність специфічних аутоантитіл, таких як анти-Scl-70 і ACA за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA), а також маркерів запалення, до яких належали С-реактивний білок і ШОЕ.

Для статистичного аналізу визначали розподіл даних на нормальність за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Категоріальні змінні представляли у вигляді частоти та частки, а неперервні — як середнє значення зі стандартним відхиленням залежно від їх розподілу. Для порівняння між групами використовували точний тест Фішера для категоріальних змінних та критерій Манна–Уїтні для неперервних. Різницю показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням статистичного пакету Jamovi 2.3.28.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед 41 проаналізованих більшість становили жінки, середній вік пацієнтів становив $56,2 \pm 12,4$ років, а тривалість захворювання починаючи з перших проявів не пов'язаних з синдромом Рейно – $8,9 \pm 6,4$ років. У більшості пацієнтів діагностовано дифузну форму ССД, середній бал за модифікованою шкалою Роднана (mRSS) становив $20,2 \pm 8,9$.

Залежно від наявності ІЗЛ пацієнти були поділені на дві групи: з ІЗЛ (63,4%) та без ІЗЛ (36,6%). У всіх випадках ІЗЛ виявлено НСІП, у частини хворих поєднано з ознаками ЗІП. Пацієнти з ІЗЛ частіше мали дифузний підтип ССД, вищий ступінь ураження шкіри (mRSS) та позитивність anti-Scl-70. Характеристики груп представлені в табл. 1.

Серед пацієнтів із ІЗЛ, порівняно з пацієнтами без ІЗЛ, були виявлені достовірно нижчі показники ФЖЄЛ, як у відсотковому вираженні, так і в абсолютних значеннях відповідно. Значення DLCO також були нижчими у групі з ІЗЛ, хоча ця різниця не мала статистичної достовірності ($p=0,093$), спостерігалася виражена тенденція до нижчих значень.

Серед ехокардіографічних показників у пацієнтів із ІЗЛ частіше спостерігалася зниження співвідношення Е/А $< 0,8$. Такі результати можуть вказувати на порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ДД ЛШ) за релаксацийним типом. Швидкість

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів із ССД залежно від наявності ІЗЛ

Показник	Пацієнти з ІЗЛ (n=26)	Пацієнти без ІЗЛ (n=15)	p
<i>Загальні характеристики</i>			
Вік, роки	54,3±13,1	59,5±10,9	0,267
Стать: жінки, n (%) чоловіки, n (%)	22 (84,6) 4 (15,4)	10 (66,7) 4 (33,3)	0,248
Куріння, n (%)	4 (15,4)	4 (26,7)	0,697
Середня тривалість захворювання, роки	9,15 ± 5,9	8,4 ± 7,3	0,524
Дифузне ураження шкіри, %	96,2	26,7	<0,001
mRSS	22,9±7,8	15,5±8,9	0,007
Scl-70, n (%)	15 (57,7)	3 (20,0)	0,024
ACA, n (%)	0,0	7 (46,7)	<0,001
СРБ (мг/дл)	1,3±2,3	2,3±2,9	0,069

Примітки: Ж-жінки, Ч-чоловіки, Scl-70 – антитіла до топоізомерази-1, ACA – антицентромерні антитіла, mRSS – модифікована шкала Роднана, СРБ – С-реактивний білок. Дані наведено у форматі середнє ± стандартне відхилення (M ± SD) для кількісних показників або у вигляді n (%) – для категоріальних змінних

регіургітації на трикуспідальному клапані у групі з ІЗЛ перевищувала діагностичний поріг 2,8 м/с, що може свідчити про наявність підвищеного тиску в легеневій артерії як потенційного наслідку діастолічної дисфункції. Водночас ФВ ЛШ залишалася збереженою, що відповідає типовому профілю діастолічної, а не систолічної серцевої недостатності.

Гастроінтестинальні прояви ССД, зокрема рефлюкс-езофагіт та дисфагія, спостерігалися з подібною частотою в обох групах. Узагальнені результати наведено в таблиці 2.

Капіляроскопію нігтьового ложа було проведено 28 особам, у решти 13 пацієнтів це дослідження не виконано через обмежену

доступність методу на момент перебування їх на стаціонарному лікуванні. У пацієнтів із ІЗЛ достовірно частіше виявлялися дигітальні виразки та втрата капілярів за даними капіляроскопії порівняно з пацієнтами без ІЗЛ. Аналіз патернів мікроциркуляції показав, що серед пацієнтів із ІЗЛ не було жодного випадку раннього склеродермічного патерну, та переважали активний та пізній склеродермічні патерни. Узагальнені результати наведено в таблиці 3.

Таблиця 2

Показники тестів легеневої функції, ехокардіографічного дослідження пацієнтів з ССД залежно від наявності ІЗЛ

Показник	Пацієнти з ІЗЛ (n=26)	Пацієнти без ІЗЛ (n=15)	p
ФЖЕЛ, %	74,9±23,8	96,5±11,6	0,010
ФЖЕЛ, мл	2223,4±757,5	3476,2±1030,5	0,001
DLCO, %	51,3±19,5	72,6±15,7	0,093
Е/А <0,8, n (%)	15 (57,7)	3 (20,0)	0,025
ФВ ЛШ, %	63,0±11,9	59,7±3,3	0,024
СТЛА, мм.рт.ст	39,1±15,7	32,4±6,4	0,127
TAPSE, см	1,93±0,33	1,85±0,10	0,710
Відношення базальних розмірів ПШ/ЛШ	1,08±0,59	0,89±0,22	0,338
Швидкість регургітації на ТК, м/с	2,88±0,57	2,43±0,38	0,139
T6XX, м	281,5±64,5	396,7±59,5	<0,001
Рефлюкс-езофагіт, n (%)	18 (69,2)	11 (78,6)	0,715
Дисфагія, n (%)	8 (30,8)	5 (33,3)	1,0

Примітки: ФЖЕЛ – функціональна життєва ємність легень, DLCO – дифузійна здатність по монооксиду вуглецю, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, СТЛА – систолічний тиск легеневої артерії, TAPSE – систолічний рух кільця трикуспідального клапана, ПШ/ЛШ – правий шлуночок/лівий шлуночок, T6XX – тест 6-хвилинної ходьби. Дані наведено у форматі середнє ± стандартне відхилення (M ± SD) для кількісних показників або у вигляді n (%) – для категоріальних змінних

Таблиця 3

Показники відеокapіляроскопії нігтьового ложа у пацієнтів з ССД залежно від наявності ІЗЛ

Показник	Пацієнти з ІЗЛ (n=26)	Пацієнти без ІЗЛ (n=15)	p
Дигітальні виразки, n (%)	18 (69,2)	5 (33,3)	0,049
Втрата капілярів за даними капіляроскопії, n (%)	13 (76,5)	3 (27,3)	0,033
Ранній склеродермічний патерн, n (%)	0	2 (18,2)	–
Активний склеродермічний патерн, n (%)	7 (41,2)	6 (54,5)	–
Пізній склеродермічний патерн, n (%)	10 (58,8)	3 (27,3)	–

Примітка. Дані наведено у вигляді n (%) – для категоріальних змінних

ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження виявлено низку клінічних та лабораторних ознак, що асоціюються з наявністю ССД-ІЗЛ. Отримані результати підтверджують та розширюють існуючі літературні дані.

Зокрема, не виявлено статистично достовірного зв'язку між віком, статтю або тривалістю захворювання та наявністю ІЗЛ, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [10, 17]. У нашій вибірці відзначено достовірну асоціацію між ІЗЛ та дифузною формою ССД, вищими показниками mRSS та позитивністю anti-Scl-70, що відповідає вже наявним даним про роль цих чинників як маркерів тяжчого перебігу захворювання та вищого ризику ураження легень [3, 10, 12, 14].

Відомо, що ССД-ІЗЛ має серйозні наслідки для пацієнтів, суттєво впливаючи на якість життя, функціональний статус і виживання. У пацієнтів із ССД-ІЗЛ у нашому аналізі було виявлено достовірне зниження показників ФЖЄЛ у порівнянні з пацієнтами без ІЗЛ, що відображає зменшення об'єму легень та свідчить про порушення вентиляційної функції. DLCO у групі з ІЗЛ також був знижений, однак відмінність не досягла статистичної достовірності, хоча спостерігалася виражена тенденція до нижчих значень. Згідно з аналізом даних, DLCO було визначено не у всіх пацієнтів, що, ймовірно, могло вплинути на результати порівняння. Такі зміни з боку функціональних тестів дихання є характерними для ураження легень при ССД і раніше були описані як важливі маркери ураження альвеоло-капілярної мембрани та зниження еластичності легеневої паренхіми [2, 10].

Зниження DLCO та ФЖЄЛ у пацієнтів із ССД-ІЗЛ не лише відображає ступінь ураження легень, але також асоціюється з несприятливим прогнозом. Зокрема, у проспективному когортному дослідженні, проведеному Volkmann et al., було показано, що раннє зниження ФЖЄЛ $\geq 10\%$ протягом першого року спостереження достовірно передбачає підвищений ризик смертності

протягом наступних років [2]. Крім того, результати метааналізу, проведеного Winston et al., підтверджують, що DLCO $< 60\%$ від належного є незалежним фактором ризику прогресування та летальності у пацієнтів із ССД-ІЗЛ [18].

У ході дослідження виявлено, що пацієнти з ССД-ІЗЛ значно частіше мали зниження співвідношення Е/А $< 0,8$, що може свідчити про порушення релаксації лівого шлуночка - одну з форм ДД ЛШ І типу згідно з критеріями ASE/EACVI [19]. Отримані дані підтверджують зростаючі докази ролі ДД ЛШ при ССД-ІЗЛ. Як зазначено у дослідженнях Ross et al., саме ранній релаксаційний тип діастолічної дисфункції є найпоширенішим у хворих на ССД та асоціюється з прогресуючим ремоделюванням міокарда, навіть при збереженій ФВ ЛШ [20]. Важливим у контексті наших результатів є також підвищення швидкості регургітації на трикуспідальному клапані у групі з ІЗЛ, що, хоча й не досягло статистичної достовірності, може вказувати на підвищений тиск у легеневій артерії. Це опосередковано підтверджує взаємозв'язок між ДД ЛШ і розвитком легеневої гіпертензії, що було раніше виявлено Hinze et al. як один із предикторів підвищеної смертності в когорті пацієнтів з ССД [21].

Оцінка фізичної витривалості за допомогою Т6ХХ виявила суттєве зниження дистанції у пацієнтів з ІЗЛ у порівнянні з пацієнтами без ураження легень. Це узгоджується з результатами метааналізу Vandecasteele E. et al., у якому було показано, що пацієнти з ССД-ІЗЛ або легеневою гіпертензією мають достовірно нижчі показники у цьому тесті, що пов'язано з обмеженням кисневого транспорту, м'язовою слабкістю та кардіореспіраторною недостатністю [22]. У нашій вибірці це зниження переносимості навантаження може бути зумовлене комплексним впливом легеневого фіброзу, діастолічної дисфункції та, ймовірно, прихованої легеневої гіпертензії, яка потребує подальшої оцінки.

Важливим аспектом у контексті патогенезу та прогнозування ССД-ІЗЛ є зміни капіляроскопічного патерну. У дослідженні

Velauthapillai A. et al. було проведено аналіз даних із реєстру Європейської групи з клінічних випробувань та досліджень системної склеродермії (EUSTAR) з метою оцінки взаємозв'язку між капіляроскопічними показниками та ризиком розвитку ІЗЛ. Встановлено, що виражена втрата капілярів на нігтьовому ложі є достовірним предиктором формування ССД-ІЗЛ [23].

У дослідженні Rajendran A. et al. здійснено порівняльний аналіз капіляроскопічних змін у пацієнтів із змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ) та ССД-ІЗЛ. У пацієнтів із ССД-ІЗЛ було зафіксовано достовірно більше зниження щільності капілярів, тоді як у групі ЗЗСТ-ІЗЛ частіше спостерігалися розширені капіляри [24].

У дослідженні Guillén-Del-Castillo A. et al. підтверджено, що зниження щільності капілярів у пацієнтів з ІЗЛ супроводжується активним неоангіогенезом, а пізній капіляроскопічний патерн корелює зі зниженими показниками ФЖЄЛ. Наявність гігантських капілярів асоціювалася з нижчими значеннями DLCO, що свідчить про взаємозв'язок мікросудинної патології з функціональним ураженням легень [25].

Отримані результати не лише підтверджують дані попередніх досліджень, але й мають кілька важливих аспектів, які підсилюють їх клінічну значущість. Насамперед, дослідження базувалося на мультифакторному підході, що поєднав клінічну, серологічну, функціональну, ехокардіографічну та капіляроскопічну оцінку. Такий дизайн дозволив комплексно охарактеризувати пацієнтів із ССД та виявити асоціації між різними клініко-інструментальними проявами захворювання.

Крім того, наше дослідження встановило нові асоціації між мікроангіопатією та ІЗЛ. Зокрема, наявність активних і пізніх склеродермічних капіляроскопічних патернів та втрата капілярів були достовірно пов'язані з ІЗЛ. Це свідчить про потенційну роль капіляроскопії як інструменту стратифікації ризику у пацієнтів із ССД і підкреслює доцільність її регулярного застосування у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

1. При системній склеродермії характерно розвиток ССД-ІЗЛ, яке асоціюється з дифузною формою ССД та більш вираженим ступенем ураження шкіри за шкалою Родмана.
2. Наявність антитіл до топоізомерази-І корелювала з підвищеним ризиком формування ССД-ІЗЛ, тоді як антицентромерні антитіла частіше зустрічалися у пацієнтів без ураження легень.
3. Пацієнти з ССД-ІЗЛ мали достовірно нижчі показники ФЖЄЛ, тенденцію до зниження DLCO, а також зменшення співвідношення $E/A < 0,8$, що може вказувати на початкові прояви діастолічної дисфункції лівого шлуночка.
4. Ураження мікроциркуляторного русла у пацієнтів із ССД-ІЗЛ характеризувалося активними та пізніми капіляроскопічними патернами, зниженням щільності капілярів та більш частою появою дигітальних виразок.
5. Отримані дані підтверджують необхідність ранньої комплексної діагностики, стратифікації ризику та персоналізованого ведення пацієнтів із ССД-ІЗЛ. Подальші дослідження мають бути спрямовані на збільшення вибірки, довготривале проспективне спостереження та вивчення ролі мікроангіопатії у прогресуванні легеневого ураження, що сприятиме розробці нових діагностичних та терапевтичних стратегій.

Обмеження дослідження

Наше дослідження має кілька обмежень, які варто враховувати при інтерпретації результатів. По-перше, вибірка пацієнтів була відносно невеликою ($n=41$) та одноцентровою, що може впливати на узагальнення висновків, хоча навіть за таких умов виявлено достовірні відмінності між групами. По-друге, оцінка діастолічної дисфункції лівого шлуночка ґрунтувалася лише на показнику $E/A < 0,8$, без використання розширених

ехокардіографічних параметрів. Крім того, не включено визначення біомаркерів серцевої недостатності (зокрема NT-proBNP), що могло б доповнити аналіз. По-третє, відсутність довгострокового проспективного спостереження обмежує можливість оцінити динаміку прогресування захворювання та його взаємозв'язок із серцево-судинними проявами.

Подяка. Автори висловлюють вдячність лікарям-ревматологам ревматологічного відділення КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня» м. Києва, які були залучені до клінічного спостереження та лікування пацієнтів із системною склеродермією, включених у аналіз.

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

Джерела фінансування. Дослідження проведено в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

REFERENCES

1. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(8):1201–13. doi: 10.1002/art.42860.
2. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):122–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213708.
3. Qiu M, Nian X, Pang L, Yu P, Zou S. Prevalence and risk factors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in East Asia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(12):1449–59. doi: 10.1111/1756-185X.14206.
4. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest.* 2008;134(3):601–5. doi: 10.1378/chest.08-0053.
5. Konopka KE, Myers JL. Interstitial lung disease pathology in systemic sclerosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211032437. doi: 10.1177/1759720X211032437.
6. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1067–77. doi: 10.1002/art.40027.
7. Zhao W, Wang L, Wang Y, Yuan H, Zhao M, Lian H, et al. Injured Endothelial Cell: A Risk Factor for Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8749. doi: 10.3390/ijms24108749.
8. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902026. doi: 10.1183/13993003.02026-2019.
9. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NS, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013;40(4):435–46. doi: 10.3899/jrheum.120725.
10. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;201(6):650–60. doi: 10.1164/rccm.201903-0563CI.
11. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):219–27. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455.
12. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification

- in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):465–76. doi: 10.1002/art.41153.
13. Al-Sheikh H, Ahmad Z, Johnson SR. Ethnic Variations in Systemic Sclerosis Disease Manifestations, Internal Organ Involvement, and Mortality. *J Rheumatol.* 2019;46(9):1103–8. doi: 10.3899/jrheum.180042.
14. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adlerley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220210. doi: 10.1183/16000617.0210-2022.
15. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
16. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2527–39. doi: 10.1002/art.39718.
17. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: A systematic review. *Chest.* 2014;146(2):422–36. doi: 10.1378/chest.13-2626.
18. Ahmed SS, Johnson SR, Meaney C, Chau C, Marras TK. Lung function and survival in systemic sclerosis interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2326–8. doi: 10.3899/jrheum.140156.
19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277–314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
20. Ross L, Patel S, Stevens W, Burns A, Prior D, La Gerche A, et al. The clinical implications of left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(10):1986–92. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/irc0ih.
21. Hinze AM, Perin J, Woods A, Hummers LK, Wigley FM, Mukherjee M, et al. Diastolic Dysfunction in Systemic Sclerosis: Risk Factors and Impact on Mortality. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(5):849–59. doi: 10.1002/art.42054.
22. Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;212:265–73. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.084.
23. Velauthapillai A, de Vries-Bouwstra JK, Henes J, Czirkjak L, Dagna L, Riemekasten G, et al. Longitudinal association between nailfold capillaroscopy and incident interstitial lung disease: A EUSTAR database analysis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2025;23971983241307692. doi: 10.1177/23971983241307692.
24. Rajendran A, Maikap D, Padhan P, Misra R, Singh P. A comparison of nailfold video capillaroscopy findings in mixed connective tissue disease interstitial lung disease vs systemic sclerosis interstitial lung disease: A single-centre study. *Mediterr J Rheumatol.* 2024;35(2):263–71. doi: 10.31138/mjr.260423.cnv.
25. Guillén-Del-Castillo A, Simeón-Aznar CP, Callejas-Moraga EL, Tolosa-Vilella C, Alonso-Vila S, Fonollosa-Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates with functional respiratory parameters. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):281. doi: 10.1186/s13075-018-1775-9.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: ASSESSMENT OF POTENTIAL RISK FACTORS AND ASSOCIATION WITH CLINICAL AND INSTRUMENTAL MANIFESTATIONS

^{1,2}Dzhus M.B., ¹Karasevska T.A., ²Ivashkivskiy O.I., ²Potomka R.A.,
²Novitska G.L., ¹Mulik K.S.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²St. Michael's Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Background. Interstitial lung disease (ILD) is one of the most frequent and life-threatening manifestations of systemic sclerosis (SSc), significantly worsening the prognosis and quality of life of patients. Identification of risk factors for its development, particularly serological and microcirculatory alterations, is crucial for optimizing patient management and preventing progression of pulmonary fibrosis.

Aim: to identify potential risk factors for ILD development in patients with SSc and to evaluate its association with clinical, laboratory, and instrumental features of the disease.

Materials and methods. Data from 41 patients with SSc were analyzed. Depending on the presence of ILD according to multislice computed tomography (MSCT) of the chest, patients were divided into two groups. The assessment included forced vital capacity (FVC), diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), nailfold videocapillaroscopy, echocardiography, serological profile, and the degree of skin involvement evaluated using the modified Rodnan skin score (mRSS). Statistical analysis was performed using Jamovi 2.3.28.0.

Results. ILD was significantly associated with the diffuse form of SSc (96.2% vs. 26.7%; $p < 0.001$), higher mRSS values (22.9 vs. 15.5; $p = 0.007$), anti-Scl-70 positivity (57.7% vs. 19.2%; $p = 0.024$), lower FVC (74.9% vs. 96.5%; $p = 0.010$), and a reduced E/A ratio < 0.8 , indicating early signs of left ventricular diastolic dysfunction (57.7% vs. 20.0%; $p = 0.025$). Patients with ILD more frequently demonstrated active and late capillaroscopic patterns (41.2% and 58.8%, respectively), accompanied by decreased capillary density (76.5% vs. 27.3%; $p = 0.033$). In addition, digital ulcers were observed more often in this group (69.2% vs. 33.3%; $p = 0.049$).

Conclusion. The presence of ILD in SSc is significantly associated with several unfavorable clinical and instrumental features, including the diffuse disease subtype, more severe skin fibrosis, reduced FVC and DLCO, decreased E/A ratio < 0.8 as a potential marker of diastolic dysfunction, as well as active/late capillaroscopic patterns and higher prevalence of digital ulcers. These findings emphasize the importance of early comprehensive diagnostics, risk stratification, and a personalized approach to the management of patients with SSc.

Key words: systemic sclerosis, interstitial lung disease, nailfold capillaroscopy, diffuse cutaneous systemic sclerosis, microcirculation.

ГОМЕОКІНЕТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ АСТМАТИЧНОГО СИНДРОМУ З УРАХУВАННЯМ ВЕГЕТАТИВНОГО ПАСПОРТУ ПАЦІЄНТА І ФОРМИ КОМОРБІДНОСТІ

Сокрут В.М. <https://orcid.org/0000-0002-1430-1758>

Литвинова О.В. <https://orcid.org/0009-0000-3601-5624>

Сокрут О.П. <https://orcid.org/0000-0002-7089-1967>

Муллахметов А.Г. <https://orcid.org/0009-0000-4101-6023>

Сокрут М.В. <https://orcid.org/0009-0001-5702-1406>

Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна

Актуальність. Дихальні практики складають важливий напрямок в реабілітаційній та спортивній медицині, яку можна визначити як науку з оптимізації порушених параметрів гомеокінезу та механізмів адаптації. Форма астматичного синдрому в значній мірі залежить від вегетативного паспорту, форми коморбідності та гомеокінезу.

Ціль: визначити форми астматичного синдрому з урахуванням вегетативного паспорту і форми коморбідності.

Матеріали та методи. Базові результати отримані сучасними методами дослідження на кафедрах реабілітаційної та спортивної медицини і акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету і Медіко-реабілітаційному центрі «Драйв-Медікал» (м. Кропивницький, Україна). Пацієнти з астматичним синдромом були поділені на 2 групи згідно даним спектрального аналізу серцевого ритму (САСР) та автоматизованого визначення параметрів гомеокінезу і «вегетативного паспорту». Для визначення форми коморбідності досліджували рівень кальцію в крові і волоссі. Статистична обробка отриманих результатів проведена з допомогою програми «Statistica-Stat-Soft» (США).

Результати. Результати варіаційної пульсометрії, потужність спектрів серцевого ритму в діапазонах низьких (LF) і високих (HF) частот, а також їх співвідношення LF/HF (індекс симпатико-вагусної рівноваги) підтверджували значну роль вегетативного паспорту в патогенезі астматичного синдрому. Індекс симпатико-вагусної рівноваги в контрольній групі склав $1,60 \pm 0,05$. Його значення $>1,65$ вказували на домінування симпатотонії, а $<1,55$ – відображав ваготонію. Отримані закономірності і тісний кореляційний зв'язок параметрів патології легень з вегетативним паспортом підтверджували «вегето-гомеокінетичну теорію патології», яка відображала еволюцію концепції стресу, формування дизадаптації.

Висновок. Проведені дослідження дозволили визначити інформативні показники вегетативного паспорту пацієнта, сформулювати ваготонічний та симпатотонічний гомеокінез, форму астматичного синдрому і коморбідності.

Ключові слова: астма; вегетативна нервова система, коморбідність.

Актуальність. Дихальні практики складають важливий напрямок в реабілітаційній та спортивній медицині, яку визначають «наукою з оптимізації порушених параметрів гомеокінезу та механізмів адаптації» [1-3]. Відомі дихання по Бутейко, Клапчуку, Стрельниковій, Ламазу, Муллахметову-Сокруту, вольове управління дихання (ВУД) які довели свою ефективність в клініці [4].

В медицині все більше затребуваними стають патогенетичні класифікації типових клінічних синдромів з різними фено- і ендотипами, в тому числі астматичного, який зустрічається при астмі, хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), цукровому діабеті, менопаузі, ожирінні, тощо [4, 6]. Супутня патологія погіршує клінічний прогноз, що дозволяє розглядати коморбідність в руслі єдиного патогенезу основної та супутньої патології [2, 7].

Гомеокінетичне дихання запускає цілий ряд фізіологічних і біохімічних процесів, в тому числі ефект Веріго-Бора – залежність ступеня дисоціації оксигемоглобіну від величини парціального тиску вуглекислоти в альвеолярному повітрі і крові, при падінні якого спорідненість кисню до гемоглобіну підвищується, що ускладнює перехід кисню з капілярів у тканини. Також має значення розширення судин, зниження збудливості дихального центру, корекція вегетативної регуляції в залежності від схеми вправ за вегетативним паспортом (тонізація чи седатація), підвищення стійкості до коливань кислотно-лужної рівноваги крові за рахунок оптимізації роботи бікарбонатного та гемоглобінового буфера [4].

На нашу думку, форму коморбідності може визначати рівень внутрішньоклітинного кальцію, відображенням якого є вміст кальцію у волоссі. Виділяють кальцій-дефіцитну (на тлі остеопорозу) і кальцій-надлишкову (при атеросклерозі) коморбідність [1, 3, 8]. Інформативним показником вегетативної дисрегуляції виступає індекс симпатовагусної рівноваги, який розраховують при спектральному аналізі ЕКГ [1, 2]. Вегетативний

паспорт та клінічну форму соматогенії визначають по тестам В.М. Сокрута [9].

Захворювання реалізуються згідно генотипу на системному, органному та клітинному рівнях порушення параметрів гомеокінезу (вегето-гомеокінетична теорія патології В.М. Сокрута), що відслідковують за індексами рівноваги системи-антисистеми [1, 2]. Запропонований варіант гомеокінетичної класифікації астматичного синдрому виноситься на обговорення для прийняття загальної лікарської позиції в пульмонології, реабілітаційній та спортивній медицині.

Ціль: визначити форми астматичного синдрому з урахуванням вегетативного паспорту і форми коморбідності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Базові результати для класифікації астматичного синдрому отримані на клінічних кафедрах реабілітаційної та спортивної медицини і акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету, Медіко-реабілітаційному центрі «Драйв-Медікал» (м. Кропивницький, Україна). Пацієнти з астматичним синдромом були поділені на 2 групи згідно даним спектрального аналізу серцевого ритму (САСР) та автоматизованого визначення параметрів гомеокінезу і «вегетативного паспорту» [9]. Показники норми вивчалися у групі здорових осіб в аналогічній віковій категорії у 40 практично здорових людей (контрольна група).

Для визначення форми коморбідності досліджували рівень кальцію (Ca) в крові і волоссі, який визначався методом спектрального аналізу волосся [3]. Використовували атомно-абсорбційний спектрометр «SolAAr-Mk2-MOZe» з електрографітовим атомізатором (Великобританія). Остеопороз підтверджували результатами двоенергетичної рентгенівської остеоденситометрії проксимального відділу стегнової кістки («QDR-4500-Delphi-Hologic», США), а ознаки атеросклерозу встановлювали при УЗД судин.

Оцінку вегетативного тонузу здійснювали за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "ANS-Pro" та «Кардіолаб-2000» (Україна). Спектральний аналіз п'ятихвилинних послідовностей RR-інтервалів електрокардіограм проводили з допомогою метода швидкого перетворення Фур'є. На ритмокардіограмах визначали потужність LF (Low Frequency – зона низьких частот (0,05-0,15 Гц) і HF (High Frequency – зона високих частот (0,15-0,5 Гц), а також індекс симпато-вагусної рівноваги (ICBP), як співвідношення LF/HF. Потужність HF зв'язана з коливаннями вагусного тонузу при диханні та визначає активність парасимпатичної ВНС, а LF змінюється за рахунок механізмів регуляції судинного тонузу і відображає стан симпатичної ланки.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проведена з допомогою варіаційного, непараметричного, кореляційного, регресивного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу («Statistica-Stat-Soft», США). Оцінювали середнє значення (M), його стандартну похибку (m) і відхилення (SD), параметричні коефіцієнти кореляції Пірсона і непараметричні Кендалла, критерії регресії, дисперсії Брауна-Форсайта, Уїлкоксона-Рао, Макнемара-Фішера, Ст'юдента і достовірність статистичних показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати варіаційної пульсометрії, потужність спектрів серцевого ритму в діапазонах LF і HF, а також їх співвідношення LF/HF (індекс симпато-вагусної рівноваги) підтверджували значну роль вегетативного паспорту в патогенезі астматичного синдрому (табл. 1).

Індекс симпато-вагусної рівноваги в контрольній групі склав $1,60 \pm 0,05$. Його значення $>1,65$ вказували на домінування симпатотонії, а $<1,55$ – відображав ваготонію. Отримані результати індексу LF/HF показали можливість його використання в якості діагностичного критерію визначення вегетативного паспорту і форми астматичного синдрому. Отримані закономірності і тісний кореляційний зв'язок параметрів різних форм патології легень з вегетативним паспортом підтверджували «вегето-гомеокінетичну теорію патології», яка відображала еволюцію концепції стресу, формування дизадаптації [1-3].

Форми коморбідності уточнювали вегетативний паспорт пацієнта (таблиця 2).

У ваготоніків з «вологою» астмою визначалась кальцій-дефіцитна, у симпатотоніків з «сухою» астмою – кальцій-надлишкова коморбідність, що пов'язують з пермісивними властивостями норадреналіна і адреналіна підвищувати рівень

Таблиця 1

Показники спектрального аналізу ритму серця (CAPC) пацієнтів з різними формами астматичного синдрому ($M \pm m$)

Групи	Показники		
	LF	HF	LF/HF
Контроль (n=40)	$786,2 \pm 20,5$	$489,1 \pm 12,4$	$1,59 \pm 0,05$
1-а група (ваготоніки з «вологою» астмою і високим титром IgE)	$370,8 \pm 9,0^*$	$394,7 \pm 12,0^*$	$0,91 \pm 0,04^*$
2-а група (симпатотоніки з серонегативною «сухою» астмою та низьким титром IgE)	$607,5 \pm 12,4^*$	$314,8 \pm 14,0^*$	$2,01 \pm 0,09^*$

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця показників у порівнянні з контрольною групою статистично значуща

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за показниками мінеральної щільності кістки (BMD) та вмісту кальцію в крові і волоссі (M±SE)

Ознаки	Контрольна група	Групи хворих на астматичний синдром	
		1-а	2-а
BMD, -SD	2,0±0,60	0,92±0,091	1,9±0,14
Ca в крові мг/л	99,4±3,71	65,7±2,1	57,5±1,6
Ca в волоссі мкг/г	302,3±17,22	243,7±19,43*	368,6±22,5*

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця показників у порівнянні з контрольною групою статистично значуща

внутрішньоклітинного кальцію. Більше інформативними виявились показники кальцію у волоссі, які можуть бути використані для визначення вегетативного паспорту і патогенетичної форми астматичного синдрому та соматогенії. Запропонована кальцій-дефіцитна та кальцій-надлишкова коморбідність дозволила об'єднати типові клінічні синдроми з єдиним патогенезом.

Проведені дослідження дозволили визначити інформативні показники вегетативного паспорту пацієнта, сформулювати ваготонічний та симпатотонічний гомеокінез, форму астматичного синдрому і коморбідності. Симпатотоніки (основний медіатор – норадреналін) схильні до кальцій-надлишкової коморбідності, адренергічних, серотонін-надлишкових паніко-фобічних соматогеній, домінування катаболічних гормонів, ацидозу та імунодефіцитних станів, що підтверджують результати САСР, психологічне тестування та індекси рівноваги параметрів гомеокінезу. Розвиваються оксидні пошкодження в легенях (емфізема, бронхектична хвороба, «ішемічні легені») [2, 25, 26].

Ваготоніки (основний/домінуючий медіатор/посередник – ацетилхолін) схильні до кальцій-дефіцитної коморбідності (остеопорозу), ацетилхолінових, серотонін-дефіцитних тривожно-депресивних соматогеній, домінування анаболічних

гормонів, алергії, алкалозу, які запускають механізми аутоімунної агресії при астматичному синдромі з формуванням «застійних легень» і ХОЗЛ [2, 27, 28].

Сучасні погляди на респіраторну (легеневу) патологію свідчать про високий ступінь взаємозв'язку між станом центральної нервової системи (в тому числі вегетативної), ендокринною регуляцією, імунітетом, метаболізмом та морфо-функціональним станом легень, що потребує розглядати астматичний синдром з урахуванням вегетативного паспорту, форми гомеокінезу та коморбідності. Запропоновано поняття «респіраторний гомеокінез». Визначення вегетативного паспорту, механізму патогенезу фено- та ендотипів астми (Th2 високий, Th2 низький, незалежно від запалення); ключових біомаркерів (еозинофілів, IgE, FeNO та нейтрофілів), ліганд (протеїнкіназа, miRNAs, ORMDL3, Гасдермін В) дозволяють встановити порушення параметрів гомеокінезу при астматичному синдромі [27, 28], розробити класифікацію та техніку гомеокінетичного дихання по Муллахметову-Сокруту [4]. Ключові імунологічні (аутоімунна агресія) та окисні (окисний стрес, «кальцієвий апоптоз») механізми пошкодження лежать в основі різних фенотипів астматичного синдрому і можуть бути використані для диференційного призначення біологічних препаратів при важкій астмі [17-19].

ВИСНОВОК

Гомеокінетична класифікація астматичного синдрому з урахуванням вегетативного паспорту і форми коморбідності лежить в основі інноваційних тестів по їх визначенню, що дозволяє виставити реабілітаційний діагноз та передбачити реабілітаційну тактику.

REFERENCES

1. Sokrut MV, Gozhenko AI, Klymovitsky FV, Sokrut VM, Sokrut OP, Popov VM, Levitin EY, Lyakh YU. Violations of homeokinesis parameters in joint pathology and their endoprosthetics: scientific monograph. Lviv: Publishing House PP "Magnolia 2006", 2024 – 310 p. [Ukrainian]
2. Physical, rehabilitation medicine: Neurorehabilitation. Textbook for students and doctors / Edited by prof. V. Sokrut – Lviv: Publisher T. Marchenko. 2022;2. 292 p. [Ukrainian]
3. Sokrut MV. Elementosis in joint pathology and endoprosthetics: monograph. Slavyansk: Drukarskyi dvir, 2021. 218 p. [Ukrainian]
4. Mullakhmetov AG, Sokrut MV, Sokrut OP, Litvinova OV. Respiratory gymnastics for students depending on their vegetative passport. World of scientific research: materials of the XXXIII International scientific and practical Internet conference (Ternopil, June 24–25, 2025). – 2025. – Issue 43. – P. 66-76. Access mode: <https://www.economy-confer.com.ua/full-article/6265/> [Ukrainian]
5. Hassan EEM, Abusaad FE, Mohammed BA. Effect of the Buteyko breathing technique on asthma severity control among school-age children. Egyptian Journal of Bronchology. 2022;16:149. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43168-022-00149-3>.
6. Liu A., Zhang Y., Yadav C. P., Chen W. An updated systematic review on asthma exacerbation risk prediction models between 2017 and 2023: risk of bias and applicability. Journal of Asthma and Allergy. 2025; 18:123–136. DOI: <https://doi.org/10.2147/JAA.S509260>.
7. Mai K, Maverakis E, Li J, Zhao M. Maintaining and Restoring Gradients of Ions in the Epidermis: The Role of Ion and Water Channels in Acute Cutaneous Wound Healing. Advances in Wound Care (New Rochelle). 2023;12(12):696–709. DOI: <https://doi.org/10.1089/wound.2022.0128>.
8. Du Y, Qi X, Zhang L, Yang Y, Chen T. Calcium influx-induced lytic cell death disrupts skin immune homeostasis. Cell Discovery. 2023;124. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00623-2>.
9. Sokrut VM. Clinical test for determining the form of somatogenesis. [Internet]. Available on: <https://sokrut.com/somatogenytest2>. [Ukrainian]
10. McGregor J, Yates M, Thorley AJ. Asthma phenotypes in the era of personalized medicine. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(19): 6207. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12196207>.
11. Aztatzi-Aguilar OG, Vargas-Domínguez C, Debray-Garcia Y, et al. Biochemical and hematological relationship with the evaluation of autonomic dysfunction by heart rate recovery in patients with asthma and type 2 diabetes. Diagnostics. 2021;11(12): 2187. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122187>
12. Listyoko AS, Harada T, Inui G, Yamasaki A. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. Frontiers in Medicine. 2024;11:1305638. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1305638>.
13. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. Cells. 2022;11(17): 2764. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11172764>.
14. Donoghue LJ, Benner C, Chang D, et al. Integrating biobank-scale genetics and plasma proteomics reveals evidence for causal processes in asthma risk and heterogeneity. Cell Genomics. 2025; 5(7):100840. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2025.100840>.
15. Kim J, Park M, Lee S Y. Update on inflammatory biomarkers for defining asthma phenotype. Allergy, Asthma & Immunology Research. 2024;16(5): 462–478. DOI: <https://doi.org/10.4168/aair.2024.16.5.462>.
16. Harfouch RM. Genetic, inflammatory and immunological biomarkers for the early as-

- assessment of allergic asthma: a current update. Polish Journal of Allergology. 2025; 2(1): 1-10. DOI: <https://doi.org/10.5114/pja.2025.151298>.
17. Sun B, Shen K, Zhao R, Li Y, Xiang M, Lin J. Precision medicine for severe asthma – biological targeted therapy. International Immunopharmacology. 2024;125:112189. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112189>.
 18. Zhang Y, Li J, Wang X, Zhao J. Genetic biomarkers of sex differences in asthma prevalence determined by machine learning. Frontiers in Medicine. 2024;11:1397746. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1397746>.
 19. Zhu Y. Exploring biomarkers in asthma: insights from serum metabolomics. Allergy, Asthma & Immunology Research. 2024;16(3): 211–225. DOI: <https://doi.org/10.4168/aaair.2024.16.3.211>.
 20. Ghusheyani MM, Al-Assemy A, Al-Nablus AI. Psychological stress and its association with bronchial asthma in adults in Saudi Arabia. Saudi Med. J. 2024; 46(5):560–567. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2024.5.10358074>.
 21. Salsman ML, Nordberg HO, Howell J, Berthet-Miron MM, Rosenfield D, Ritz T. Psychological distress and symptom-related burnout in asthma during the COVID 19 pandemic. Journal of Behavioral Medicine. 2023;46(6):960–972. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10865-023-00412-y>.
 22. Real FG, Svanes C, Macsali F, Omenaas ER. Hormonal factors and respiratory health in women – a review. Clinical Respiratory Journal. 2008;2(1):111-119. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2008.00093.x>.
 23. Eun-Kyung Kon, Tae-Wook Kang, Taeyun Oh, Oak-Sung Choo, Young-Min Ye, Hae Sim Park, Ga-Young Ban. Nasal Transcriptome and Epigenome Analysis Identifies the Pathogenic Features of Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. Allergy Asthma Immunol Res. 2023;15(5): 682–694. DOI: <https://doi.org/10.4168/aaair.2023.15.5.682>.
 24. G-Y Ban, K Cho, S-H Kim, M K Yoon, J H Kim, H Y Lee, Y S Shin, Y-M Ye, J-Y Cho, H-S Park. Metabolomic analysis identifies potential diagnostic biomarkers for aspirin exacerbated respiratory disease. Clin Exp Allergy. 2017;47(1):37–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12797>.
 25. McDuffie EL, Panettieri RA Jr, Scott CP. G_{12/13} signaling in asthma. Respiratory Research. 2024; 25:295. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02920-0>.
 26. Chiu KY, Li JG, Lin Y. Calcium channel blockers for lung function improvement in asthma: a systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(6): 518–523.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.013>.
 27. Connett GJ. Asthma, classical conditioning, and the autonomic nervous system – a hypothesis for why children wheeze. Archives of Disease in Childhood. 2024 May;109(6):462–467. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325441>.
 28. Couto M, Silva D, Santos P, Queirós S, Delgado L, Moreira A. Exploratory study comparing dysautonomia between asthmatic and non asthmatic elite swimmers. Rev Port Pneumol. 2015;21(1):22–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.05.004>.

HOMEOKINETIC CLASSIFICATION OF ASTHMATIC SYNDROME TAKING INTO ACCOUNT THE PATIENT'S VEGETATIVE PASSPORT AND COMORBIDITY FORM

Sokrut V.M., Lytvynova O.V., Sokrut O.P., Mullahmetov A.G., Sokrut M.V.

Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

Background. Breathing practices are an important direction in rehabilitation and sports medicine, which can be defined as the science of optimizing impaired homeokinesis parameters and adaptation mechanisms. The form of asthmatic syndrome largely depends on the vegetative passport, the form of comorbidity and homeokinesis.

Aim: to determine the forms of asthmatic syndrome taking into account the vegetative passport and the form of comorbidity.

Materials and methods. The basic results were obtained by modern research methods at the Departments of Rehabilitation and Sports Medicine and Obstetrics and Gynecology of Donetsk National Medical University and the Medical Rehabilitation Center "Drive-Medical" (Kropivnitsky, Ukraine). Patients with asthmatic syndrome were divided into 2 groups according to the data of spectral analysis of heart rate (SASR) and automated determination of homeokinesis parameters and "vegetative passport". To determine the form of comorbidity, the level of calcium in the blood and hair was studied. Statistical processing of the obtained results was carried out using the program "Statistica-Stat-Soft" (USA).

Results. The results of variational pulsometry, the power of heart rate spectra in the low (LF) and high (HF) frequency ranges, as well as their LF/HF ratio (sympathovagal balance index) confirmed the significant role of the vegetative passport in the pathogenesis of asthmatic syndrome. The index of sympatho-vagus balance in the control group was 1.60 ± 0.05 . Its value >1.65 indicated the dominance of sympathotonia, and <1.55 reflected vagotonia. The obtained patterns and the close correlation of the parameters of lung pathology with the vegetative passport confirmed the "vegetative-homeokinetic theory of pathology", which reflected the evolution of the concept of stress, the formation of maladaptation.

Conclusion. The conducted studies allowed us to determine the informative indicators of the patient's vegetative passport, to formulate vagotonic and sympathotonic homeokinesis, the form of asthmatic syndrome and comorbidity.

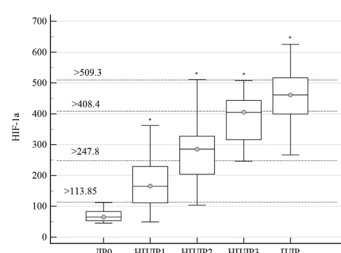
Key words: asthma; vegetative nervous system, comorbidity.

ГІПОКСІЯ ІНДУЦИБЕЛЬНИЙ ФАКТОРУ- α (HIF-1 α) ТА ПРОГРЕСІЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Литвиненко Т.В. <https://orcid.org/0009-0004-9200-8583>

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

lytvynenko1968@ukr.net



Актуальність. Встановлено значення ішемії та гіпоксії при розвитку діабетичної ретинопатії (ДР), що обумовлює перспективність дослідження вмісту основного маркера гіпоксії – гіпоксія-індуцибельного фактору- α (HIF-1 α) у внутрішньоочній рідині (ВОР).

Ціль: встановити вміст маркера гіпоксії – гіпоксіяіндуцибельного фактору- α у внутрішньоочній рідині та зв'язок з прогресією діабетичної ретинопатії.

Матеріали та методи. Обстежено 110 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, яких за стадією ДР відповідно до Міжнародної класифікації (2003) розподілили на групи: 1-а – без ретинопатії (15 очей), 2-а – з початковою непроліферативною ДР (НПДР; 40 очей), 3-я – з помірною НПДР (25 очей), 4-а – з тяжкою НПДР (12 очей) і 5-а – з проліферативною ДР (ПДР; 18 очей). До контрольної групи залучено 25 осіб відповідного віку та статі, які не мали ЦД та ДР. У ВОР, що була отримана під час операції факоемульсифікації катаракти методом імуноферментного аналізу визначали вміст HIF-1 α (пг/мл). Для статистичного аналізу отриманих результатів використано пакет EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. Виявлено прямий зв'язок тривалості діабету зі стадіями ДР: поріг виникнення ДР був більшим за 11,5 років, для ПДР – більше 14 років ($p < 0,001$). Також було встановлено прямий зв'язок збільшення вмісту у ВОР HIF-1 α зі стадіями ДР: поріг виникнення ДР був більшим за 118 пг/мл ($p < 0,001$). Розраховані прогностичні порogi вмісту у ВОР HIF-1 α за стадіями ДР: менше 113,8 пг/мл при діабеті без ДР, 113,8-247,8 пг/мл – при легкій НПДР, 247,9-408,4 пг/мл – при помірній ДР, 408,5-509,3 – при тяжкій НПДР і більше 509,3 пг/мл – при ПДР.

Висновок. Встановлено наявність прямого зв'язку наростання вмісту HIF-1 α у ВОР при прогресування ДР та підтверджено принципову можливість його використання у якості біомаркера ДР.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; гіпоксія-індуцибельний фактор-1 α ; біомаркери; внутрішньоочна рідина; прогресування захворювання.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) та його численні ускладнення становлять серйозну глобальну проблему системи охорони здоров'я, пов'язану з погіршенням якості життя та передчасною смертністю [1]. На найближчі 15-25 років очікується, що швидке зростання поширеності ЦД спостерігатиметься у країнах з низьким та середнім рівнями доходу [1, 2].

Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найсерйозніших ускладнень ЦД, основною причиною інвалідизуючих порушень зору як у дорослих працездатного віку, так і у пацієнтів віком від 50 років [3, 4]. При ЦД 2 типу захворюваність на ДР при 5-річній тривалості становить 20%, а при 15-річній еволюції досягає 80% [5]. ДР є п'ятою за значимістю причиною глобальної сліпоти, у розвинених регіонах частка сліпоти, спричиненої ДР, становить від 15 до 17% [6].

Міжнародна класифікація ДР включає наступні стадії та їх характеристики залежно від тяжкості захворювання та результатів, що спостерігаються при дилатаційній офтальмоскопії: немає явної ДР, легку непроліферативну ДР (НПДР; тільки мікроаневризми); помірну НПДР; важку НПДР (крім мікроаневризм є внутрішньоретинальні крововиливи, тверді ексудати, ватяні плями) і проліферативну ДР (ПДР; неоваскуляризація та / або склоподібний / преретинальний крововилив) [7].

Очні біомаркери включають складові очної рідини та показники структурних змін судин склоподібного тіла та сітківки [8]. Очні біомаркери, що ідентифікуються в склоподібному тілі та очній рідині, включають збільшення рівнів факторів росту ендотелію судин (VEGF) та тромбоцитів (PDGF), зниження рівня фактора пігментного епітелію (PEDF) [9]. Крім загальновідомих, описані і нові системні біомаркери, що корелюють з різними стадіями ДР і беруть участь у її патогенезі [10]. Їхня ідентифікація може стати незамінним інструментом для прогнозування, ранньої діагностики ДР та уповільнення її прогресування до ПДР [10].

Численні дані свідчать про те, що гіпоксія відіграє важливу роль у розвитку та

прогресуванні ДР [11-13]. Гіпоксія сітківки може виникати задовго до розвитку клінічно виявлених мікросудинних ушкоджень [12]. За відсутності адекватної терапії в очах діабетичних хворих з помірною або тяжкою НПДР констатовано значно нижчі значення поверхневої та глибокої перфузії порівняно зі здоровими очима [11]. У багатьох дослідженнях було доведено роль гіпоксії-індукційного фактору- α (HIF-1 α) у патологічному ангиогенезі та нейродегенерації сітківки при ДР [14-15].

HIF-1 α безпосередньо впливає на більш ніж 1000 генів, необхідних для виживання клітин та тканин в умовах гіпоксії, включаючи проліферацію клітин, метаболізм та імунітет, але при гіпоксії може бути активована тільки частина з них [16]. HIF-1 α індукується гіпоксією, ремоделює метаболізм клітин, перемикаючи глюкозу зі шляху окисного фосфорилювання на шлях гліколізу та знижуючи споживання кисню [17].

Відповідно до викладеного, перспективним можна вважати дослідження вмісту HIF-1 α у внутрішньоочній рідині (ВОР) та можливості його використання у якості біомаркера прогресії ДР.

Ціль: встановити вміст маркера гіпоксії – гіпоксія-індукційного фактору- α у внутрішньоочній рідині та зв'язок з прогресією діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з біоетики та академічної доброчесності Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 196 від 23.06.2025 р.). За дизайном дослідження було поперечним (крос-секційним), когортним, проспективним

та рандомізованим. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

До дослідження було залучено 110 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока (110 очей). Пацієнтів згідно до класифікації за Міжнародною шкалою тяжкості ДР [7] було розподілено на групи: 1-а – без ретинопатії (ДР0; 15 очей), 2-а – з початковою непроліферативною ДР (НПДР; 40 очей), 3-я – з помірною НПДР (25 очей), 4-а – з тяжкою НПДР (12 очей) і 5-а – з проліферативною ДР (ПДР; 18 очей).

Пацієнти були у віці від 50 до 76 років (62,5; 51,3-69); чоловіків було 92 (83,6%), жінок – 18 (16,4%), що за стадіями ДР не відрізнялося ($p=0,970$). Діабетичний макулярний набряк був наявним у 12 пацієнтів (10,9%), серед яких 10 (83,3%) були з 4-ї і 5-ї груп. До контрольної групи залучено 25 осіб відповідного віку та статі, які не мали ЦД та ДР і проходили оперативне лікування з приводу вікової катаракти.

Всім пацієнтам були виконані візометрія на проекторі тестових знаків преміум “C.S.O. srl.” (США) з використанням набору пробних об'єктів “Optiek XL” (США) та фороптері “Takagi VT-5” (Takagi Seiko Co Ltd, Японія); рефрактометрія на авторефератометрі “TOPCON KR 7000P” (TOPCON Corporation, Японія); тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі “Huvitz HNT-7000” і кератопахіметрія на приладі “HNT-1P” (Huvitz, Корея); біомікроскопія на щілинній лампі “CSO Slitlamp SL-9900” з відео системою “Led 5x” (Італія) та бінокулярному офтальмоскопі “Heine Omega 600 Traveler Set” (“HEINE”, Німеччина); гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи “Optiek XL” (США); офтальмоскопія за допомогою лінз “Volk Digital wide field” (Німеччина) та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана; оптична когерентна томографія на приладі оптико-когерентний томограф з фундус-камерою та ангиографією “НОСТ-1F” (Huvitz Co Ltd, Корея).

У сироватці крові проводили визначення

вмісту глюкози натще та глікованого гемоглобіну біохімічними методами. У внутрішньоочній рідині, що була отримана під час операції факоемульсифікації катаракти, через парацентез передньої камери у кількості 0,1 мл, методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Invitrogen Thermo Fisher Sci. (США) визначали вміст HIF-1 α (пг/мл).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використано пакет EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [18]. Оскільки закон розподілу даних відрізнявся від нормального розраховували медіани (Me) та міжквартильні інтервали (Q1-Q3). Групові порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, попарні – за критерієм Данна, рівень статистичної значущості прийнятий рівним 0,05 [19]. Діагностичні межі вмісту HIF-1 α визначали методами багатокласової класифікації з оцінкою ROC-кривих [20, 21].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз отриманих даних показав, що досліджена когорта пацієнтів при розподілі по групах за віком ($p=0,108$), вмістом у крові глюкози ($p=0,176$) та глікованого гемоглобіну ($p=0,101$; табл. 1) суттєво не відрізнялася.

Тривалість діабету мала зв'язок з тяжкістю ДР – збільшувалася з 5 років при ДР0 до 15,5 років при ПДР ($p<0,001$). Також і вміст у ВОР HIF-1 α прогресивно збільшувався за стадіями ДР – від 65,3 пг/мл при ДР0 до 461,2 пг/мл при ПДР ($p<0,001$). При цьому для тривалості діабету поріг для будь якої ДР проти ДР0 був більшим за 11,5 років (ВШ=11,7; $p<0,001$), для HIF-1 α – більше 118 пг/мл (ВШ=45,0; $p<0,001$); AUC=1,0 для обох випадків. Також можливим виявилось прогнозування ПДР при порівнянні з будь якою НПДР: пороги склали більше 14,0 років для тривалості діабету (ВШ=5,0; $p<0,001$) і більше 460,0 пг/мл для HIF-1 α (ВШ=21,0; $p<0,001$); AUC=1,0 для обох випадків.

Таким чином, високо ймовірним можна вважати виникнення ДР при стажі діабету

Показники у пацієнтів за групами дослідження (Me; QI – QIII)

Показники	Група пацієнтів						p
	Контроль	1-а (без ДР)	2-а (НПДР1)	3-я (НПДР2)	4-а (НПДР3)	5-а (ПДР)	
Вік, років	56 (52,1–65)	55 (51,3–64,8)	59,5 (46,5–69,5)	66 (51,5–73)	67 (58–74,5)	65,5 (61–69)	0,108
Тривалість ЦД, років	–	5 ^{cde} (3,3–7,5)	10 ^e (5–14,5)	14 ^a (10–18,5)	16,5 ^a (10–21)	15,5 ^{ab} (15–25)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,8–5,9)	7,3 (6,0–8,9)	9,15 (6,5–12,6)	9 (7,7–10,5)	7,6 (5,9–10,8)	10,3 (6,9–13,9)	0,176
HbA1c, %	3,25 (2,4–4,55)	6,7 (6,1–7,1)	7,45 (6,5–8,9)	7,6 (6,8–8,5)	7,4 (6,8–8,2)	7,8 (7–10)	0,101
HIF-1α, пг/мл	43,65 ^{bcde} (26,8–57)	65,3 ^{bcde} (53,3–83,3)	165,4 ^{0ade} (111–229,5)	285,5 ^{0ae} (203,9–327)	405,1 ^{0ab} (316–443,1)	461,2 ^{0abc} (399,5–517)	<0,001

Примітки: Для порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проведені за критерієм Данна:

⁰ – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$;

^a – відмінність від пацієнтів 1-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$;

^b – відмінність від пацієнтів 2-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$;

^c – відмінність від пацієнтів 3-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$;

^d – відмінність від пацієнтів 4-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$;

^e – відмінність від пацієнтів 5-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$.

більше 11,5 років, а ПДР – при стажі більше 14 років. Відповідні порогові для вмісту у ВОР HIF-1α становили 118 пг/мл і 460 пг/мл.

Для аналізу рівню у ВОР HIF-1α при різних стадіях ДР та оцінки подальшого зв'язку з прогресією ДР за стадіями був проведений вибір оптимальних порогів при застосуванні метода класифікації One-vs-All [20]. Також були побудовані ROC-криві [21] для 5 класів відповідно до груп дослідження (рис. 1).

Розрахована межа для 1-го класу (ДР0) склала менше 113,85 пг/мл, для 2-го (НПДР1) – 247,8 пг/мл, для 3-го (НПДР2) – 408,4 пг/мл, для 4-го (НПДР3) – 509,3 пг/мл і для 5-го (ПДР) – більше 509,3 пг/мл (рис. 2).

Таким чином, було встановлено, що вміст у ВОР HIF-1α значуще збільшується відповідно до прогресування ДР, і відповідно може вважатися предиктором її прогресування.

ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш вивченим та встановленим біомаркером з підтвердженою діагностичною ефективністю при ДР є HbA1c [22]. Розвиток ДР пов'язаний як із середнім, так і з найвищим рівнями HbA1c, тоді як її тяжкість пов'язана із його середніми рівнями [23, 24]. У нашому дослідженні глікемія та вміст HbA1c суттєво не відрізнялися у групах, що свідчило про гарну медикаментозну компенсацію діабету у пацієнтів. При цьому все ж такі була відмічена прогресія ДР, що могло бути пов'язаним з «метаболічною пам'яттю» – ефектом повторного впливу глікемічної нестабільності та посилення окислювального стресу [25].

З накопиченням та акумуляцією патологічних ефектів гіперглікемії можна зв'язати й збільшення тривалості діабету відповідно до збільшення тяжкості ДР. За

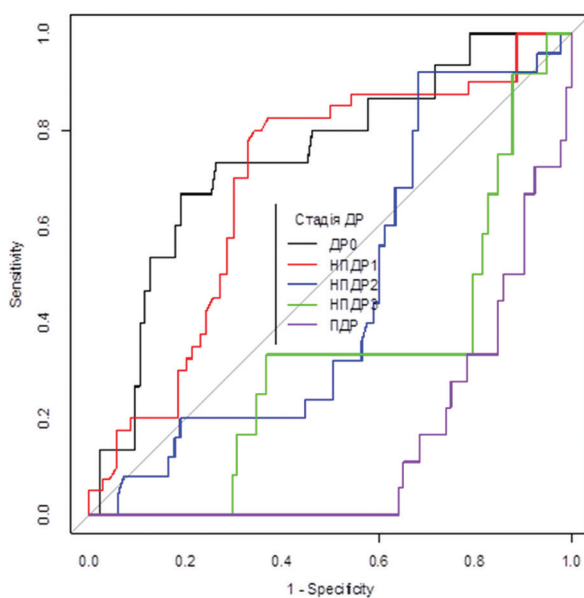


Рис. 1. ROC-криві операційних характеристик моделей багатокласової класифікації за вмістом у внутрішньоочній рідині HIF-1α за стадіями діабетичної ретинопатії для кожного класу

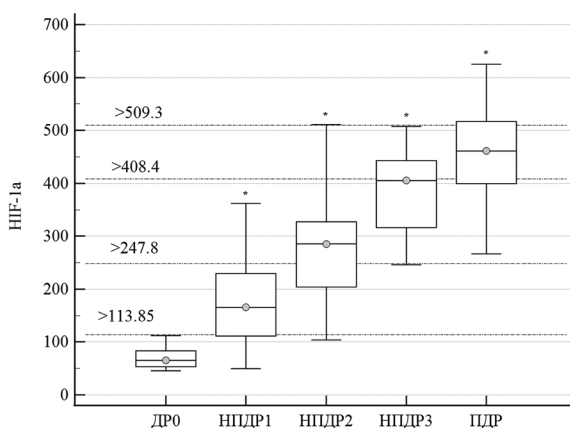


Рис. 2. Вміст у внутрішньоочній рідині HIF-1α в групах; * – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$; на графіку вказані межові значення HIF-1α для прогнозу стадії ДР.

Таблиця 2

Аналітичні характеристики прогнозу в залежності від вмісту у внутрішньоочній рідині HIF-1α

Показник	Стадії ДР				
	ДР0	НПДР1	НПДР2	НПДР3	ПДР
Поріговий вміст HIF-1α, пг/мл	<113,8	113,8-247,8	247,9-408,4	408,5-509,3	>509,3
Чутливість, %	100	57,5	60,0	50,0	33,3
Специфічність, %	52,6	60,0	58,8	60,2	64,1

нашими результатами, збільшення тривалості ДР вище 11,5 років суттєво збільшують ризик виникнення ДР, тоді як вище 14 років – ПДР, що збігалось з літературними даними [5].

Гіперглікемія індукує активацію шляху ERK1/2-HIF-1 α -VEGF у мікрогліальних клітинах сітківки, що сприяє ретинальному неоангіогенезу при ДР [26]. VEGF індукує ангіогенез, стимулює поділ, міграцію, диференціювання ендотеліальних клітин судин та виявляє ефект судинної гіперпроникності, що призводить до дифузного набряку [27]. В очах з великими областями відсутності перфузії виробляється більша кількість VEGF, і відповідно ймовірність розвитку набряку у таких випадках збільшується [28]. Безпосереднім тригером цих процесів є ішемія та активація шляху HIF-1 α , який своєю чергою опосередковує сигналінг на VEGF [29]. Відповідно, збільшення вмісту у ВОР HIF-1 α в міру збільшення тяжкості ДР, що було визначено у наших дослідженнях, могло бути обумовленим наростаючою ішемією та гіпоксією сітківки.

Значення концентрації HIF-1 α у ВОР за результати нашого дослідження відповідали літературним даним в експерименті та клініці [30, 31]. У водянистій волозі пацієнтів з оклюзією центральної вени сітківки у поєднанні з макулярним набряком була суттєво збільшена експресія мРНК HIF-1 α , що відіграло важливу роль у виникненні та розвитку захворювання [31]. У пацієнтів із гострим переднім увеїтом у сироватці крові та ВОР були суттєво збільшені рівні HIF-1 α : $112,37 \pm 14,65$ пг/мл проти $78,21 \pm 9,45$ пг/мл у контрольній групі (катаракта; $p < 0,01$), що відображало активність гіпоксичних та прозапальних процесів в тканинах ока [32].

Таким чином, наше дослідження показало наявність прямого зв'язку наростання вмісту HIF-1 α у ВОР, що підтвердило його значущість для розвитку та прогресування ДР. Визначення рівня HIF-1 α може бути використане як додатковий біомаркер для стратифікації ризику прогресування ДР. Запропоновані порогові значення дозволяють ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком прогресії і можуть бути

підставою для призначення інтенсивнішого офтальмологічного контролю. Включення цього показника до комплексу біомаркерів ДР може підвищити персоналізацію терапії та покращити результати лікування.

До обмежень даного дослідження відносяться одноцентровий характер, що обмежує узагальненість результатів. Контрольна група сформована з пацієнтів із катарактою, що може впливати на склад внутрішньоочної рідини.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено прямий зв'язок тривалості діабету зі стадіями ДР: поріг виникнення ДР був більшим за 11,5 років, для ПДР – більше 14 років ($p < 0,001$).
2. Виявлено прямий зв'язок збільшення вмісту у ВОР HIF-1 α зі стадіями ДР: поріг виникнення ДР був більшим за 118 пг/мл, для ПДР – більше 460 пг/мл ($p < 0,001$).
3. Розраховані прогностичні пороги вмісту у ВОР HIF-1 α за стадіями ДР: менше 113,8 пг/мл при ЦД 2 типу без ДР, 113,8-247,8 пг/мл – при легкій НПДР, 247,9-408,4 пг/мл – при помірній ДР, 408,5-509,3 – при тяжкій НПДР і більше 509,3 пг/мл – при ПДР.

REFERENCES

1. Islam MS, Cai L, Horowitz M. Recent therapeutic targets for the prevention and management of diabetic complications. *World J Diabetes*. 2023 Sep 15;14(9):1330-1333. doi: 10.4239/wjdv14.i9.1330.
2. Rajalakshmi R, Prathiba V, Arulmalar S, Usha M. Review of retinal cameras for global coverage of diabetic retinopathy screening. *Eye (Lond)*. 2021 Jan;35(1):162-172. doi: 10.1038/s41433-020-01262-7.
3. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
4. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of

- blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
5. Moreno A, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp*. 2013 Mar;28 Suppl 2:53-6. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup2.6714.
 6. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, Pesudovs K, Price H, White RA, Wong TY, Resnikoff S, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1643-9. doi: 10.2337/dc15-2171. Erratum in: *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2096. doi: 10.2337/dc16-er11.
 7. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677-82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
 8. Ting DS, Tan KA, Phua V, Tan GS, Wong CW, Wong TY. Biomarkers of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2016 Dec;16(12):125. doi: 10.1007/s11892-016-0812-9.
 9. De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT, Kessels AG, Nuijts RM, Beckers HJ, Schram MT, Stehouwer CD, Webers CA. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Aug;3(8):653-63. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00136-9.
 10. Trotta MC, Gesualdo C, Petrillo F, Cavasso G, Corte AD, D'Amico G, Hermenean A, Simonelli F, Rossi S. Serum Iba-1, GLUT5, and TSPO in Patients With Diabetic Retinopathy: New Biomarkers for Early Retinal Neurovascular Alterations? A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Mar 2;11(3):16. doi: 10.1167/tvst.11.3.16.
 11. AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*. 2019 Aug;39(8):1845-1859. doi: 10.1007/s10792-018-1013-0.
 12. Cao GL, Chen KJ. Evaluation of Social Platform-Based Continuity of Care in Improving Cognitive and Prognostic Effects of Young Patients with Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Jun 27;16:1931-1939. doi: 10.2147/DMSO.S413915.
 13. Ong JX, Konopek N, Fukuyama H, Fawzi AA. Deep Capillary Nonperfusion on OCT Angiography Predicts Complications in Eyes with Referable Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2023 Jan;7(1):14-23. doi: 10.1016/j.oret.2022.06.018.
 14. Liu L, Xu H, Zhao H, Jiang C. STEAP4 Inhibits HIF-1 α /PKM2 Signaling and Reduces High Glucose-Induced Apoptosis of Retinal Vascular Endothelial Cells. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Jul 20;13:2573-2582. doi: 10.2147/DMSO.S251663.
 15. Dong L, Li W, Lin T, Liu B, Hong Y, Zhang X, Li X. PSF functions as a repressor of hypoxia-induced angiogenesis by promoting mitochondrial function. *Cell Commun Signal*. 2021 Feb 11;19(1):14. doi: 10.1186/s12964-020-00684-w. Erratum in: *Cell Commun Signal*. 2023 Jul 24;21(1):183. doi: 10.1186/s12964-023-01237-7.
 16. Shinojima A, Lee D, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Retinal Diseases Regulated by Hypoxia-Basic and Clinical Perspectives: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2021 Nov 24;10(23):5496. doi: 10.3390/jcm10235496.
 17. Yeo EJ. Hypoxia and aging. *Exp Mol Med*. 2019 Jun 20;51(6):1-15. doi: 10.1038/s12276-019-0233-3.
 18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8.
 19. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].

20. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. Machine Learning Mastery; 2021 [cited 2025 May 28]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
21. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(77):1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.
22. Adki KM, Kulkarni YA. Potential Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(9):971-983. doi: 10.2174/1573399816666200217092022.
23. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, Zhu W, Bao Y, Zhou J. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019 May;10(3):753-759. doi: 10.1111/jdi.12957.
24. Song KH, Jeong JS, Kim MK, Kwon HS, Baek KH, Ko SH, Ahn YB. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2019 May;10(3):745-752. doi: 10.1111/jdi.12953.
25. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory". *Vascul Pharmacol*. 2012 Nov-Dec;57(5-6):133-8. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.005.
26. Yu Z, Zhang T, Gong C, Sheng Y, Lu B, Zhou L, Ji L, Wang Z. Erianin inhibits high glucose-induced retinal angiogenesis via blocking ERK1/2-regulated HIF-1 α -VEGF/VEGFR2 signaling pathway. *Sci Rep*. 2016 Sep 28;6:34306. doi: 10.1038/srep34306.
27. Huang H, He J, Johnson D, Wei Y, Liu Y, Wang S, Luttly GA, Duh EJ, Semba RD. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. *Diabetes*. 2015 Jan;64(1):200-12. doi: 10.2337/db14-0016. Epub 2014 Sep 3. Erratum in: *Diabetes*. 2015 Mar;64(3):1067. doi: 10.2337/db15-er03.
28. Salongcay RP, Aquino LAC, Salva CMG, Peto T, Silva PS. Comparison of Diabetic Retinopathy Lesions Identified Using Ultrawide Field Imaging and Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):1053-1062. doi: 10.1159/000531723.
29. Min J, Zeng T, Roux M, Lazar D, Chen L, Tudzarova S. The Role of HIF1 α -PFKFB3 Pathway in Diabetic Retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):2505-2519. doi: 10.1210/clinem/dgab362.
30. Suk-Gyu H, Kang B, Song JS. Increased angiogenic factors in the aqueous and vitreous humors after disinsertion of extraocular muscle and the effects of triamcinolone acetate injection. *Sci Rep*. 2022 Mar 28;12(1):5276. doi: 10.1038/s41598-022-09377-5.
31. Hu P, Liu G, Sun H, Wei W. Expressions of HIF-1 α and MiR-210 in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion combined with macular edema. *Pak J Med Sci*. 2022 May-Jun;38(5):1327-1332. doi: 10.12669/pjms.38.5.5092.
32. Tao Tian. Changes of serum and aqueous humor hypoxia-inducible factor 1 alpha and vascular endothelial growth factor in acute anterior uveitis. *International Eye Science*. 2021;21(4):633-636. Available on: <https://search.bvsalud.org/gim/resource/en/wpr-887388>.

HYPOXIAINDUCIBLE FACTOR- α (HIF-1 α) AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY

Lytvynenko T.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. The importance of ischemia and hypoxia in the development of diabetic retinopathy (DR) has been established, which makes the study of the content of the main hypoxia marker – hypoxia-inducible factor- α (HIF-1 α) in intraocular fluid (IOF) promising.

Aim: to determine the content of the hypoxia marker - hypoxia-inducible factor- α in intraocular fluid and its relationship with the progression of diabetic retinopathy.

Materials and methods. 110 patients with type 2 diabetes mellitus were examined, who were divided into groups according to the DR stage according to the International Classification (2003): 1st – without retinopathy (15 eyes), 2nd – with initial non-proliferative DR (NPDR; 40 eyes), 3rd – with moderate NPDR (25 eyes), 4th – with severe NPDR (12 eyes) and 5th – with proliferative DR (PDR; 18 eyes). The control group included 25 people of the appropriate age and sex who did not have diabetes and DR. The content of HIF-1 α (pg/ml) was determined in the IOF obtained during cataract phacoemulsification surgery by enzyme-linked immunosorbent assay. For statistical analysis of the results, the EZR v.1.54 package (Austria) was used.

Results. A direct relationship between the duration of diabetes and the stages of DR was found: the threshold for the occurrence of DR was more than 11.5 years, for PDD – more than 14 years ($p < 0.001$). A direct relationship between the increase in the content of HIF-1 α in the IOF and the DR stages was also established: the threshold for the occurrence of DR was more than 118 pg/ml ($p < 0.001$). The predictive thresholds for the content of HIF-1 α in the IOF by the DR stages were calculated: less than 113.8 pg/ml in diabetes without DR, 113.8-247.8 pg/ml – in mild NPDR, 247.9-408.4 pg/ml – in moderate DR, 408.5-509.3 – in severe NPDR and more than 509.3 pg/ml – in PDR.

Conclusion. A direct relationship between the increase in HIF-1 α content in the IOF and the progression of DR was established and the principle possibility of its use as a DR biomarker was confirmed.

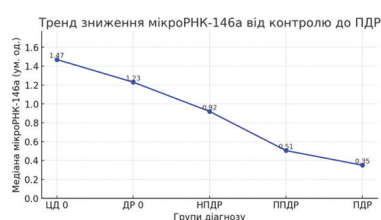
Key words (MeSH): diabetic retinopathy; type 2 diabetes; hypoxia-inducible factor-1 α ; biomarkers; intraocular fluid; disease progression.

ЕКСПРЕСІЯ мікроРНК-146а-5р ПРИ РІЗНИХ СТАДІЯХ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Кир'ян Є.П. <https://orcid.org/0009-0008-7167-3911>

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

nikolaipetrovich208@gmail.com



Актуальність. Вивчення нових предикторів розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті (ЦД), зокрема експресії мікроРНК, є актуальним питанням сучасної клінічної офтальмології.

Ціль: встановити діагностичне та прогностичне значення мікроРНК-146а-5р в прогресуванні ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. В дослідження включено 68 пацієнтів (68 очей), чоловіків – 30 (44%), жінок – 38 (56%). Вік пацієнтів становив $60,6 \pm 7,1$ років, тривалість діабету $6,3 \pm 5,3$ років. У контрольну групу увійшло 12 осіб (12 очей),

які не мали ЦД (ЦД0). У 1-у групу увійшло 15 пацієнтів, які мали ЦД 2 типу, але ознак ДР у них виявлено не було (ДР0), у 2-у групу – 15 пацієнтів з непроліферативною ДР (НПДР), у 3-ю – 14 пацієнтів з препроліферативною ДР (ППДР) і у 4-у групу – 12 пацієнтів з проліферативною ДР (ПДР). Відносну експресію мікроРНК-146а-5р визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (Thermo Fisher Scientific; США). Для статистичного аналізу використано пакет EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. У пацієнтів з ЦД 2 типу, які не мали ДР, експресія мікроРНК-146а-5р у порівнянні з контролем була значуще знижена у 1,2 рази, при НПДР – у 1,6 рази, при ППДР – у 2,9 рази і при ПДР – у 4,2 рази ($p < 0,05$). При попарних порівняннях груп між собою всі відмінності були статистично значущі, за виключенням ППДР vs ПДР ($p = 0,10$). Кореляційний аналіз Спірмана показав зворотний міцний зв'язок мікроРНК-146а-5р з тривалістю діабету ($\rho = -0,91$; $p < 0,0001$). Логістичний регресійний аналіз показав, що зниження експресії мікроРНК-146а-5р було незалежним предиктором розвитку ДР ($p = 0,005$). За експресією мікроРНК-146а-5р були встановлені класифікаційні пороги: для діабету він склав 1,26 ум.од.; для – 0,95 ум.од.; для важких стадій ДР (ППДР і ПДР) – 0,71 ум.од.

Висновок. Вперше у пацієнтів з ЦД 2 типу з української популяції показана діагностична та прогностична значущість рівня експресії мікроРНК-146а-5р як біомаркера розвитку та прогресії ДР.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; мікроРНК; мікроРНК-146а; регуляція експресії генів; біомаркери; прогресування захворювання.

Актуальність. МікроРНК (miR) – це клас еволюційно консервативних коротких некодуючих РНК, що містять біля 19-22 нуклеотидів та регулюють експресію матричної РНК (мРНК) [1]. Беручи участь у регуляції експресії мРНК-мішеней, miRs відіграють важливу роль у найрізноманітніших біологічних системах та процесах, таких як клітиннадиференціація, проліферація, апоптоз та метаболізм, що робить їх перспективними клінічними біомаркерами [2].

MiR-146a є однією з найбільш вивчених мікроРНК завдяки своїй центральній ролі в гомеостазі імунної системи та контролі вроджених та набутих імунних відповідей [3]. На основі існуючих даних вона кваліфікується як ідеальний біомаркер для діагностики, прогнозу та оцінки активності імунних та неімунних запальних розладів.

Більшість мікроРНК є внутрішньоклітинними, тоді як деякі – позаклітинними та мають назву циркулюючих мікроРНК [4]. Було виявлено, що останні диференційно експресуються в сироватці крові та рідинах організму у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) і діабетичною ретинопатією (ДР) та можуть служити новими надійними біомаркерами для виявлення або прогнозу прогресії ДР [4, 5]. МікроРНК, що вивільняються в кровообіг існують приблизно до 2 тижнів і більше з високою стабільністю та можуть бути потенційними біомаркерами ДР [6].

За результатами великого мета-аналізу було виявлено 93 диференційно експресованих мікроРНК, що мають відношення до ДР [7]. Встановлено підвищення регуляції miR-320a і miR-423-5p, знижена регуляція відмічена для miR-27b. Дослідження останніх років підтверджують, що мікроРНК регулюють ключові ланки патогенезу ДР – запалення/ ядерний фактор капа-В (NF-κB), ангіогенез/ васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), оксидативний стрес, нейродегенерацію, апоптоз [8].

Серед «антизапальних» мікроРНК виділяють miR-146a як негативний регулятор NF-κB, який при ДР часто знижений. Встановлено, що miR-146a-5p є ключовим негативним

регулятором запальних процесів [9]. Зокрема, NF-κB індукуює експресію miR-146a-5p, що, у свою чергу, пригнічує гени-мішені, важливі для активації NF-κB (петля зворотного зв'язку) [9]. У великому дослідженні EURO-DIAB в пацієнтів із ЦД 1 типу вищі рівні miR-146a-5p асоціювалися зі зниженими шансами ДР (OR≈0,4 після корекцій), що узгоджується з її протизапальними ефектами [10].

Вивчення нових предикторів розвитку та прогресування ДР у пацієнтів з ЦД 2 типу є актуальним питанням сучасної клінічної офтальмології.

Ціль: встановити діагностичне та прогностичне значення miR-146a-5p в прогресуванні діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано із суворим дотриманням Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та відповідали чинному законодавству України. Було отримане експертний висновок Комісії з питань біотичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Задизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

В дослідження включено дані обстеження 68 пацієнтів (68 очей). Чоловіків було 30 (44%), жінок – 38 (56%). Вік пацієнтів становив $60,6 \pm 7,1$ років, тривалість діабету $6,3 \pm 5,3$ років. У контрольну групу увійшло 12 осіб (12 очей), які не мали ЦД та проходили обстеження і лікування з приводу вікової катаракти. У 1-у групу увійшло 15 пацієнтів, які мали ЦД 2 типу, але ознак ДР у них виявлено не було (ДР0), у 2-у групу – 15 пацієнтів з непроліферативною ДР (НПДР), у 3-ю – 14 пацієнтів з препроліферативною ДР (ППДР) і у 4-у групу – 12 пацієнтів з проліферативною ДР (ПДР).

Відносну експресію miR-146a-5p визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (ПЛР). Після виділення РНК з сироватки крові проводили зворотну транскрипцію з отриманням кДНК (TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit; Thermo Fisher Scientific; США). Використовуючи отриману кДНК у якості матриці, проводили ПЛР із застосуванням наборів TaqMan MIRNA Assays miR-146a-5p, Universal PCR Master Mix, контрольної miR U6 (Thermo Fisher Scientific; США) за допомогою ампліфікатора PCR thermal cycler (7500 Fast Real-time PCR System, Applied Biosystems; США).

Для статистичного аналізу використано пакет EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія). Оскільки закон розподілу даних відрізнявся від нормального розраховували медіани (Me) та міжквартильні інтервали (Q1-Q3). Групові порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, попарні – за критерієм Данна, рівень статистичної значущості прийнятий рівним 0,05. Використано кореляційний аналіз Спірмана та методи логістичної регресії. Оптимальні міжгрупові пороги рівню експресії miR-146a-5p визначали методами

багатокласової класифікації з оцінкою ROC-кривих [11, 12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як показали отримані дані, експресія miR-146a-5p у групах дослідження мала чітку тенденцію до зниження, що мало зв'язок з ЦД, ДР та її прогресією ($p < 0,005$; табл. 1).

Так, у пацієнтів з ЦД без ДР експресія miR-146a-5p у порівнянні з контролем була значуще знижена у 1,2 рази, при НПДР – у 1,6 рази, при ППДР – у 2,9 рази і при ПДР – у 4,2 рази ($p < 0,05$ для всіх порівнянь; рис. 1). При попарних порівняннях всіх груп між собою всі відмінності статистично значущі, за виключенням ППДР vs ПДР ($p = 0,10$).

За віком групи пацієнтів дещо відрізнялися ($p = 0,003$) – молодшими на 7-12 років за інших були пацієнти 1-ї групи (з ЦД без ДР). Тривалість діабету у групах послідовно збільшувалася (див. табл. 1). Пацієнти з ЦД без ДР та НПДР у даному дослідженні мали медіану 4,0 роки, тоді як пацієнти з ППДР і ПДР, відповідно, 8,5 і 15,5 років ($p < 0,001$). Тобто на кожну стадію додавалося по 4,5-7,5 років.

Таблиця 1

Експресія miR-146a-5p, показники віку та тривалості діабету у пацієнтів в групах дослідження (Me; Q1-Q3)

Показники	Група пацієнтів					p
	Контроль	1-а (ЦД2)	2-а (НПДР)	3-я (ППДР)	4-а (ПДР)	
miR-146a-5p, ум.од.	1,47 ¹⁻⁴ (1,36-1,59)	1,23 ^{0,1-4} (1,15-1,29)	0,92 ^{0,1,3,4} (0,85-1,19)	0,51 ⁰⁻² (0,44-0,6)	0,35 ⁰⁻² (0,22-0,42)	<0,001
Вік, Роки	64 ^{1,4} (62-66,8)	52 ^{0,2,3} (50-61,0)	60 ³ (58-64)	64 ¹ (60,2-65,8)	59 ¹ (51,5-65,8)	0,003
Тривалість діабету, років	–	4,0 ^{3,4} (2-5,5)	4,0 ^{3,4} (3,5-5)	8,5 ^{1,2,4} (7,2-10)	15,5 ¹⁻³ (12-17,2)	<0,001

Примітки: p – статистична значущість за критерієм Крускала-Уолліса, міжгрупові порівняння проведені за критерієм Данна:

0 – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$;

1 – відмінність від пацієнтів 1-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$;

2 – відмінність від пацієнтів 2-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$;

3 – відмінність від пацієнтів 3-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$;

4 – відмінність від пацієнтів 4-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$.

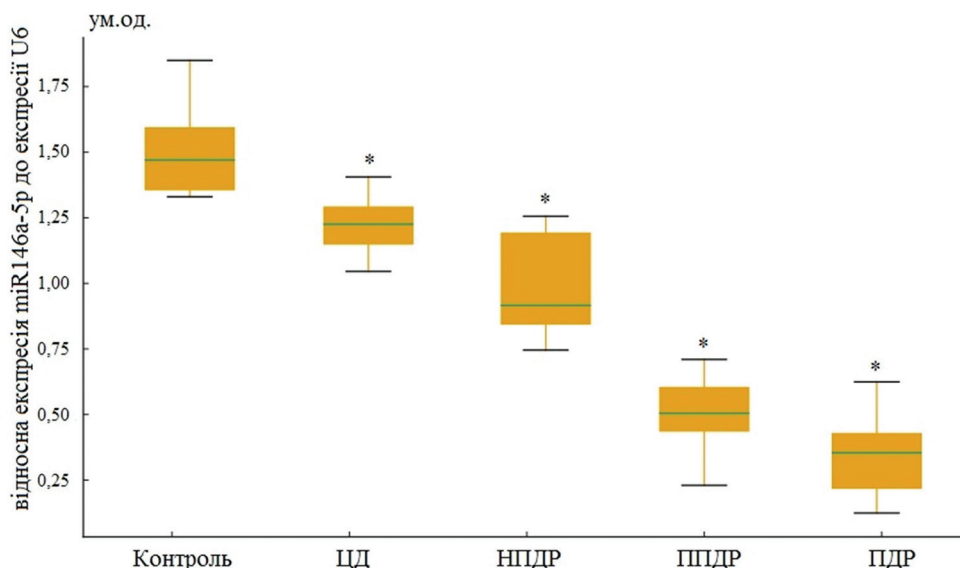


Рис. 1. Відносна експресія miR-146a-5p у сироватці крові пацієнтів контрольної групи (без цукрового діабету), 1-ї (цукровий діабет без ретинопатії; ЦД), 2-ї (непроліферативної діабетичної ретинопатії; НПДР), 3-ї (препроліферативної діабетичної ретинопатії; ППДР) і 4-ї (проліферативної діабетичної ретинопатії; ПДР) (ум.од. до експресії U6).

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

Кореляційний аналіз Спірмана показав наявність зворотного міцного зв'язку miR-146a-5p з тривалістю діабету ($\rho = -0,91$; $p < 0,0001$). З віком кореляції miR-146a-5p встановлено не було ($\rho = -0,11$; $p = 0,38$). Логістична регресія також підтвердила, що зниження експресії miR-146a-5p було незалежним предиктором розвитку ДР ($p = 0,005$), тоді як вік та тривалість діабету статистичної значущості у багатофакторних моделях не мали (відповідно $p = 0,155$ і $p = 0,571$).

Таким чином, було встановлено, що експресія miR-146a-5p була чітко пов'язана з наявністю та тривалістю діабету, а також зі стадіями ДР, але не залежала від віку. Рівень експресії miR-146a-5p чітко розрізняв всі групи (контроль vs ЦД без ДР vs ДР), за виключенням груп ППДР vs ПДР. При цьому спостерігався чіткий тренд: з прогресуванням ДР експресія miR-146a-5p знижувалася (рис. 2).

На наступному етапі був проведений розрахунок оптимальних порогів класифікації за методом One-vs-All з побудовою ROC-кривих (рис. 3) [11, 12]. Класифікаційний поріг діабету склав менше 1,26 ум.од. ($AUC = 0,99$; 95% ВІ 0,96-1,0), поріг НПДР – менше 0,95 ум.од.

($AUC = 0,96$; 95% ВІ 0,91-0,99), поріг ППДР/ПДР – менше 0,71 ум.од. ($AUC = 1,06$; 95% ВІ 1,0-1,0).

Також у даному дослідженні було оцінено вплив статі на експресію miR-146a-5p. Визначена тенденція до її вищого рівня у жінок, але малий розмір вибірки не дозволив підтвердити цю тенденцію. Рівень експресії у жінок склав $Me = 1,16$ (0,561,33), у чоловіків $Me = 0,86$ (0,44-1,116), рівень значущості за Маном-Вітні $p = 0,19$. Отже, стать не мала статистично значущого впливу на рівень експресії miR-146a-5p.

Проведений аналіз показав, що рівень miR-146a-5p є важливим біомаркером перебігу ЦД 2 типу та ДР. У хворих на діабет експресія miR-146a-5p була достовірно нижчою, ніж у контрольній групі, з подальшим прогресуючим зниженням на стадіях ДР. ROC-аналіз продемонстрував високу діагностичну цінність miR-146a-5p: AUC становив 0,99 для розмежування контролю і діабету, 0,96 для виявлення ДР серед хворих на діабет, та 1,0 для диференціації НПДР від тяжчих форм (ППДР/ПДР). Оптимальні межові значення склали 0,95 ум.од. для діагностики ДР та 0,71 ум.од. для відмежування початкової і тяжкої ДР.

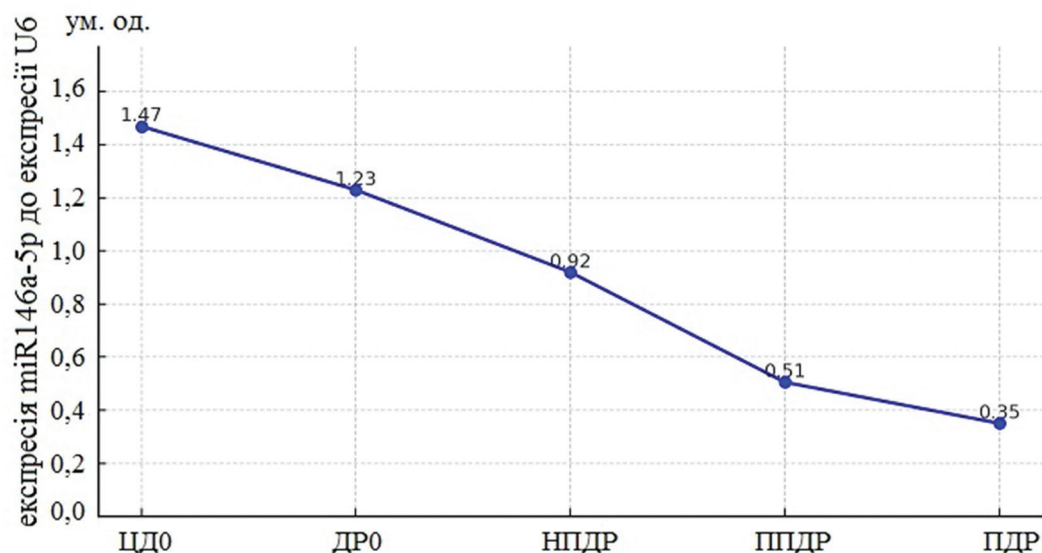


Рис. 2. Тренд зниження експресії miR146a-5p відповідно до прогресування діабетичної ретинопатії (коефіцієнт апроксимації лінійної регресії $R^2=0,986$; $p<0,001$); ЦД0 – контрольна група (діабету немає); ДР0 – 1-а група (є діабет, немає ретинопатії); НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія

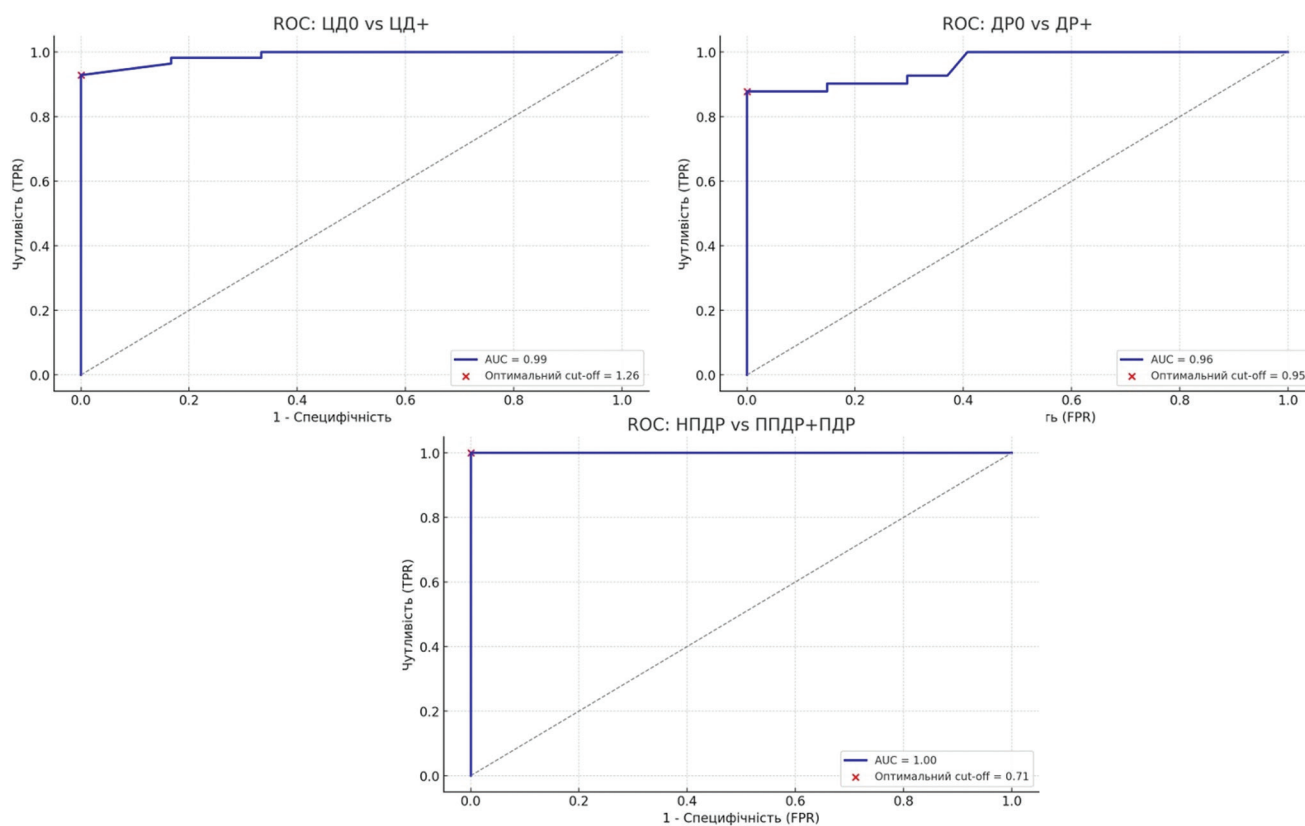


Рис. 3. ROC-криві прогнозування прогресії діабетичної ретинопатії за експресією miR-146a-5p; ROC: ЦД0 vs ЦД+ – ризик розвитку цукрового діабету (межа – менше 1,26 ум.од.); ROC: ДР0 vs ДР+ – ризик розвитку діабетичної ретинопатії (межа – менше 0,95 ум.од.); ROC: НПДР vs ППДР+ПДР – ризик розвитку тяжких стадій ретинопатії (препроліферативної та проліферативної; межа – менше 0,71 ум.од.)

Кореляційний аналіз показав дуже сильний зворотний зв'язок між рівнем miR-146a-5p та тривалістю діабету ($\rho = -0,91$, $p < 0,001$), тоді як зв'язку з віком виявлено не було. За статтю достовірних відмінностей у рівнях miR-146a-5p не виявлено, хоча у жінок спостерігалась тенденція до вищих значень. Логістична регресія підтвердила, що зниження експресії miR-146a-5p було незалежним предиктором розвитку ДР.

Таким чином, рівень експресії miR-146a-5p може розглядатися як перспективний біомаркер ранньої діагностики та прогнозу прогресії ДР.

ОБГОВОРЕННЯ

У експериментальному дослідженні показано, що на ранніх стадіях діабету miR-146a має захисний ефект, пригнічуючи цільові гени, пов'язані із запаленням, що призводить до пригнічення активації інфламасоми [13]. Ці результати висвітлили miR-146a як новий протизапальний мРНК-модулятор діабету. Крім шляху NF- κ B мікроРНК-146a впливає і на інші критичні медіатори запалення, розташовані нижче за течією від Toll-подібних рецепторів, такі як рецептор-асоційована кіназа інтерлейкіна 1 (IRAK1), фактор некрозу пухлини та інтерлейкін 1 β [14]. Впливаючи на TRAF6 та IRAK1, а також гальмуючи активацію NF- κ B, miR-146a призводить до пригнічення оксидативного стресу, індукованого цитокінами [15, 16]. Введення у склоподібне тіло miR-146 пригнічувало індуковану діабетом активацію NF- κ B та функціональні дефекти мікросудин та нейронів сітківки у експериментальній моделі діабету [17]. Також показано, що miR-146a відіграє певну роль у пригніченні прозапальних шляхів, що включають STAT3 та VEGF, шляхом регуляції сигналізації IL-6 та зменшує апоптоз ендотеліальних клітин сітківки людини в умовах високого вмісту глюкози [18].

Огляд сучасних медичних досліджень виявив знижений рівень miR-146a в крові пацієнтів з ЦД 2 типу [19]. Порушення регуляції експресії miR-146a було пов'язано з прогресуванням

нефропатії, нейропатії, загоєнням ран, нуховою дисфункцією, серцево-судинними розладами та ретинопатією у пацієнтів з діабетом.

Клінічно визначено, що вищі циркулюючі рівні miR-146a пов'язані з меншим ризиком ДР при ЦД 1 типу, а генетичні варіанти rs2910164 гена MIR-146a впливають на ранні очні нейродегенеративні маркери [10]. Рівні miR-146a-5p були значно нижчими у пацієнтів з ДР (1,15 ум.од.; 0,32-3,34 ум.од.) порівняно з контрольною групою (1,74 ум.од.; 0,44-6,74 ум.од.; $p = 0,039$). Логістичний регресійний аналіз показав, що рівні miR-146a-5p були обернено пов'язані зі зниженим ризиком ускладнень діабету (ВШ 0,34; 95% ВІ 0,14-0,76), особливо із ДР (ВШ 0,40; 95% ВІ 0,16-0,99)), незалежно від віку, статі, тривалості діабету, глікованого гемоглобіну, артеріальної гіпертензії та інших факторів [10].

Цитовані дані збігаються з отриманими нами результатами. Експресія miR-146a-5p у когорті пацієнтів з ЦД 2 типу за результатами нашого дослідження чітко відповідала стадіям ДР. Крім того нами вперше показана її діагностична та прогностична значущість як маркера ЦД 2 типу, ДР та її тяжких стадій у пацієнтів з української популяції.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ЦД 2 типу, які не мали ДР експресія miR-146a-5p у порівнянні з контролем була значуще знижена у 1,2 рази, при НПДР – у 1,6 рази, при ППДР – у 2,9 рази і при ПДР – у 4,2 рази ($p < 0,05$ для всіх випадків). При попарних порівняннях всіх груп між собою всі відмінності статистично значущі, за виключенням ППДР vs ПДР ($p = 0,10$).
2. Кореляційний аналіз Спірмана показав наявність зворотного міцного зв'язку miR-146a-5p з тривалістю діабету ($\rho = -0,91$; $p < 0,0001$). Зниження експресії miR-146a-5p було незалежним предиктором розвитку ДР ($p = 0,005$), тоді як вік, тривалість діабету та стать статистичної значущості не мали.

3. За експресією miR-146a-5р були встановлені класифікаційні пороги: для діабету він склав 1,26 ум.од.; для – 0,95 ум.од.; для важких стадій ДР (ППДР і ПДР) – 0,71 ум.од.

REFERENCES

1. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1202-1207. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034.
2. Lombardi G, Delvin E. Micro-RNA: A Future Approach to Personalized Diagnosis of Bone Diseases. *Calcif Tissue Int*. 2023 Feb;112(2):271-287. doi: 10.1007/s00223-022-00959-z.
3. Mortazavi-Jahromi SS, Aslani M, Mirshafiey A. A comprehensive review on miR-146a molecular mechanisms in a wide spectrum of immune and non-immune inflammatory diseases. *Immunol Lett*. 2020 Nov;227:8-27. doi: 10.1016/j.imlet.2020.07.008.
4. Smit-McBride Z, Morse LS. MicroRNA and diabetic retinopathy—biomarkers and novel therapeutics. *Ann Transl Med* 2021;9(15):1280. doi: 10.21037/atm-20-5189.
5. Margaritis K, Margioulas-Siarkou G, Giza S, Kotanidou EP, Tsinopoulou VR, Christoforidis A, Galli-Tsinopoulou A. Micro-RNA Implications in Type-1 Diabetes Mellitus: A Review of Literature. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 10;22(22):12165. doi: 10.3390/ijms222212165.
6. Santovito D, Toto L, De Nardis V, Marcantonio P, D'Aloisio R, Mastropasqua A, De Cesare D, Bucci M, Paganelli C, Ntarelli L, Weber C, Consoli A, Mastropasqua R, Cipollone F. Plasma microRNA signature associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2021 Feb 18;11(1):4136. doi: 10.1038/s41598-021-83047-w.
7. Zhou H, Peng C, Huang DS, Liu L, Guan P. microRNA Expression Profiling Based on Microarray Approach in Human Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *DNA Cell Biol*. 2020 Mar;39(3):441-450. doi: 10.1089/dna.2019.4942.
8. Zhao H, Cai Y, Pan J, Chen Q. Role of MicroRNA in linking diabetic retinal neurodegeneration and vascular degeneration. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 4;15:1412138. doi: 10.3389/fendo.2024.1412138.
9. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Aug 15;103(33):12481-6. doi: 10.1073/pnas.0605298103.
10. Barutta, F., Corbetta, B., Bellini, S. та ін. МікроРНК 146а пов'язана з діабетичними ускладненнями у пацієнтів з діабетом 1 типу за даними дослідження EURODIAB PCS. *J Transl Med* 19, 475 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03142-4>
11. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. *Machine Learning Mastery*; 2021 [cited 2025 May 28]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
12. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(77):1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.
13. Bhatt K, Lanting LL, Jia Y, Yadav S, Reddy MA, Magilnick N, Boldin M, Natarajan R. Anti-Inflammatory Role of MicroRNA-146a in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2277-88. doi: 10.1681/ASN.2015010111.
14. Lampsas S, Agapitou C, Chatzirallis A, Papavasileiou G, Poulakis D, Pegka S, Theodossiadis P, Lambadiari V, Chatziralli I. MicroRNA (miRNA) in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy: A Narrative Review. *Genes*. 2025; 16(9):1060. <https://doi.org/10.3390/genes16091060>
15. Zhao W, Spiers JG, Vassileff N, Khadka A, Jaehne EJ, van den Buuse M, Hill AF. microRNA-146a modulates behavioural activity, neuroinflammation, and oxidative stress in adult mice. *Mol Cell Neurosci*. 2023 Mar;124:103820. doi: 10.1016/j.mcn.2023.103820.
16. Luo Y, Li C. Advances in Research Related to MicroRNA for Diabetic Retinopathy. *J Di-*

- abetes Res. 2024 Feb 12;2024:8520489. doi: 10.1155/2024/8520489.
17. Zhuang P, Muraleedharan CK, Shunbin X. Intraocular Delivery of miR-146 Inhibits Diabetes-Induced Retinal Functional Defects in Diabetic Rat Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* March 2017, Vol.58, 1646-1655. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21223>.
18. 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 Oct;139:15-22. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.009.
19. Ghaffari M, Razi S, Zalpoor H, Nabi-Afjadi M, Mohebichamkhorami F, Zali H. Association of MicroRNA-146a with Type 1 and 2 Diabetes and their Related Complications. *J Diabetes Res.* 2023 Mar 3;2023:2587104. doi: 10.1155/2023/2587104.

microRNA-146a-5p EXPRESSION AT DIFFERENT STAGES OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Kiryan E.P.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

nikolaietrovich208@gmail.com

Background. Studying new predictors of the development and progression of diabetic retinopathy (DR) in diabetes mellitus (DM), in particular the expression of microRNAs, is a relevant issue in modern clinical ophthalmology.

Aim: to establish the diagnostic and prognostic significance of microRNA-146a-5p in the DR progression in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study included 68 patients (68 eyes), 30 men (44%), 38 women (56%). The patients' age was 60.6 ± 7.1 years, and the duration of diabetes was 6.3 ± 5.3 years. The control group included 12 people (12 eyes) who did not have diabetes (DM0). Group 1 included 15 patients who had type 2 diabetes but no signs of DR were detected (DR0), group 2 included 15 patients with nonproliferative DR (NPDR), group 3 included 14 patients with preproliferative DR (PPDR), and group 4 included 12 patients with proliferative DR (PDR). The relative expression of miRNA-146a-5p was determined by real-time polymerase chain reaction (Thermo Fisher Scientific; USA). For statistical analysis, the EZR v.1.54 package (Austria) was used.

Results. In patients with type 2 diabetes who did not have DR, the expression of miRNA-146a-5p was significantly reduced by 1.2 times compared to controls (DM0), in patients with NPDR – by 1.6 times, in patients with PPDR – by 2.9 times, and in patients with PDD – by 4.2 times ($p < 0.05$). In pairwise comparisons of all groups, all differences were statistically significant, with the exception of PPDR vs PDD ($p = 0.10$). Spearman correlation analysis showed a strong inverse relationship between miRNA-146a-5p and the duration of diabetes ($\rho = -0.91$; $p < 0.0001$). Logistic regression analysis showed that decreased expression of miRNA-146a-5p was an independent predictor of the development of DR ($p = 0.005$). Classification thresholds were established for the expression of miRNA-146a-5p: for diabetes it was 1.26 standard units; for – 0.95 standard units; for severe stages of DR (PPDR and PDR) – 0.71 standard units.

Conclusion. For the first time, in patients with type 2 diabetes from the Ukrainian population, the diagnostic and prognostic significance of the miRNA-146a-5p expression level as a biomarker of the DR development and progression has been shown.

Key words (MeSH): Diabetic Retinopathy; Diabetes Mellitus, Type 2; MicroRNAs; MicroRNA-146a; Gene Expression Regulation; Biomarkers; Disease Progression.

ДИНАМІКА ВМІСТУ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ ГІПОКСІЯІНДУЦИБЕЛЬНОГО ФАКТОРУ- α (HIF-1 α) ТА ФАКТОРУ РОСТУ СУДИН (VEGF) ПРИ РОЗВИТКУ ГЕМОРАГІЧНОЇ ПНЕВМОНІЇ З ФІБРОЗОМ

Зябліцев Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2671-2343>

Михайловська В.В. <https://orcid.org/0009-0000-7218-4222>

Курченко А.І. <https://orcid.org/0000-0001-6858-2025>

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

denis898@ukr.net

Актуальність. Геморагічна пневмонія з фіброзом характеризується прогресуючим ушкодженням легеневої паренхіми з розвитком критичної гіпоксії та патологічного ремоделювання судинного русла, що зумовлює високу летальність, а також – інвалідизацію пацієнтів. Ключовими регуляторами адаптивної відповіді на гіпоксію та процесів репаративного ангіогенезу є гіпоксія-індуцибельний фактор-1 α (HIF-1 α) та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), дисбаланс яких може визначати перехід від компенсаторних механізмів до патологічного фіброгенезу. Вивчення темпоральної динаміки HIF-1 α та VEGF у легеневій тканині при розвитку геморагічної пневмонії дозволить ідентифікувати критичні точки патогенезу й обґрунтувати нові мішені для патогенетично орієнтованої терапії.

Ціль: визначити динаміку вмісту HIF-1 α та VEGF у легеневій тканині при експериментальній геморагічній пневмонії з фіброзом і встановити їх роль у патофізіологічних механізмах ушкодження та репарації.

Матеріали та методи. У щурів-самців лінії Wistar масою 190-220 г (n=60) моделювали геморагічну пневмонію з фіброзом шляхом інтратрахеального введення капронової нитки (довжина 2,5 см, товщина 0,2 мм), тварин виводили з експерименту на 1, 3, 5, 7, 14 і 21 добу (по 5 особин), проводили гістологічне дослідження легеневої тканини та визначення вмісту HIF-1 α і VEGF методом імуноблотингу з використанням моноклональних антитіл (Invitrogen, Sigma Aldrich, США) із денситометричним аналізом у програмі TotalLab.

Результати. У щурів з експериментальною геморагічною пневмонією з фіброзом виявлено прогресування морфологічних змін легенів від вираженого набряку, мікротромбозу та серозно-геморагічного ексудату (3–5-та доба) до продуктивного запалення з формуванням фіброзу (14–21-ша доба). За даними імуноблотингу, вміст HIF-1 α зростав, досягаючи максимуму на 5-ту добу (у 1,9 раза; $p<0,05$) та залишався підвищеним на 7-му й 14-ту добу, з подальшим зниженням у фазі фіброзу. Динаміка VEGF загалом відповідала змінам HIF-1 α , проте була більш вираженою, з піком на 7-му добу (у 3,4 раза; $p<0,05$) та збереженням підвищення до 21-ї доби. Зафіксоване зростання мономерної форми VEGF з 5-ї доби (у 2,3–3,5 раза) свідчить про активацію його клітинного синтезу в період інтенсивного ангіогенезу.

Висновок. Розвиток геморагічної пневмонії з фіброзом супроводжується координованою активацією HIF-1 α та VEGF у легеневій тканині з максимумом у фазі ексудативно-геморагічного запалення, що свідчить про ключову роль гіпоксичних механізмів адаптації. При переході до фіброзування HIF-1 α нормалізується, тоді як VEGF залишається підвищеним, підтверджуючи його провідне значення в процесах неоангіогенезу та тканинного ремоделювання. Виявлені закономірності розкривають патофізіологічні механізми HIF-1 α /VEGF системи при легеновому фіброзі та обґрунтовують перспективність розробки таргетних терапевтичних підходів.

Ключові слова (MeSH): гіпоксія-індуцибельний фактор-1 α , судинний ендотеліальний фактор росту, геморагічна пневмонія, легеневий фіброз.

Актуальність. Геморагічна пневмонія є важким ураженням легеневої тканини, що супроводжується проникненням крові в альвеоли, розвитком запалення та формуванням фіброзу [1]. Дифузний альвеолярний крововилив супроводжується кашлем, кровохарканням, гіпоксемією та прогресуючим порушенням вентиляційно-перфузійних співвідношень [2]. Повторні епізоди крововиливу зумовлюють наростаюче фіброзування легеневої тканини, що призводить до незворотної перебудови архітекτονіки легень [3].

Ключовою ланкою патогенезу є тканинна гіпоксія, яка активує гіпоксіяіндуцибельний фактор-1 α (HIF-1 α) — транскрипційний фактор, що регулює експресію генів, відповідальних за кисневий гомеостаз, ангіогенез та ремоделювання тканин [4]. Одним із головних мішенів HIF-1 α є фактор росту судин (VEGF), який стимулює неоангіогенез і підтримує цілісність ендотелію, однак за надмірної експресії підвищує судинну проникність, що може посилювати ушкодження [5].

Особливістю геморагічної пневмонії є накопичення гемосидерину та продуктів деградації гемоглобіну, які індукують оксидативний стрес і модулюють стабільність HIF-1 α навіть за нормоксемії [6]. Це сприяє активації профібротичних каскадів через VEGF-залежні механізми. Попри значний прогрес у вивченні ролі HIF-1 α та VEGF у легеневій патології, динаміка їхньої експресії при геморагічній пневмонії з розвитком фіброзу залишається недостатньо дослідженою [7].

Вивчення молекулярних механізмів, що становлять основу взаємодії HIF-1 α /VEGF системи при геморагічній пневмонії, є критично важливим для розробки патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів та визначення прогностичних маркерів перебігу захворювання.

Ціль: визначити динаміку вмісту гіпоксіяіндуцибельного фактора- α (HIF-1 α) та судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у легеневій тканині при експериментальній геморагічній пневмонії з фіброзом і встановити

їх роль у патофізіологічних механізмах ушкодження та репарації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Директиви 2010/63 ЄС з захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008) та вимогами чинного законодавства України. Експериментальну геморагічну пневмонію моделювали шляхом введення стороннього тіла в трахею групі лабораторних щурів лінії Вістар масою 190-220 г (60 особин). За допомогою провідника (ін'єкційна голка) стерильну капронову нитку довжиною 2,5 см та товщиною 0,2 мм вводили на глибину 2,5 см у трахею. Для цього тварину наркотизували тіопенталом (5 мг/100 г маси тіла), зробили невеликий (до 1 см) розтин шкіри в проекції трахеї над грудиною по середній лінії, мобілізували трахею, проколювали її провідником та вводили капронову нитку, після чого операційну рану ушивали. У контрольній групі (5 тварин) виконували аналогічні маніпуляції без введення капронової нитки в трахею. Для загострення патологічного процесу додатково до введення капронової нитки за 1 та 2 доби до оперативного втручання внутрішньоочередовно вводили розчин ліпополісахариду (пірогенал, «МЕДГАМАЛ») у дозі 250 мг/кг, а під час операції після введення у трахею нитки через інсуліновий шприц вводили 50 мкл розчину ліпополісахариду (12,5 мг/кг маси тіла). Тварин утримували на стандартному раціоні в умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Протягом одного місяця після операції визначали загальний стан тварин, ректальну температуру, ступень ціанозу, наявність задишки, частоту дихальних рухів (ЧДР), аускультативні прояви. Тварин виводили з експерименту на 1, 3, 5, 7, 14 і 21 добу спостереження по 5 особин на кожний термін. Розтинали грудну порожнину, легені відсепаровували та фотографували. Серійні парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Світлову мікроскопію проводили

на світлооптичному мікроскопі «Olimpus BX 40» додатково обладнаному цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft».

Вміст VEGF і HIF-1 α у лізатах тканини визначали методом імуноблоттингу. Зразки тканини витримували в скрапленому азоті, подрібнювали та гомогенізували в 50 ммоль Tris-HCl буфері (pH 7,4) з додаванням інгібіторів фосфатаз та протеаз (Pierce Protease and Phosphatase inhibitor, «ThermoScientific», США). Електрофорез здійснювали у 8%-му поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію в камері для вертикального гелелектрофорезу («BioRad», США). Протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з моноклональними антитілами до VEGF (no. MA5-12184, mouse, «Invitrogen», США) і HIF-1 α (no. HPA001275, rabbit, «Sigma Aldrich», США). Антитіла до актину (β -actin, no. MA5-15739, mouse, «Invitrogen», США) використовували для його детекції як контролю нанесення протеїну. Після первинної інкубації мембрани відмивали та обробляли антивидовими вторинними антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрому («Invitrogen», США). Напівкількісний аналіз проводили денситометрично, застосовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, «Nonlinear Inc», США). Результати імуноблот-аналізу виражали в умовних одиницях від контрольного значення оптичної густини відповідної поліпептидної зони на блотограмі, нормованої за вмістом актину в кожному зразку.

Для статистичного аналізу здійснювали програмне забезпечення Statistica 10 («Stat-Soft, Inc.», США). Розраховували середні та їх стандартні похибки. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом 1-ї доби у щурів спостерігалися виражені порушення дихання у вигляді

утруднених вдихів та видихів з активним залученням діафрагми та м'язів грудної клітини, аускультативно прослуховувалися вологі хрипи. На 2-3-ю добу стан тварин погіршувався, дихання поверхневе, утруднене, часте (до 96-144 на хвилину); хрипи було чути на відстані; аускультативно прослуховувалася крепітація; спостерігалися виражений ціаноз, млявість та зниження орієнтовно-рухової активності. На 1-у добу на тлі гострої легеневої недостатності загинуло 13,7%, а на кінець 3-ї доби – 37,8% тварин. Після 5-ї доби спостереження стан тварин стабілізувався, інтенсивність хрипів та ціанозу знижувалася, але рівень летальності продовжував зростати – і на 14-у добу склав 44,8%. Протягом усього періоду спостереження була визначена гіпертермія (37,9-38,9 $^{\circ}$ C).

Мікроскопічно на 1-у добу визначено виражене повнокров'я та екстазія венул і судин мікроциркуляторного русла, розповсюджений мікротромбоз, фокальні діapedезні крововиливи (рис. 1а). У паренхімі легень велика кількість альвеол емфізематозно дилатовані, стінки стоншені та містами розірвані. На 3-ю та 5-у добу судинні прояви гострого запалення прогресували, виявлено розповсюджені екстазія венул та мікротромбоз (рис. 1б, в). Виразений набряк паренхіми з геморагічним випотом у просвіт альвеол, реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів. На 5-у добу легень фактично просочені кров'ю, у просвіті альвеол серозно-геморагічний ексудат з домішками гною (рис. 1г). На 7-у добу зазначені прояви зникали, у паренхімі легень зафіксована активна проліферація фіброblastів, виявлення фібрилярної сітки, ділянок активної резорбції тканини. У подальшому в легенях прогресувало продуктивне запалення з активним фіброзуванням. Такі прояви свідчили про розвиток на 3-5-у добу гострої геморагічної пневмонії з подальшим фіброзуванням паренхіми легень.

За даними імуноблоттингу вміст HIF-1 α у тканині легень мав чітку тенденцію до збільшення (рис. 2). Максимум приросту прийшовся на 5-ту добу ($y_{1,9}$ раз; $p < 0,05$), тобто

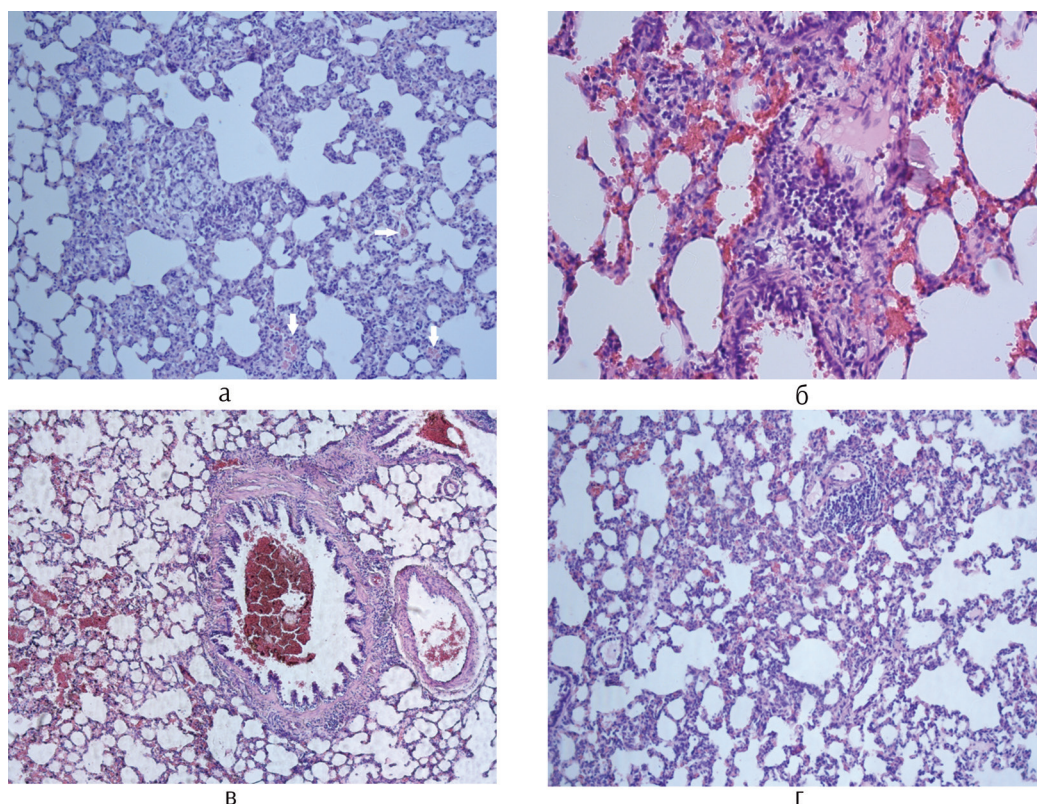
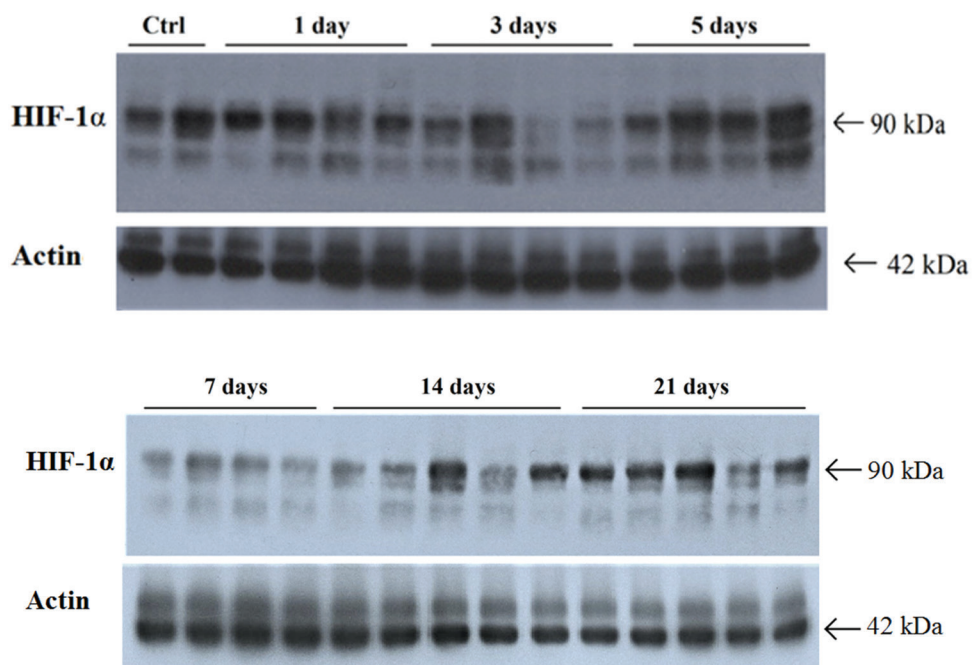
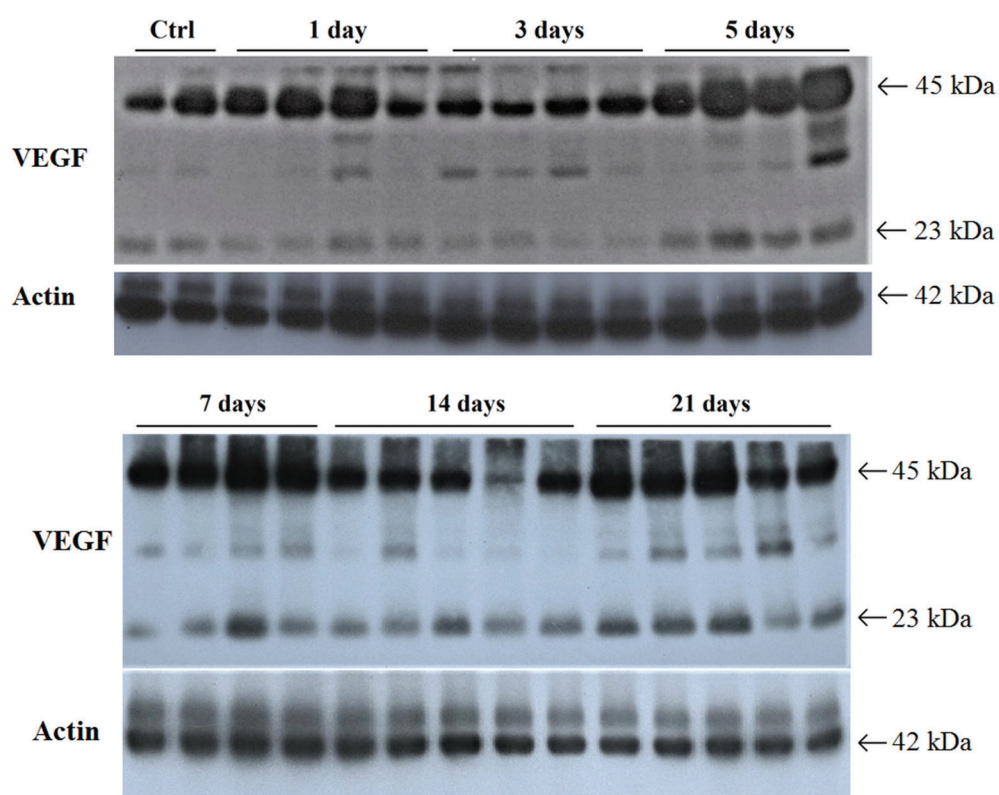


Рис. 1. Легені щура з геморагічною пневмонією . Гематоксилін-еозин.

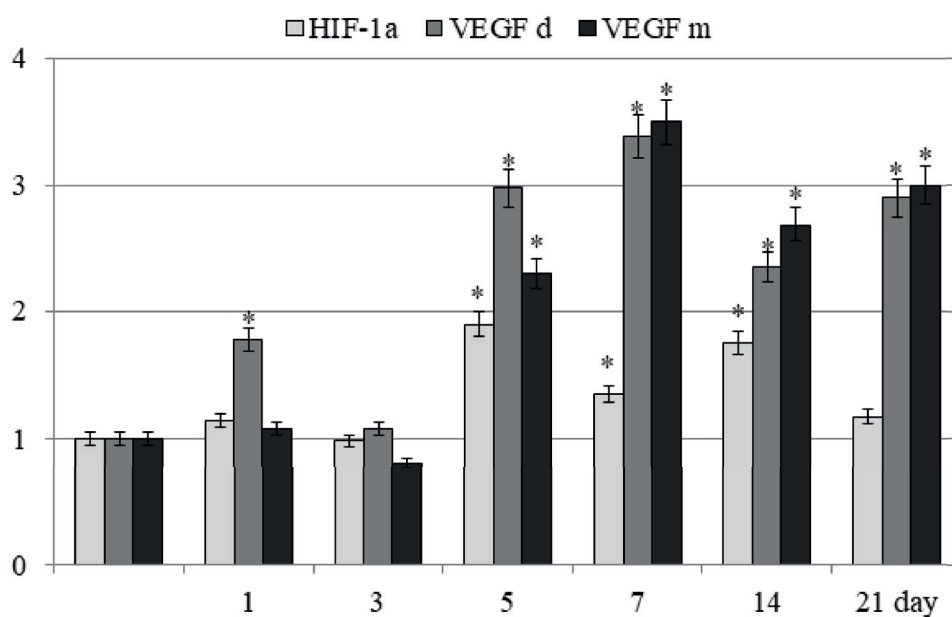
- а. 1-а доба; повнокров'я та ектазія судин із мікротромбозом (стрілки); альвеолярні ходи розширені, розриви міжальвеолярних перетинок; $\times 100$;
 б. 3-я доба; велика кількість судин ділятовані, розповсюджений тромбоз; набряк паренхіми з активною нейтрофільно-лімфоцитарною інфільтрацією; у просвіті альвеол серозно-геморагічний ексудат; $\times 200$;
 в. 5-а доба; паренхіма легень просочена кров'ю, серозно-геморагічний ексудат у альвеолах; $\times 100$;
 г. 7-а доба; активний розвиток фібрилярної сітки, дифузно – зони продуктивного запалення з формуванням резорбтивних гранульом; $\times 100$



а



6



B

Рис. 2. Вміст у легеневій тканині HIF-1α, димерної (VEGF d) та мономерної (VEGF m) форм VEGF у динаміці розвитку експериментальної бронхопневмонії;

а – приклади репрезентативних блотограм HIF-1α;

б – приклади репрезентативних блотограм VEGF;

в – результати денситометрії HIF-1α і VEGF (у відсотках по відношенню до контролю);

* – відмінність від контролю статистична значуща (P < 0,05)

на період розвитку серозно-геморагічного запалення. У подальшому вміст HIF-1 α суттєво перевищував початкові значення (у 1,4 раза на 7-му і у 1,75 раза на 14-ту добу; $p < 0,05$). На 21-у добу вміст HIF-1 α перевищував початковий у 1,2 раза, але це не було статистично значущим ($p > 0,05$). Отже, у міру регресування гострого запалення та переходу до фіброзу вміст HIF-1 α зменшувався.

Вміст у легеневій тканині VEGF в цілому відповідав динаміці вмісту HIF-1 α , але кількісно був більш вираженим. Уже на 1-шу добу він перевищував контрольний у 1,8 раза, на 5-ту добу – у 3,0 раза, на 7-му добу – у 3,4 раза і на 14-ту і 21-шу добу – у 2,4 і 2,9 раз відповідно ($p < 0,05$ для всіх випадків). Максимум приросту вмісту HIF-1 α приходився на 5-ту добу, а VEGF – на 7-му, що могло підкреслювати регулюючий характер впливу HIF-1 α на експресію VEGF. Деяке співдружне стухання експресії обох факторів було відмічено на 3-тю добу, коли їх вміст майже не відрізнявся від контрольного. Це могло відображати напруження компенсаторних механізмів пристосування до гіпоксії на цей термін з подальшим їх виснаженням.

У всіх пробах були виявлені смужки масою 23 кДа (див. рис. 26), які відповідали мономерній формі VEGF та відображали активність його клітинного синтезу. Відмічено наростання вмісту мономерній формі VEGF з 5-ї доби (у 2,3-3,5 раза), з максимумом на 7-му добу ($p < 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

Патофізіологічні аспекти та клінічна значимість дослідження HIF-1 α та VEGF при геморагічній пневмонії з фіброзом

Геморагічна пневмонія з розвитком фіброзу легень є важким патофізіологічним процесом, що характеризується дифузним альвеолярним крововиливом, гіпоксією та прогресуючою фібротичною перебудовою паренхіми. Смертність при масивних крововиливах досягає 70%, а 5-річна виживаність при фіброзі становить лише 19-30% [8]. Ключовими медіаторами патогенезу є гіпоксія-

індуцибельний фактор-1 α (HIF-1 α) та фактор росту судин (VEGF).

HIF-1 α функціонує як основний киснечозалежний транскрипційний фактор, що активується при гіпоксії внаслідок пригнічення пролілгідроксилаз та стабілізації α -субодиниці [9]. При геморагічній пневмонії HIF-1 α демонструє дуалістичну роль: забезпечує адаптацію до гіпоксії через активацію гліколізу, але водночас посилює запальну відповідь через NF- κ B та прозапальні цитокіни, що може призводити до фіброгенезу [10].

VEGF, регульований HIF-1 α , критично важливий для підтримання цілісності альвеолярно-капілярної мембрани та регуляції судинної проникності. При геморагічній пневмонії VEGF експресується альвеолярним епітелієм типу II, макрофагами та ендотеліальними клітинами у відповідь на гіпоксію [11]. VEGF виявляє протективні ефекти через підтримання епітеліального бар'єру та стимуляцію репарації, проте може підвищувати судинну проникність та активувати міофібробласти [12].

Динаміка експресії цих факторів змінюється залежно від стадії процесу. На ранніх стадіях геморагічної пневмонії підвищення HIF-1 α та VEGF має адаптивний характер, стимулюючи ангіогенез та репарацію. При прогресуванні до фіброзу рівень VEGF знижується, що корелює з руйнуванням судинної мережі та накопиченням позаклітинного матриксу [13]. HIF-1 α може сприяти фіброгенезу через активацію епітеліально-мезенхімального переходу та стимуляцію продукції колагену [14].

Клінічна значимість дослідження HIF-1 α та VEGF полягає в їх потенціалі як біомаркерів прогресування захворювання та терапевтичних мішеней. Модуляція активності цих факторів може стати основою для персоналізованих терапевтичних підходів: селективне інгібування HIF-1 α на ранніх стадіях для зменшення запалення та підтримання рівня VEGF при фіброзі для збереження судинної мережі та уповільнення прогресування захворювання.

Інтерпретація динаміки HIF-1 α

Отримані результати свідчать про фазову динаміку експресії HIF-1 α при розвитку геморагічної пневмонії з подальшим фіброзом. Визначено, що експресія фактора починала зростати вже з 1-ї доби після моделювання патології, досягаючи максимуму на 5-ту добу. Це відповідало фазі виражених мікроциркуляторних порушень — венулярної ектазії, тромбозів, геморагій та серозно-геморагічного ексудату. Підвищення HIF-1 α на цьому етапі можна розглядати як реакцію сенсора гіпоксії на гостре кисневе голодування: в умовах дефіциту кисню HIF-1 α уникає деградації, транслокується в ядро та індукує транскрипцію генів, що забезпечують адаптацію клітин, зокрема VEGF, еритропоєтину та ферментів гліколізу [7, 15].

Після 7-ї доби рівень HIF-1 α поступово знижувався, що відображало перехід процесу від гострої фази до ремоделювання тканини та формування фіброзу. Зменшення експресії могло бути зумовлене редукцією гіпоксичного стимулу через часткову стабілізацію мікроциркуляції та утворення зон відносної нормоксії, де HIF-1 α швидко руйнується [16]. Одночасно хронічне запальне середовище, насичене цитокінами, додатково пригнічує транскрипційну активність HIF-1 α .

Водночас HIF-1 α має подвійну роль у патогенезі: на ранніх стадіях він виконує цитопротекторну функцію, тоді як його тривала активація сприяє розвитку фіброзу через стимуляцію епітеліально-мезенхімального переходу та активацію профіброгенних факторів, зокрема TGF- β 1 та CTGF [17]. Наші результати підтверджують цей дуалізм: пікове підвищення HIF-1 α у фазі масивного ушкодження тканини змінюється його зниженням у період домінування фіброзних перебудов.

Отже, фазова динаміка HIF-1 α відображає еволюцію патологічного процесу від адаптивної відповіді на гостру гіпоксію до хронічного фіброзного ремоделювання, що має не лише патофізіологічне, але й терапевтичне значення. Оптимальне «вікно» для таргетної корекції HIF-1 α може припадати саме на період максимальної

його експресії (5–7 доба), коли профіброгенні механізми ще не домінують [18, 19].

Аналіз VEGF: компенсаторна відповідь

VEGF, як ключова транскрипційна мішень HIF-1 α , відіграє центральну роль у репаративному ангіогенезі, стимулюючи проліферацію ендотеліальних клітин та формування нових капілярів для відновлення кисневої доставки до ушкодженої тканини [20]. У нашій моделі геморагічної пневмонії максимальний рівень VEGF зафіксовано на 7-му добу (у 3,4 раза вище контролю), що відстає від пікового зростання HIF-1 α на 5-ту добу. Такий часовий зсув відображає послідовність "сенсор-ефектор": активація HIF-1 α як первинного детектора гіпоксії передуює накопиченню його транскрипційних продуктів, зокрема VEGF [8].

Критично важливо, що пік VEGF на 7-му добу збігається з морфологічним переходом від серозно-геморагічного запалення до формування грануляційної тканини. На цьому етапі VEGF-опосередковане підвищення судинної проникності має подвійні наслідки: забезпечує доставку кисню та репаративних факторів, проте одночасно сприяє ексудації білків і створенню профіброзної матриці [21]. Подібну темпоральну динаміку з піком VEGF у перехідну фазу від запалення до ремоделювання описано в інших моделях гострого легеневого ушкодження [22].

Новоутворені під впливом VEGF судини при геморагічній пневмонії часто функціонально неповноцінні через супутні мікротромбози, створюючи парадокс активного ангіогенезу при збереженій гіпоксії. Це створює порочне коло: VEGF-стимулюється проникність посилює набряк і компресію капілярів, погіршуючи перфузію та підтримуючи гіпоксичний сигнал [23].

Клінічно значущим є те, що період максимальної експресії VEGF (7-ма доба) представляє критичне терапевтичне вікно. На цьому етапі можлива диференційована модуляція VEGF-сигналіngu: збереження його ангіогенних властивостей при одночасному обмеженні надмірної проникності та профіброзних ефектів. Така стратегія потребує

тонкого балансу між репаративними та патологічними функціями VEGF у контексті легеневого ремоделювання [23].

Взаємозв'язок HIF-1 α і VEGF

Результати дослідження підтвердили тісний функціональний зв'язок між HIF-1 α та VEGF у патогенезі геморагічної пневмонії з наступним фіброзом. Виявлена позитивна кореляція їх експресії узгоджується з каскадом гіпоксичної відповіді, де HIF-1 α є ключовим регулятором транскрипції VEGF [24].

Характерною особливістю динаміки було відставання піку VEGF від HIF-1 α (5-та і 7-ма доба відповідно), що відображає послідовність активації гіпоксичного сигналіngu та ангіогенних механізмів [24, 25]. Морфологічні зміни в легенях (набряк, геморагії, мікротромбози) узгоджувалися з цими даними, підкреслюючи роль гіпоксії як тригера ангіогенезу та репарації.

У подальші терміни (14–21 доба) відзначалася асинхронність: зниження HIF-1 α поєднувалося зі збережено високим рівнем VEGF, що свідчить про його тривалу дію навіть після зменшення гіпоксичного стимулу [26]. Це мало подвійні наслідки: підтримку регенерації ендотелію та одночасне сприяння патологічному фіброзу. Подібні патерни описані і в інших формах легеневої патології, зокрема при сполучнотканинно-асоційованій легеневій гіпертензії та експериментальному фіброзі [25, 27].

Таким чином, взаємодія HIF-1 α і VEGF виступає ключовим патофізіологічним вузлом, що визначає перехід від гострої гіпоксичної відповіді до фібротичного ремоделювання легеневої тканини. Це підкреслює їх потенціал як біомаркерів та мішеней для терапевтичних втручань.

Патологоморфологічний зв'язок з біохімічними змінами

Отримані результати демонстрували чіткий молекулярно-морфологічний паралелізм між динамікою експресії HIF-1 α і VEGF та еволюцією гістопатологічних змін при експериментальній геморагічній пневмонії

з фіброзом. Така кореляція підтвердила патогенетичну значущість досліджуваних факторів у механізмах тканинного ремоделювання легеневої паренхіми.

На ранніх стадіях патологічного процесу (1-5 доба) підвищення експресії HIF-1 α збігалось з розвитком характерних морфологічних проявів гіпоксичного ураження. Гістологічна картина цього періоду характеризувалася масивною геморагією в альвеолярні простори, формуванням мікротромбів у легневих капілярах, розвитком інтерстиціального набряку та ішемічного некрозу альвеолярного епітелію. Відомо, що активація HIF-1 α у відповідь на тканинну гіпоксію спрямована на адаптацію клітин до дефіциту кисню через індукцію гліколітичних ферментів та факторів виживання [28]. Морфологічно це проявлялося збереженням життєздатності частини клітин у перифокальних зонах навколо некротичних вогнищ.

Пік експресії HIF-1 α на 5-ту добу відповідав фазі максимального мікротромбозу та повнокров'я, коли гістологічно визначалися розширені судини, множинні фібринові тромби у просвітах капілярів, а також виражена вазодилатація з підвищеною проникністю ендотелію. Ці морфологічні зміни могли бути прямим наслідком гіпоксично-індукованої активації HIF-1 α , який стимулював експресію ендотеліальної NO-синтази та факторів проникності судин, призводячи до розладів мікроциркуляції та формування серозно-геморагічного ексудату [29].

Відстрочений пік експресії VEGF на 7-му добу морфологічно корелював з початком активного репаративного процесу та формуванням фіброзних змін. У цей період гістологічна картина характеризувалася появою фібринової сітки в альвеолярних просторах, проліферацією фібробластів в інтерстиції та початком відкладення колагену. Відомо, що VEGF стимулює утворення надлишкового позаклітинного матриксу та судинне ремоделювання, що морфологічно проявляється розростанням грануляційної тканини з активною проліферацією міофібробластів [21, 30].

Особливо важливим є морфологічний паралелізм між динамікою VEGF та процесами неоангіогенезу. На 7-му добу, коли VEGF досягає максимального рівня, мікроскопічно визначалося інтенсивне новоутворення капілярів із збільшенням щільності мікросудинної мережі в зонах фіброзного ремоделювання. Водночас новоутворені судини часто мали порушену архітектуру з підвищеною проникністю, що сприяло екстравазації плазматичних білків та формуванню сприятливої матриці для подальшого розростання сполучної тканини [21].

Поступове зниження рівня HIF-1 α після 5-ї доби до контрольних значень на 21-шу добу збігалось з морфологічною стабілізацією процесу. Натомість, стійко підвищений рівень VEGF корелював з гістологічними ознаками тривалого ремоделювання: формуванням зрілих фіброзних прошарків з щільним колагеновим матриксом та стабілізацією судинної мережі. Ці зміни відображали перехід від активного фіброгенезу до фази консолідації рубцевої тканини [20].

Важливою особливістю можна вважати просторову гетерогенність експресії досліджуваних факторів, що корелює з морфологічними особливостями різних зон ураження. У центральних зонах некрозу експресія як HIF-1 α , так і VEGF залишалася мінімальною через загибель клітин, тоді як у перифокальних зонах спостерігалася максимальна активація цих факторів із відповідними морфологічними проявами репаративних процесів.

Таким чином, виявлена темпоральна та просторова динаміка експресії HIF-1 α та VEGF мала чіткі морфологічні кореляти, що підтвердило їх ключову роль у патогенезі геморагічної пневмонії з фіброзом. Молекулярно-морфологічний паралелізм демонстрував еволюцію патологічного процесу від гострої гіпоксично-запальної відповіді через активне тканинне ремоделювання до формування зрілого фіброзу, що має важливе значення для розуміння патогенезу та розробки патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів.

ВИСНОВКИ

1. У процесі розвитку геморагічної пневмонії та фіброзу легень відмічено співдружне наростання вмісту у легеневій тканині як HIF-1 α , так і VEGF, що мало максимальне вираження у фазі розвитку ексудативно-геморагічного запалення (перевищував контроль у 1,9 та 3,4 рази, відповідно; $p < 0,05$).
2. При переході до фіброзування відмічено зменшення вмісту обох факторів, але якщо вміст HIF-1 α на 21-шу добу відновлювався до контрольного, то вміст VEGF лишався достатньо високим і перевищував контроль у 3,0 рази ($p < 0,05$).
3. Експресія HIF-1 α на ранніх стадіях геморагічної пневмонії (пік на 5-ту добу) визначає розвиток гіпоксично-індукованих морфологічних змін із подальшою активацією VEGF-опосередкованого ангіогенезу та формуванням патологічного фіброзу легеневої паренхіми. Виявлені молекулярно-морфологічні кореляти створюють патогенетичне підґрунтя для розробки таргетної HIF-1 α /VEGF-спрямованої терапії з метою попередження фіброзних ускладнень при геморагічній пневмонії.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17074. doi:10.1038/nrdp.2017.74
2. Bain GA, Flores RM. Diffuse pulmonary hemorrhage. Curr Opin Pulm Med. 2019;25(3):316-23. doi:10.1097/MCP.0000000000000576
3. Jezler S, Santiago S, Buckinghamshire A, Tselios K. Treatment of diffuse alveolar hemor-

- rhage: controlling inflammation and obtaining rapid and effective hemostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):793. doi:10.3390/ijms22020793
4. Cowburn AS, Crosby A, Macias D, Branco C, Colaco RD, Southwood M, et al. HIF2α-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(31):8801-6. doi:10.1073/pnas.1602978113
5. Barratt SL, Flower VA, Pauling JD, Millar AB. VEGF (vascular endothelial growth factor) and fibrotic lung disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1269. doi:10.3390/ijms19051269
6. Chintagari NR, Jana S, Alayash AI. Oxidized hemoglobin triggers mitochondrial dysfunction in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;55(2):288-98. doi:10.1165/rcmb.2015-0397OC
7. Evans CE. Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Inflammatory Lung Injury and Repair. *Cells.* 2022 Jan 6;11(2):183. doi: 10.3390/cells11020183.
8. Li X, Wang Y, Zhang Q, et al. Inhibition of HIF-1α ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing M2 macrophage polarization through PRMT1/STAT6 signals. *Front Immunol.* 2025;16:1520387. doi: 10.3389/fimmu.2025.1520387
9. Zhang Y, Jiang M, Nouraie M, et al. Targeting hypoxia inducible factors-1α as a novel therapy in fibrosis. *Front Pharmacol.* 2017;8:326. doi: 10.3389/fphar.2017.00326
10. Moon SW, Koh YY, Kim JM, et al. Endothelial HIF signaling regulates pulmonary fibrosis-associated pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;310(7):L616-L628. doi: 10.1152/ajplung.00258.2015
11. Barratt S, Medford AR, Millar AB. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respiration.* 2014;87(4):329-342. doi: 10.1159/000365629
12. Jin K, Li T, Sanchez-Duffhues G, et al. Vascular permeability in the fibrotic lung. *Eur Respir J.* 2020;56(1):1900100. doi: 10.1183/13993003.00100-2019
13. Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. GLUT1 regulates the release of VEGF-A in the alveolar epithelium of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Int J Mol Med.* 2024;53(2):20. doi: 10.3892/ijmm.2024.5345
14. Li X, Zhang Y, Wang Q, et al. The role of HIF-1α-VEGF pathway in bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):26. doi: 10.1186/s13019-019-0832-z
15. Tzouvelekis A, Harokopos V, Papadaki T, et al. Hypoxia Inducible Factor 1A Supports a Pro-Fibrotic Phenotype Loop in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3331. doi:10.3390/ijms22073331
16. Chen X, Chen W, Liu C, et al. Hypoxia-inducible factor-1α: a key mediator and potential therapeutic target in pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1198451. doi:10.3389/fphar.2023.1198451
17. Kumar A, Vishvakarma NK, Singh T, et al. Hypoxia enhances IPF mesenchymal progenitor cell fibrogenicity via the lactate/GPR81/HIF1α pathway. *JCI Insight.* 2023;8(2):e163820. doi:10.1172/jci.insight.163820
18. McMahon S, Charbonneau M, Grandmont S, et al. Transforming growth factor beta1 induces hypoxia-inducible factor-1 stabilization through selective inhibition of PHD2 expression. *J Biol Chem.* 2006;281(35):24171-81. doi:10.1074/jbc.M604507200
19. Pulmonary fibrosis: from mechanisms to therapies. *J Transl Med.* 2025;23:27. doi:10.1186/s12967-025-06514-2.
20. Amano H, Matsui Y, Hatanaka K, Hosono K, Ito Y. VEGFR1-tyrosine kinase signaling in pulmonary fibrosis. *Inflamm Regen.* 2021;41:16. doi:10.1186/s41232-021-00166-7
21. Tomita K, Saito Y, Suzuki T, Imbaby S, Hattori K, Matsuda N, et al. VEGF contributes to lung vascular hyperpermeability in sepsis-associated acute lung injury. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2020;393(12):2365-74. doi:10.1007/s00210-020-01947-6
22. Lin C-K, Huang T-H, Yang C-T, Shi C-S. Roles of lung-recruited monocytes and pulmonary VEGF in resolving ventilator-induced lung injury. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248959. doi:10.1371/journal.pone.0248959
23. Murray LA, Argentieri RL, Farrell FX, Bracht M, Sheng H, Whitaker B, et al. Hyper-respon-

- siveness of IPF lung fibroblasts to TGF- β 1 is mediated by autocrine VEGF-A signaling. *JCI Insight*. 2017;2(5):e92192. doi:10.1172/jci.insight.92192.
24. Shah R, Raghavendran K. Hypoxia-Inducible Factor 1 α and Its Role in Lung Injury: Adaptive or Maladaptive? *Inflammation*. 2023;46(2):491–508. doi:10.1007/s10753-022-01769-z
 25. Shi X, Ma X, Wang H, He X, Fan H, Mao Y. Elevated serum levels of HIF-1 α and VEGF as potential biomarkers in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep*. 2025;15:5410. doi:10.1038/s41598-025-89130-w
 26. Dual Roles of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Acute Lung Injury and Tissue Repair. *Cells*. 2025;14(14):1089. doi:10.3390/cells14141089
 27. Systematic and comprehensive insights into HIF-1 stabilization under normoxia. *Cell Mol Biol Lett*. 2024;29:29. doi:10.1186/s11658-024-00682-7.
 28. Liu J, Wang W, Wang L, Chen S, Tian B, Huang K, et al. IL-33 initiates vascular remodelling in hypoxic pulmonary hypertension by up-regulating HIF-1 α and VEGF expression in vascular endothelial cells. *EBioMedicine*. 2018;33:196–210. doi:10.1016/j.ebiom.2018.06.003
 29. Wan JJ, Yi J, Wang FY, Zhang C, Dai AG. Expression and regulation of HIF-1 α in hypoxic pulmonary hypertension: Focus on pathological mechanism and pharmacological treatment. *Int J Med Sci*. 2024;21(1):45–60. doi:10.7150/ijms.88216
 30. Effects of hypoxia and hyperoxia on the differential expression of VEGF-A isoforms and receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cell Tissue Res*. 2018;373(1):55–67. doi:10.1007/s00441-018-2882-0

DYNAMICS OF THE CONTENT OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR- α (HIF-1 α) AND VASCULAR GROWTH FACTOR (VEGF) IN THE PULMONARY TISSUE DURING THE DEVELOPMENT OF HEMORRHAGIC PNEUMONIA WITH FIBROSIS

Ziablitsev D.S., Mykhailovska V.V., Kurchenko A.I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Hemorrhagic pneumonia with fibrosis is characterized by progressive damage to the lung parenchyma with the development of critical hypoxia and pathological vascular remodeling, which causes high mortality and disability of patients. The key regulators of the adaptive response to hypoxia and the processes of reparative angiogenesis are hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF), the imbalance of which can determine the transition from compensatory mechanisms to pathological fibrogenesis. The study of the temporal dynamics of HIF-1 α and VEGF in lung tissue during the development of hemorrhagic pneumonia will allow identifying critical points of pathogenesis and justifying new targets for pathogenetically oriented therapy.

Aim: to determine the dynamics of HIF-1 α and VEGF content in lung tissue in experimental hemorrhagic pneumonia with fibrosis and to establish their role in the pathophysiological mechanisms of damage and repair.

Materials and methods. In male Wistar rats weighing 190-220 g (n=60), hemorrhagic pneumonia with fibrosis was simulated by intratracheal injection of a nylon thread (length 2.5 cm, thickness 0.2 mm), animals were withdrawn from the experiment on days 1, 3, 5, 7, 14 and 21 (5 animals each), a histological study of lung tissue was performed and the content of HIF-1 α and VEGF was determined by immunoblotting using monoclonal antibodies (Invitrogen, Sigma Aldrich, USA) with densitometric analysis in the TotalLab program.

Results. In rats with experimental hemorrhagic pneumonia with fibrosis, a progression of morphological changes in the lungs was observed from pronounced edema, microthrombosis, and serous-hemorrhagic exudate (days 3–5) to productive inflammation with fibrosis formation (days 14–21). According to immunoblotting, the content of HIF-1 α increased, reaching a maximum on day 5 (1.9-fold; $p < 0.05$) and remained elevated on days 7 and 14, with a further decrease in the fibrosis phase. The dynamics of VEGF generally corresponded to the changes in HIF-1 α , but was more pronounced, with a peak on day 7 (3.4-fold; $p < 0.05$) and the increase persisting until day 21. The recorded increase in the monomeric form of VEGF from the 5th day (by 2.3–3.5 times) indicates the activation of its cellular synthesis during the period of intensive angiogenesis.

Conclusion. The development of hemorrhagic pneumonia with fibrosis is accompanied by coordinated activation of HIF-1 α and VEGF in the lung tissue with a maximum in the phase of exudative-hemorrhagic inflammation, which indicates the key role of hypoxic adaptation mechanisms. During the transition to fibrosis, HIF-1 α normalizes, while VEGF remains elevated, confirming its leading role in the processes of neoangiogenesis and tissue remodeling. The revealed patterns reveal the pathophysiological mechanisms of the HIF-1 α /VEGF system in pulmonary fibrosis and substantiate the prospects for the development of targeted therapeutic approaches.

Key words (MeSH): hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, hemorrhagic pneumonia, pulmonary fibrosis.

ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ У ВАГІТНИХ ЩУРІВ ІЗ РІЗНИМ ВІТАМІН-D СТАТУСОМ

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

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

iren.poladich@gmail.com

Актуальність. Вітамін D регулює кальцієво-фосфорний обмін, що критично важливо під час вагітності. Його дефіцит пов'язаний із преєклампсією, затримкою росту плода, гестаційним діабетом та порушенням плацентації. Через високу поширеність гіповітамінозу D, зокрема в Україні, вивчення його впливу на мінеральний гомеостаз є актуальним.

Ціль: вивчити особливості кальцієво-фосфорного обміну у вагітних щурів із різним вітамін-D статусом.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на 22 вагітних білих щурах лінії Wistar, які були розподілені на три групи: гіповітаміноз D (дієта без холекальциферолу), корекція (дефіцит до вагітності, з 1-го дня введення вітаміну D 400 МО/кг/добу) та контроль (збалансований раціон). Визначали 25(OH)D, Ca²⁺, P, ПТГ та активність ЛФ стандартними біохімічними методами. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1, значущість результатів визначали при p<0,05.

Результати. При гіповітамінозі D виявлено достовірне зниження 25(OH)D, Ca²⁺ та P, зростання ПТГ і ЛФ, що свідчить про розвиток вторинного гіперпаратиреозу та активацію остеолізу. Застосування холекальциферолу сприяло підвищенню 25(OH)D, нормалізації кальцієво-фосфорного обміну та зниженню ПТГ, хоча активність ЛФ залишалася підвищеною порівняно з контролем.

Висновок. Дефіцит вітаміну D у період гестації зумовлює глибокі порушення кальцієво-фосфорного гомеостазу, тоді як своєчасна корекція холекальциферолом сприяє його відновленню та профілактиці ускладнень.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, вітамін D3, вагітність, кальцієво-фосфорний обмін, експериментальне дослідження.

Актуальність. Вітамін D – це один із найважливіших регуляторів гомеостазу кальцію та фосфору в організмі, який забезпечує нормальне функціонування опорно-рухового апарату, ендокринної, імунної та репродуктивної систем [1]. Особливу роль він відіграє у період вагітності, коли потреба у мікроелементах та вітамінах зростає як у матері, так і в плоді [2]. Одним із ключових аспектів фізіології вагітності є оптимальний обмін кальцію та фосфору, що забезпечує формування кісткової тканини плоду, а також збереження мінеральної щільності кісток матері.

Дефіцит вітаміну D залишається глобальною проблемою у медицині, і його вплив на перебіг вагітності активно досліджується протягом останніх десятиліть [3]. За даними ВООЗ, понад мільярд людей у світі мають недостатній рівень вітаміну D, причому жінки репродуктивного віку та вагітні входять до групи підвищеного ризику [4]. Гіповітаміноз D у вагітних асоціюється з низкою ускладнень, серед яких – преєклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, гестаційний діабет, підвищений ризик кесаревого розтину та постнатальні порушення у новонароджених [5].

На фоні недостатнього вітамін-D забезпечення можуть виникати порушення кальцієво-фосфорного обміну, що призводить до вторинного гіперпаратиреозу, зменшення мінералізації кісткової тканини, розвитку остеопенічних синдромів [6]. У вагітних тварин це може відображатись не тільки на здоров'ї самки, а й на формуванні органів і систем плоду. Експериментальні моделі на щурах дозволяють детально дослідити ці процеси, зокрема оцінити зміну рівня кальцію, фосфору, активності паратгормону, $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові залежно від вмісту вітаміну D у дієті або введення його препаратів [7].

Щури є оптимальною моделлю для досліджень у галузі репродуктивної біології та ендокринології завдяки подібності деяких фізіологічних процесів до людських, короткому гестаційному циклу, легкості у спостереженні та контролі зовнішніх факторів. Вивчення змін кальцієво-фосфорного обміну у вагітних щурів із різним вітамін-D статусом дозволяє

змодельовати ймовірні порушення, які можуть виникати у вагітних жінок, та апробувати профілактичні або терапевтичні підходи.

Сучасні уявлення про роль вітаміну D значно вийшли за межі його класичної функції у мінеральному обміні [8]. Виявлено рецептори до кальцитріолу у клітинах багатьох органів і тканин, що не беруть прямої участі у регуляції кальцієвого гомеостазу. Це обґрунтовує доцільність дослідження комплексного впливу вітаміну D на обмін речовин у період вагітності.

Попри значний обсяг наукової інформації, ряд питань залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, не до кінця з'ясовано, яким чином різні ступені забезпеченості вітаміном D впливають на концентрацію кальцію та фосфору у крові вагітних тварин, які зміни відбуваються у функціонуванні ендокринної системи в умовах гіпо- чи нормовітамінозу D, як це відображається на розвитку плоду.

Ціль: вивчити особливості кальцієво-фосфорного обміну у вагітних щурів залежно від їхнього вітамін-D статусу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні було використано статевозрілих самок білих щурів лінії Wistar, які утримувалися у віварії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Умови утримання відповідали нормам лабораторної практики: температура повітря – $+24\text{ }^{\circ}\text{C}$, відносна вологість – $55 \pm 10\%$, світловий режим – 12 годин світла / 12 годин темряви. Доступ до корму та води був необмеженим.

Після досягнення тритижневого віку тварини були переміщені до віварію Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України для адаптації протягом семи днів. Усі маніпуляції проводилися відповідно до чинного національного та міжнародного законодавства у сфері біоетики, включаючи «Європейську конвенцію про захист хребетних тварин, що використовуються у наукових цілях» (1986), Етичний кодекс експериментів на тваринах

(Україна, 2001) та Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Протоколи експериментів були схвалені Комісією з біоетики Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.

У дослідженні брали участь 22 вагітні самки, які були розподілені на три експериментальні групи: I група (n = 8) – щури з дефіцитом вітаміну D, рівень 25(OH)D у сироватці яких становив <20 нмоль/л; II група (n = 7) – тварини з виявленим дефіцитом, яким проводили корекцію вітаміном D₃; контрольна група (n = 7) – тварини з достатнім рівнем вітаміну D (>30 нмоль/л).

Для моделювання гіповітамінозу тваринам I та II груп призначали дієту з низьким вмістом вітаміну D (рахітогенну дієту) протягом 60 днів [9]. Рівень 25(OH)D визначали в лабораторії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна за допомогою імуноферментного методу. Значення <20 нмоль/л трактували як дефіцит, 20–30 нмоль/л – як недостатність, а понад 30 нмоль/л – як оптимальний рівень.

Для оцінки репродуктивної здатності самок проводили спарювання з самцями аналогічної лінії. До кожної клітки підсаджували одного самця на 2–3 самки. Запліднення фіксували шляхом виявлення сперматозоїдів у мазках з піхви при щоденному ранковому дослідженні (9:00–10:00). День виявлення сперматозоїдів вважався першим днем вагітності (GD 1).

Тваринам II групи проводили корекцію вітамінного дефіциту шляхом щоденного перорального введення розчину холекальциферолу (вітамін D, Sigma, США) у дозі 400 МО/кг маси тіла, починаючи за 30 діб до планованого запліднення.

Для аналізу кальцієво-фосфорного обміну у вагітних щурів забір крові проводили після виведення тварин з експерименту. У сироватці оцінювали рівні кальцію (Ca), лужної фосфатази (ЛФ), фосфору (P), 25(OH)D та паратгормону (ПТГ).

Аналіз 25(OH)D здійснювали відповідно до інструкції імуноферментного набору General 25Hydroxyvitamin D (HVD3) ELISA kit (код UNDL00047, AssayGenie) [10]. Визначення

концентрації HVD3 у зразках виконували за допомогою програми GainData® (ELISA-калькулятор arigo). Визначення кальцію у сироватці вимірювали спектрофотометрично при 540 нм (Lachema Ca test); протейнозв'язану фракцію осаджували 96 % етанолом, гідролізували NaOH і підраховували ультрафільтрований Ca як різницю між загальним і зв'язаним.

Визначення неорганічного фосфату проводили за Дусе: осадження ТСА, реакція з аскорбіновою кислотою та амоній-молібдатом і вимір при 670 нм [11].

Активність лужної фосфатази оцінювали за розщепленням р-нітрофенілфосфату (410 нм, Lachema kit). Кісткову ізоформу отримували як різницю між загальною та теплово інактивованою (56°C, 15 хв) активністю, кишкову – як різницю між загальною та інгібованою 5 мМ L-феніланіном [12].

Рівень ПТГ визначали згідно протоколу до імуноензимної системи Rat

Pth (PaRathyroid hormone) ELISA kit (RTFI00259) AssayGenie. Розрахунок концентрації РТН у досліджуваних зразках виконували за допомогою GainData® (arigo's ELISA Calculator).

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалась із використанням програмного забезпечення MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1. Перевірку нормальності розподілу здійснювали за критерієм Шапіро-Вілکا. Для аналізу міжгрупових відмінностей використовували t-критерій Ст'юдента для параметричних даних та критерій Фішера – для якісних змінних. Вважали, що відмінності є статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження проаналізовано вміст основних біохімічних показників, які характеризують кальцієво-фосфорний обмін і вітамін-D статус у трьох групах вагітних щурів. Дані наведено в таблиці 1.

Як очікувалось, у тварин I групи рівень 25(OH)D був достовірно нижчим, що підтверджує ефективність моделі дефіциту

Таблиця 1

Показники кальцієво-фосфорного обміну у вагітних щурів із різним вітамін-D статусом ($M \pm m$)

Показник	I група (n=8)	II група (n=7)	Контрольна група (n=7)
25(OH)D, нмоль/л	13,6 $\pm$ 1,9*	29,4 $\pm$ 2,3	34,2 $\pm$ 2,7
Ca, ммоль/л	1,84 $\pm$ 0,10*	2,21 $\pm$ 0,09	2,28 $\pm$ 0,12
P, ммоль/л	2,18 $\pm$ 0,14*	1,81 $\pm$ 0,12	1,68 $\pm$ 0,11
ПТГ, пг/мл	83,5 $\pm$ 5,6*	58,9 $\pm$ 5,1	46,3 $\pm$ 4,2
ЛФ, Од/л	145,2 $\pm$ 10,4*	123,6 $\pm$ 9,2	113,7 $\pm$ 8,6

Примітка. * - статистично значуща різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)

вітаміну D. Корекція холекальциферолом у II групі забезпечила суттєве підвищення концентрації 25(OH)D, наближене до контрольного рівня.

Із дефіцитом вітаміну D асоційоване зниження рівня кальцію. Після корекції у II групі рівень Ca майже не відрізнявся від контролю, що свідчить про відновлення кальцієвого гомеостазу. Це має важливе значення, оскільки кальцій критично необхідний для нормального перебігу вагітності, зокрема для формування кісткової системи плода, скоротливої здатності матки та метаболізму плаценти.

Гіперфосфатемія у тварин I групи підтверджує порушення фосфорного обміну на тлі гіповітамінозу D. Після корекції рівень фосфору знизився, але залишався вищим за контрольний, що може вказувати на неповне відновлення метаболічного балансу. Надлишковий фосфор може чинити токсичну дію на нирки, порушувати транспорт кальцію та мінералізацію скелету плода.

Вторинний гіперпаратиреоз, спричинений гіпокальціємією у I групі, виявлено за підвищеним рівнем ПТГ. Після корекції його рівень зменшився, проте залишався достовірно вищим за норму. Це може вказувати на потребу у довшій або інтенсивнішій корекції дефіциту. Підвищена концентрація ПТГ здатна негативно впливати на плацентарний транспорт кальцію, підвищуючи ризик затримки внутрішньоутробного розвитку

плода.

Підвищення активності ЛФ у I групі свідчить про активацію процесів ремоделювання кісткової тканини. Висока активність може бути компенсаторною відповіддю на дефіцит кальцію. Після корекції ЛФ знизилась, проте повної нормалізації не досягнуто. Персистуюча активність ферменту може свідчити про продовження адаптивних змін у кістковій системі, що у період вагітності є потенційним ризиком розвитку остеопорозу вагітних або недостатнього кальцієвого забезпечення плода.

Отримані дані підтверджують, що дефіцит вітаміну D у вагітних щурів супроводжується вираженими порушеннями кальцієво-фосфорного обміну. У тварин з гіповітамінозом спостерігалось достовірне зниження рівнів 25(OH)D та кальцію, підвищення концентрацій фосфору, паратиреоїдного гормону (ПТГ) і лужної фосфатази (ЛФ), що свідчить про розвиток вторинного гіперпаратиреозу та активацію процесів резорбції кісткової тканини. Застосування холекальциферолу у групі корекції призвело до нормалізації 25(OH)D та кальцію, зниження ПТГ і ЛФ, однак рівень фосфору залишався підвищеним порівняно з контролем, що вказує на неповне відновлення метаболічної рівноваги.

Виявлені зміни мають важливе біологічне значення у контексті гестації. Гіпокальціємія та гіперфосфатемія на тлі дефіциту вітаміну D можуть негативно впливати на розвиток

кісткової системи плода, скоротливу здатність матки та функціонування плаценти, а також сприяти ускладненням вагітності, зокрема затримці внутрішньоутробного росту [13]. Персистуюче підвищення ПТГ і ЛФ навіть після корекції може свідчити про збереження компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримання кальцієвого гомеостазу, що потребує подальшого вивчення оптимальної тривалості та дозування вітамін-D терапії у гестаційному періоді.

ВИСНОВКИ

1. У вагітних щурів із дефіцитом вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нмоль/л) спостерігалось зниження рівня кальцію на 19,3 % ($1,84 \pm 0,10$ ммоль/л проти $2,28 \pm 0,12$ ммоль/л у контролі), підвищення фосфору на 29,8 % ($2,18 \pm 0,14$ ммоль/л проти $1,68 \pm 0,11$ ммоль/л), зростання рівня паратгормону на 80,3 % ($83,5 \pm 5,6$ пг/мл проти $46,3 \pm 4,2$ пг/мл) та активності лужної фосфатази на 27,7 % ($145,2 \pm 10,4$ Од/л проти $113,7 \pm 8,6$ Од/л), що свідчить про порушення кальцієво-фосфорного обміну та компенсаторну активацію ремоделювання кісткової тканини.
2. Введення холекальциферолу (400 МО/кг/добу) протягом 30 днів до запліднення та в період гестації дозволило підвищити рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ з $13,6 \pm 1,9$ нмоль/л до $29,4 \pm 2,3$ нмоль/л ($p < 0,001$), зменшити рівень ПТГ на 29,4 % (до $58,9 \pm 5,1$ пг/мл; $p < 0,05$) та нормалізувати рівень кальцію до $2,21 \pm 0,09$ ммоль/л, що не відрізнявся статистично від контрольного.
3. Незважаючи на позитивну динаміку, рівень фосфору в II групі ($1,81 \pm 0,12$ ммоль/л) залишався вищим за контрольний ($1,68 \pm 0,11$ ммоль/л), а активність лужної фосфатази — на 8,7 % вища, що свідчить про неповне відновлення фосфорно-кальцієвого гомеостазу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати можуть бути корисними

для розробки стратегій корекції вітамін-D дефіциту у вагітних жінок із ризиком порушення мінерального обміну.

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. Palacios C, Kostiuk LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 7(7):CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub5.
2. Poladich IV, Govsiev DO. (2024). Peculiarity of vitamin D status in pregnant women. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 4(173): 46-51; DOI: 10.15574/HW.2024. 4(173).4651.
3. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, Kassi E. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens).* 2017; 16(1):5-21. DOI: 10.14310/horm.2002.1715.
4. 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.
5. Hajhashemi M, Khorsandi A, Haghollahi F. Comparison of sun exposure versus vitamin D supplementation for pregnant women with vitamin D deficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32:1347–52. DOI: 10.1080/14767058.2017.1406470
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. Fleet JC. Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption. *Nutrients.* 2022; 14(16):3351. DOI: 10.3390/nu14163351
8. Kaplan S, Türk A, Aydın H, Erten M, Kırıcı P.

- Vitamin D improves oxidative stress and histopathological damage in rat ovaries caused by hyperthyroidism. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021; 47(10):3551-3560. DOI: 10.1111/jog.14948.
9. Riasnyi VM, Apukhovs'ka LI, Velykyi MM, Shymans'kyi IO, Labudzyns'kyi DO, Komisarenko SV. Immunomodulatory effects of vitamin D3 and bisphosphonates in nutritional osteoporosis in rats. *Ukr Biokhim Zh.* 2012; 84(2):73-80.
 10. Mazanova AO, Shymanskyy IO, Velyky M. Development and validation of immunoenzyme test-system for determination of 25-hydroxyvitamin D in blood serum. *Biotechnol ACTA.* 2016; 9(2):28-36.
 11. Dyce BJ, Bessman SP. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimens of blood. *Arch Environ Health.* 1973; 27(2):112-5.
 12. Berger L, Rudolph GG, Bowers GN, McComb RB, Wenzel J, Heemstra JG. Alkaline and Acid Phosphatase. In *Standard Methods of Clinical Chemistry*; Meites, S.; 1965, 5, 211–221.
 13. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 201:105669. DOI:10.1016/j.jsbmb.2020.105669.

FEATURES OF CALCIUM-PHOSPHORUS METABOLISM IN PREGNANT RATS WITH DIFFERENT VITAMIN D STATUS

Poladych I.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Vitamin D regulates calcium–phosphorus metabolism, which is critically important during pregnancy. Its deficiency is associated with preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes, and placentation disorders. Given the high prevalence of hypovitaminosis D, particularly in Ukraine, investigation of its impact on mineral homeostasis remains highly relevant.

Aim: to investigate the characteristics of calcium-phosphorus metabolism in pregnant rats with different vitamin D statuses.

Materials and methods. The study was conducted on 22 pregnant Wistar albino rats, divided into three groups: hypovitaminosis D (diet devoid of cholecalciferol), correction group (vitamin D deficiency before pregnancy, followed by oral administration of vitamin D at 400 IU/kg/day from gestation day 1), and control group (balanced diet with adequate vitamin D content). Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], ionized calcium (Ca^{2+}), phosphorus (P), parathyroid hormone (PTH), and alkaline phosphatase (ALP) activity were measured using standard biochemical methods. Statistical analysis was performed using MedStat v.5.2 and EZR v.3.4.1 software, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results. In the hypovitaminosis D group, a significant decrease in 25(OH)D₃, Ca^{2+} , and P was observed, accompanied by an increase in PTH and ALP activity, indicating secondary hyperparathyroidism and enhanced osteolysis. Cholecalciferol supplementation increased 25(OH)D levels, normalized calcium–phosphorus metabolism, and reduced PTH, although ALP activity remained elevated compared with controls.

Conclusion. Vitamin D deficiency during gestation leads to profound disturbances in calcium–phosphorus homeostasis, whereas timely cholecalciferol supplementation promotes its restoration and may prevent pregnancy complications.

Key words: vitamin D deficiency, vitamin D, pregnancy, calcium-phosphorus metabolism, experimental study.

ВИБІРКОВА ТРАЄКТОРІЯ НАВЧАННЯ ЯК ОСВІТНІЙ МОДИФІКАТОР: ДОСВІД КАФЕДРИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-372>

Нагорний О.В. <https://orcid.org/0000-0002-8271-5151>

Мельник В.С. <https://orcid.org/0000-0003-4645-8239>

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

zsv1965@gmail.com

Актуальність. В умовах модернізації вищої медичної освіти важливим є формування індивідуальної освітньої траєкторії здобувача освіти як засобу адаптації навчального процесу до персональних потреб, інтересів та професійних орієнтирів студентів. Вибіркові дисципліни (ВД) виступають інструментом реалізації цієї траєкторії, але їхній вплив на академічну успішність студентів-медиків та підготовку до ліцензійного іспиту досі вивчений недостатньо.

Ціль: встановити зв'язок між проходженням ВД на кафедрі патофізіології та академічною успішністю студентів медичного факультету у вивченні базової дисципліни «Патофізіологія», а також результатами тестування на ліцензійному іспиті «Крок 1».

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 404 студенти медичного факультету №1 НМУ імені О.О. Богомольця, які в 2024/2025 навчальному році складали іспит з патофізіології та субтест «Крок 1» з патофізіології. Вибірку було розподілено на дві групи: групу «ВД+» ($n=136$), яка вивчала ВД «Введення в клінічну патофізіологію» та/або «Цитофізіологія з елементами патофізіології», та групу «ВД-» ($n=268$), яка не проходила ВД. Додатково проводилося порівняння за статтю, формою навчання, джерелом попередньої освіти, статусом поновлення на навчання. Для статистичної обробки використовувалися підсумкові бали з дисципліни «Патофізіологія» за 200-бальною шкалою, а також відсотковий результат проходження відповідного субтесту в межах інтегрованого іспиту «Крок 1».

Результати. Студенти, які вивчали ВД, показали вищі бали з дисципліни «Патофізіологія» ($M_e=158,5$), порівняно з тими, хто ВД не проходив ($M_e=150$; $p<0,05$). Вагомим був позитивний ефект у студентів-чоловіків, в яких за умови відсутності ВД спостерігались найнижчі результати ($M_e=142$; $p<0,05$). Вища успішність виявлена у студентів бюджетної форми навчання, незалежно від проходження ВД. Молодші спеціалісти, які вивчали ВД, досягли такого ж рівня, як і студенти, що вступили після повної середньої освіти ($p>0,05$). Натомість молодші спеціалісти без ВД продемонстрували значно нижчі результати (на 32,5 балів; $p<0,05$). Серед студентів «ВД+» медіана результату субтесту з патофізіології на «Крок 1» становила 86,4%, тоді як у «ВД-» – 81,8% ($p<0,001$). Частка неуспішного складання (<64%) в групі «ВД+» склала 7,4% проти 16% у «ВД-» ($p<0,05$); ризик нескладання був у 2,14 раза вищий при відсутності ВД.

Висновок. Вивчення ВД на кафедрі патофізіології сприяє покращенню академічних результатів студентів з основної дисципліни та знижує ризик незадовільного результату на ліцензійному іспиті. ВД особливо ефективні у студентів із груп ризику (контрактна форма, молодші спеціалісти), демонструючи потенціал компенсаторного освітнього інструменту.

Ключові слова: індивідуальна освітня траєкторія, медична освіта, академічна успішність, патофізіологія, Крок 1.

Актуальність. У контексті сучасної медичної освіти надзвичайно важливим є забезпечення формування індивідуалізованої освітньої траєкторії студента, що дає змогу гнучко коригувати навчальний процес відповідно до особистих потреб, інтересів та професійних цілей здобувача освіти [1]. Індивідуальна освітня траєкторія здобувача освіти – це персональний шлях реалізації його потенціалу, що формується з урахуванням його інтересів, здібностей, потреб та можливостей, дозволяючи самостійно обирати освітні програми, форми навчання та дисципліни [2, 3]. У вищій освіті індивідуальна освітня траєкторія включає, зокрема, послідовність здобуття освітніх кваліфікацій, академічну мобільність, визнання результатів навчання, здобутих шляхом неформальної та інформальної освіти тощо [3].

Вибіркові освітні компоненти (вибіркові дисципліни, ВД) – це складові частини освітніх програм, які студенти обирають самостійно відповідно до своїх інтересів, освітньої траєкторії та майбутніх професійних потреб. ВД виступають ефективним механізмом реалізації індивідуальної освітньої траєкторії. Індивідуальні навчальні плани студентів-медиків четвертого курсу медичних університетів США спрямовані на більше розуміння студентами майбутніх клінічних дисциплін за обраним спеціальностями [4]. Найбільш популярними серед них є навчання на основі практики, клінічне мислення, доказова медицина, міжособистісні та комунікативні навички, командне спілкування.

Оцінка ефективності індивідуальних навчальних траєкторій представляє окрему і на сьогодні недостатньо освітлену проблему, не визначені об'єктивні показники результатів навчання та системна оцінка його якості [5, 6]. Одним з можливих шляхів оцінки методик навчання є вдосконалення професійних компетентностей з акцентом на стратегії активного навчання та стандартизовані навчальні програми [7]. Ефективним інструментом оцінювання на різних етапах траєкторії навчання є проведення структурованих ліцензійних іспитів із залученням тестових завдань.

З іншого боку, ефективним методом є оцінка зворотного зв'язку від студентів за незалежним анкетуванням. Аналіз анкет показує, що студенти вважають ВД в цілому інноваційними та цікавими і такими, що можуть бути інтегровані в основну медичну навчальну програму [8].

На кафедрі патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця розроблено учбово-методичні комплекси та впроваджено вивчення двох ВД для студентів 3 курсу спеціальності 222 «Медицина» – «Введення в клінічну патофізіологію» та «Цитофізіологія з елементами патофізіології». ВД сфокусовані на поглибленні знань з основної дисципліни та сприяють кращому розумінню теоретичної та клінічної медицини. У програмах ВД відображені дві навчальні траєкторії, що в цілому характерні для медичної освіти [9]. Перша – практично орієнтована, з переважанням клінічних навичок (діагностика, встановлення типових патологічних процесів та їх ролі у розвитку захворювання, механізмів клінічних синдромів та симптомів), патогенетичне обґрунтування лікування та критеріїв його ефективності – ВД «Введення в клінічну патофізіологію»). Друга – теоретично орієнтована, з переважанням сучасних фундаментальних знань (ВД «Цитофізіологія з елементами патофізіології»). Студенти-медики, які на перших курсах були більш зацікавлені теоретичною підготовкою, згодом показували і кращі клінічні результати навчання у порівнянні зі студентами, які первинно обирали практично орієнтовану траєкторію [9]. Студенти, що навчаються на кафедрі патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця мають можливість за своїм бажанням обрати одну або обидві ВД.

Під час практичних занять також проводиться робота з тестовими завданнями з бази тестів «Крок 1» та розглядаються дотичні клінічні ситуації із застосуванням інтерактивного навчання, рольової гри, роботи в малих групах. Студенти готують клінічно орієнтовані презентації, розбирають клінічні випадки, ґрунтовно вивчають клітинні та

молекулярні механізми хвороб. Тісний зв'язок навчання та викладання, де студент виконує функцію експерта-викладача, пропонує основу, яка допомагає максимально інтегрувати можливості студентів розвивати свої професійні, комунікативні та організаторські здібності [10].

Ціль: проаналізувати результати вивчення дисципліни «Патофізіологія» у студентів, що навчаються за спеціальністю «Медицина» та встановити вплив проходження ВД на академічну успішність з дисципліни «Патофізіологія» та результати складання субтесту з цієї дисципліни на інтегрованому тестовому іспиті «Крок 1».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було ретроспективно проаналізовано результати вивчення дисципліни «Патофізіологія» та результати складання субтесту з цієї дисципліни на інтегрованому тестовому іспиті «Крок 1» у 2024/2025 навчальному році у 404 студентів медичного факультету №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Дану вибірку було поділено на 2 групи: 1-шу групу («ВД+») склали 136 студентів, які окрім основної дисципліни вивчали ВД на кафедрі патофізіології у 5 семестрі 2024/2025 н.р. згідно з робочим навчальним планом; 2-а група («ВД-») була сформована 268 студентами, які ВД не проходили. В межах кожної групи

було виділено підгрупи з метою з'ясування внутрішньогрупових відмінностей залежно від статі, форми навчання, попередньої освіти (вступ на основі НРК 5 – молодші спеціалісти, чи повної загальної середньої освіти), поновлення на навчання тощо.

Для аналізу було використано суму балів з дисципліни «Патофізіологія» (у 200-бальній шкалі) та відсоток складання субтесту з цієї дисципліни на інтегрованому тестовому іспиті «Крок 1» (%).

Статистичні розрахунки проводилися в пакеті EZR (R-statistics) (v.1.68, 2024, Японія). З метою перевірки розподілу значень показників використовувався критерій W Шапіро-Уїлка. Для представлення даних були застосовані медіана (Me), перший (QI) та третій квартилі (QIII). З метою попарного порівняння груп використовувався критерій Вілкоксона (W). Для порівняння частот ефекту було використано кутове перетворення Фішера. Статистично достовірними вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівнянні успішності з дисципліни «Патофізіологія» за результатами складання іспиту між студентами груп «ВД+» та «ВД-» (табл. 1), було виявлено статистично значуще вищі бали в групі студентів, що вивчали ВД (на 8,5 балів; $p < 0,05$).

Таблиця 1

Сума екзаменаційних балів (за 200-бальною шкалою) у студентів, які проходили («ВД+») та не проходили («ВД-») вибіркової дисципліни за статтю

Всього		Чоловіки		Жінки	
«ВД+» (n=136)	«ВД-» (n=268)	«ВД+» (n=40)	«ВД-» (n=50)	«ВД+» (n=96)	«ВД-» (n=214)
158,5 (140; 171)	150* (135; 170)	156 (141; 170,5)	142* (132; 160)	160 (140-174,5)	155 (135; 170)

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні даних «ВД+» з «ВД-»

На наш погляд, це свідчило про більшу вмотивованість до навчання у студентів, що свідомо вибирали ВД та ефективно поглиблювання знань з основної дисципліни. Певне значення мав й додатковий розбір тестових завдань з бази Крок 1 на заняттях з ВД.

При стратифікації за статтю відмічені кращі результати у жінок ($p < 0,05$), що було обумовлено гіршою успішністю в групі чоловіків, які не проходили ВД. Останні мали найнижчий бал у порівнянні з іншими групами (на 13-14 балів; $p < 0,05$). В цьому плані необхідно зазначити, що у жінок проходження ВД не впливало на результат складання іспиту. Відповідно, менший бал у групі студентів, які не проходили ВД був обумовлений гіршою підготовкою чоловіків.

Суттєво вищі показники успішності були виявлені у студентів, що навчалися за державним замовленням (на бюджеті; табл. 2), ніж в тих, хто навчалися за кошти фізичних та юридичних осіб (на контрактній основі) незалежно від проходження ВД: на 23 бали в групах «ВД+» і на 21 бал у групах «ВД-» ($p < 0,001$). Такі результати можна пояснити з одного боку кращою довузівською підготовкою студентів бюджетної форми навчання, а з іншого – їх більшою вмотивованістю у зв'язку з призначенням академічної стипендії та кращими показниками при майбутньому розподілі місць на інтернатуру.

Успішність молодших спеціалістів в цілому була гіршою, ніж у студентів, що вступали на навчання на базі повної загальної середньої освіти (див. табл. 2). Однак, успішність молодших спеціалістів, які проходили ВД не відрізнялася від такої у інших студентів ($p = 0,913$). В той же час виявлено суттєво нижчу успішність в студентів-молодших спеціалістів, які не вивчали ВД (на 32,5 балів при порівнянні з молодшими спеціалістами, які вивчали ВД; $p < 0,05$). Отже, найбільший ефект вивчення ВД на кафедрі патофізіології мало саме для молодших спеціалістів, що дозволило їм суттєво покращити результати навчання за підсумками іспиту.

У 2024/2025 навчальному році на кафедрі патофізіології проходили повторне навчання 48 студентів, які були поновлені на 3 курс після 2 невдалих спроб складання інтегрованого тестового іспиту «Крок 1» у попередньому році. На жаль, ці студенти не проходили ВД, оскільки за рішенням деканату бали за ВД були їм перезараховані з минулого року. Дана група студентів продемонструвала значно нижчі показники успішності: медіана склала 124,5 балів (115; 138), порівняно з 158 балами (140; 170) у тих, хто вперше навчалися на 3 курсі ($p < 0,001$). Це прямо відбивало гірший рівень знань у цих студентів та нижчу вмотивованість і дисциплінованість.

З метою оцінки потенційного впливу вивчення ВД на результат складання іспиту з

Таблиця 2

Сума екзаменаційних балів (за 200-бальною шкалою) у студентів, які проходили («ВД+») та не проходили («ВД-») вибіркові дисципліни за формами навчання

Бюджетна форма навчання		Контрактна форма навчання		Молодші спеціалісти		Не молодші спеціалісти	
«ВД+» (n=109)	«ВД-» (n=174)	«ВД+» (n=27)	«ВД-» (n=94)	«ВД+» (n=16)	«ВД-» (n=229)	«ВД+» (n=120)	«ВД-» (n=39)
163 (145; 175)	160 (140; 171)	140 (130; 147)	139 (124; 150)	162,5 (135,5; 176,5)	130* (120; 150)	158 (140; 171)	156 (138; 170)

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні даних «ВД+» з «ВД-»

патофізіології були проаналізовані кількість та частки студентів, які не склали іспит за умов проходження або не проходження ВД (табл. 3). Прохідний рівень проходження іспиту становив 111 балів. Було встановлено, що частка студентів, що не склали іспит у групі «ВД-» була на 3,6% вища, ніж у групі «ВД+», але ця різниця не була статистично вірогідною ($p=0,46$).

Наступною задачею було встановлення впливу вивчення ВД на кафедрі патофізіології на результати тестування у інтегрованому тестовому іспиті «Крок 1», що проводився за спеціальністю «Медицина» у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця у червні 2025 р. При порівнянні підсумків написання субтесту з патофізіології на іспиті «Крок 1», статистично вищі результати (на 4,6%; $p<0,001$) були виявлені у студентів групи «ВД+» проти групи «ВД-» (табл. 4).

Пристратифікації за статтю закономірність

чітко зберігалася: і чоловіки, і жінки, які не проходили ВД, мали гірші результати складання «Крок 1» (на 4,6%; $p<0,001$).

При порівнянні форм навчання (табл. 5) зберігалися закономірності, що було виявлено при аналізі їх успішності за результатами екзаменів: кращі результати тестування у студентів, які навчалися за державним замовленням, порівняно з контрактною формою навчання (в групах «ВД+» на 9,1% і в групах «ВД-» на 13,7%; $p<0,001$). При цьому контрактники, які не проходили ВД мали гірші результати з «Крок 1» порівняно з тими, хто мав ВД – на 4,6%, втім, виявлена різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,055$).

Така сама закономірність спостерігалася і при порівнянні результатів тестування у молодших спеціалістів (див. табл. 4). Результати «Крок 1» були суттєво кращі у тих, хто проходив ВД (на 9,1%; $p<0,001$). Необхідно зазначити, що за умов проходження ВД

Таблиця 3

Кількість та частка студентів, що не здали екзамен з патофізіології «Крок 1» за умов проходження («ВД+») або не проходження («ВД-») вибіркових дисциплін

Група	Кількість студентів		Частка студентів, що не склали іспит, % (95% ВІ)	Р
	Всього	ті, що не склали іспит		
«ВД+»	136	23	16,9% (11,1% - 23,7%)	p=0,46
«ВД-»	268	55	20,5% (15,9% - 25,6%)	

Таблиця 4

Підсумок (%) субтесту з патофізіології на іспиті «Крок 1» у студентів, які проходили («ВД+») та не проходили («ВД-») вибіркові дисципліни за статтю

Всього		Чоловіки		Жінки	
«ВД+» (n=136)	«ВД-» (n=268)	«ВД+» (n=40)	«ВД-» (n=50)	«ВД+» (n=96)	«ВД-» (n=214)
86,4 (81,8; 90,9)	81,8 * (72,7; 90,9)	86,4 (79,6; 90,9)	81,8 * (68,2; 90,9)	86,4 (81,8; 95,5)	81,8 * (72,7; 90,9)

Примітка. * – $p<0,05$ при порівнянні даних «ВД+» з «ВД-»

результати тестування у молодших спеціалістів не відрізнялися від результатів у студентів, які вступили на навчання на базі повної загальної середньої освіти ($p=0,740$).

У групі студентів, що були поновлені через нескладання іспиту «Крок 1» у минулому році, з 48 осіб тестування «Крок 1» пройшли 30 (62,5%). У студентів, які пройшли тестування, результат склав 72,7% (63,6; 81,8) проти 86,4% (77,3; 90,9) у тих, хто вперше навчався на 3 курсі, тобто – на 13,7% менше ($p<0,001$).

З метою оцінки потенційного впливу вивчення ВД на результат складання субтесту з патофізіології на іспиті «Крок 1» були проаналізовані кількість та частки студентів, що не здали «Крок 1» за умов проходження або не проходження ВД (табл. 6). Прогідний рівень проходження субтесту становив 64%.

Було виявлено, що частота невдачі у групі «ВД-» була вірогідно вища (на 8,6%; $p<0,05$), ніж у групі «ВД+». При цьому ризик не досягнення порогового рівня здачі субтесту був у 2,14 раза нижчий за умов вивчення ВД ($ВШ=2,14$; 95% ВІ 1,13-4,21; $p<0,05$).

Таким чином, проходження ВД з патофізіології продемонструвало покращення успішності студентів як у межах вивчення основної дисципліни, так і під час складання субтесту з патофізіології на іспиті «Крок 1». Студенти, які вивчали ВД «Введення в клінічну патофізіологію» та/або «Цитофізіологія з елементами патофізіології», продемонстрували вищі бали з дисципліни (Ме 158,5 балів) порівняно з тими, хто не проходив такі дисципліни (Ме 150 балів; $p<0,05$).

Результати складання субтесту з

Таблиця 5

Підсумок (%) субтесту з патофізіології на іспиті «Крок 1» у студентів, які проходили («ВД+») та не проходили («ВД-») вибіркові дисципліни за формами навчання

Бюджетна форма навчання		Контрактна форма навчання		Молодші спеціалісти		Не молодші спеціалісти	
«ВД+» (n=109)	«ВД-» (n=174)	«ВД+» (n=27)	«ВД-» (n=94)	«ВД+» (n=16)	«ВД-» (n=229)	«ВД+» (n=120)	«ВД-» (n=39)
86,4 (81,8; 95,5)	86,4 (81,8; 90,9)	77,3 (68,2; 86,4)	72,7 (63,6; 81,8)	86,4 (79,6; 95,5)	77,3 * (63,6; 81,8)	86,4 (81,8; 90,9)	81,8 * (72,7; 90,9)

Примітка. * – $p<0,05$ при порівнянні даних «ВД+» з «ВД-»

Таблиця 6

Кількість та частка студентів, що не здали субтест з патофізіології «Крок 1» за умов проходження («ВД+») або не проходження («ВД-») вибірових дисциплін

Група	Кількість студентів		Частка студентів, що не здали «Крок 1», % (95% ВІ)	P
	Всього	ті, що не здали «Крок 1»		
«ВД+»	136	10	7,4% (3,6% - 12,4%)	$p<0,05$
«ВД-»	268	43	16% (11,9% - 20,7%)	

патофізіології інтегрованого тестового іспиту «Крок 1» були вищими у студентів групи «ВД+», з медіаною 86,4% правильних відповідей, тоді як у групі «ВД-» цей показник становив 81,8% ($p<0,001$), що може вказувати на ефективність ВД у контексті підготовки до ліцензійного іспиту. Також такі результати можна пояснити вищою вмотивованістю студентів, що обирали ВД для того, щоб ґрунтовніше та системніше засвоїти патофізіологію.

Частка неуспішного складання субтесту з патофізіології (<64%) була вдвічі нижчою серед студентів, які вивчали ВД – 7,4% проти 16% у групі без ВД ($p<0,05$), що може бути свідченням профілактичного потенціалу ВД щодо ризику такої академічної неуспішності.

ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні студенти-медики навчаються як за плановою навчальною програмою, так і самостійно обраною, мотивованою власним рівнем зацікавленості та здатністю отримувати доступ до експоненціального зростання медичної інформації, доступної завдяки сучасним інформаційним технологіям [11]. Висока швидкість оновлення теоретичних і клінічних знань означає, що навчальний матеріал класичних програм застаріває до моменту випуску студентів-медиків. На нашу думку, викладання ВД, яке ґрунтується саме на висвітленні новітніх даних клінічної (ВД «Введення в клінічну патофізіологію») та теоретичної (ВД «Цитофізіологія з елементами патофізіології») медицини орієнтує студентів на сучасний рівень розвитку науки та вчить самостійному пошуку та опануванню знань, що знадобляться у їхній майбутній професії.

Крім того, як показують наші попередні дослідження, студенти прагнуть до активного використання наукової літератури [12]. За даними незалежного опитування за останні роки 50-52% студентів при підготовці до занять користувалися науковими інтернет-ресурсами, 10-11% – додатковою науковою літературою (монографії, статті), у роботі студентського наукового товариства кафедри як слухачі брали участь 52-54%, а у якості

доповідачів з науковими презентаціями виступило 6-8% студентів.

Відповідно до результатів нашого дослідження, форма навчання суттєво впливала на результати: студенти, які навчалися за державним замовленням, продемонстрували вищі показники з дисципліни та на іспиті «Крок 1» у порівнянні зі студентами контрактної форми, незалежно від групи ($p<0,001$). При цьому додаткове вивчення ВД було досить ефективним у молодших спеціалістів. Встановлено, що ВД здатні певною мірою компенсувати потенційно нижчий рівень підготовки студентів, які вступили на основі освітнього рівня НРК 5. У групі «ВД+» не було зафіксовано статистично значущих відмінностей в успішності між молодшими спеціалістами та студентами, які вступили після повної загальної середньої освіти ($p>0,05$), тоді як у групі «ВД-» молодші спеціалісти продемонстрували значно нижчі результати ($p<0,001$).

Найнижчі результати виявлено серед поновлених студентів, які не проходили ВД, що може свідчити про необхідність диференційованої підтримки для цієї категорії здобувачів освіти.

Сучасні умови навчання, що ускладнені наслідками війни в Україні, суттєво погіршують, а під час й унеможливають якісну теоретичну підготовку студентів. У світі розповсюдження дистанційного медичного навчання, що переважає у «пост-COVIDну еру», призведе до браку клінічних компетентностей (обмеження клінічного опиту і практичних навичок), психологічних проблем (невпевненість, емоційне виснаження, брак самоорганізації), порушення професійної взаємодії (брак взаємної поваги та відсутність командного духу) [13]. Безумовно, більшою мірою, ці негативні явища проявлялися у студентів груп ризику (поновлених, молодших спеціалістів). Творча та неформальна атмосфера занять з ВД на кафедрі патофізіології спряла подолання означених проблем, що підтверджувалося кращими результатами складання іспитів в цієї категорії студентів.

Певною мірою, викладання ВД із

застосуванням інтерактивних методик навчання, рольової та командної гри з роботою у малих групах сприяє швидкої адаптації до нових обставин та опанування великого інформаційного потоку та інновацій у медичній освіті [14]. Результати, що отримані нами, цілком підтвердили такий висновок у відношенні до освіти військового часу в Україні.

За даними опитування студентів-медиків 1-4 курсу найбільш популярними методами викладання в медичній освіті були неформальні навчальні програми, симуляція, командна гра, орієнтація та розвиток міжпрофесійних стосунків [15]. Саме цим вимогам мають відповідати сучасні ВД. З нашої точки зору, та з оглядом на отримані результати в подальшому можна рекомендувати:

- розширення впровадження ВД, що інтегруються з основними напрямками підготовки до ліцензійних іспитів, особливо для студентів груп підвищеного ризику (контрактні, молодші спеціалісти, поновлені);
 - посилення академічної підтримки студентів, які поновлюються чи мають прогалини в знаннях;
 - вдосконалення практики роботи із завданнями «Крок 1» у рамках основної та вибіркової дисциплін.
- Гіршою успішністю була у молодших спеціалістів, однак, ті з них, які проходили ВД, мали результати, що не відрізнялися від інших студентів ($p=0,913$). Успішність у молодших спеціалістів, які не вивчали ВД була на 32,5 балів нижча, ніж в тих, хто ВД вивчали ($p<0,05$).
 - Порівняння результатів субтесту з патофізіології на іспиті «Крок 1» показало вищі результати (на 4,6%; $p<0,001$) у студентів, що проходили ВД, що рівною мірою стосувалося чоловіків і жінок. Гірші результати відмічені у студентів, що навчалися за контрактом та молодших спеціалістів, які не проходили ВД (на 4,6% і 9,1%; $p<0,001$).
 - Вивчення ВД на кафедрі патофізіології знижує ризик не задовільної здачі субтесту з патофізіології на іспиті «Крок 1» більш, ніж у 2 рази (ВШ=2,14; 95% ВІ 1,13-4,21; $p<0,05$).

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.

ВИСНОВКИ

- Порівняння академічної успішності з дисципліни «Патофізіологія» між групами студентів, що проходили або не проходили ВД на кафедрі патофізіології показало статистично значуще вищі бали в групі студентів, що вивчали ВД (на 8,5 балів; $p<0,05$), що при стратифікацією за статтю було пов'язане з гіршими результатами в чоловіків, які не проходили ВД.
- Кращі показники успішності були виявлені у студентів, що навчалися за державним замовленням, ніж в тих, хто навчалися за кошти фізичних та юридичних осіб незалежно від проходження ними ВД (на 21-23 бали; $p<0,001$).

REFERENCES

- Алексеева С. Індивідуальна освітня траєкторія: від побудови – до реалізації. Мистецька освіта: зміст, технології, менеджмент: зб. наук. пр. (Серія: Педагогічні науки). Київ : «Вид-во Людмила», 2021. Вип. 17. С. 74-82 URL: <https://lib.iitta.gov.ua/id/eprint/730035>.
- Верховна Рада України; Закон від 01.07.2014 № 1556-VII «Про вищу освіту». Відомості Верховної Ради, 2014;37-38:ст.2004. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1556-18#Text>.
- Верховна Рада України; Закон від 23.04.2024 № 3642-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо розвитку

- індивідуальних освітніх траєкторій та вдосконалення освітнього процесу». Відомості Верховної Ради, 2024;29:ст.204. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3642-20#Text>.
4. Mallaro HL, O'Brien CL, Sanguino SM, Dolan BM. Getting Ready for Residency: A Qualitative Analysis of Fourth-Year Medical Student Learning Plans Mapped to Accreditation Council for Graduate Medical Education Residency Competencies. *Acad Med*. 2025 Jun 1;100(6):710-717. DOI: 10.1097/ACM.0000000000005997.
 5. Romanova A, Touchie C, Ruller S, Kaka S, Moschella A, Zucker M, Cole V, Humphrey-Murto S. Learning Plan Use in Undergraduate Medical Education: A Scoping Review. *Acad Med*. 2024 Sep 1;99(9):1038-1045. DOI: 10.1097/ACM.0000000000005781.
 6. Hodgson KL, Lamport DJ, Laville A. Variable trajectory: a systematic review, analytic synthesis and construct domain consolidation of international measures of competence in doctors and medical students. *BMJ Open*. 2021 Aug 23;11(8):e047395. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047395.
 7. Caiola C, Nelson TB, Black KZ, Calogero C, Guard K, Haberstroh A, Corral I. Structural competency in pre-health and health professional learning: A scoping review. *J Interprof Care*. 2023 Nov 2;37(6):922-931. DOI: 10.1080/13561820.2022.2124238.
 8. Ramalho AR, Vieira-Marques PM, Magalhães-Alves C, Severo M, Ferreira MA, Falcão-Pires I. Electives in the medical curriculum - an opportunity to achieve students' satisfaction? *BMC Med Educ*. 2020 Nov 23;20(1):449. DOI: 10.1186/s12909-020-02269-0.
 9. Piumatti G, Guttormsen S, Zurbuchen B, Abbiati M, Gerbase MW, Baroffio A. Trajectories of learning approaches during a full medical curriculum: impact on clinical learning outcomes. *BMC Med Educ*. 2021 Jul 7;21(1):370. DOI: 10.1186/s12909-021-02809-2.
 10. Arnold M, Dillon A, Mingorance C, King S. The Learning-Teaching Nexus: Medical Students' Motivations to Engage in Peer-Assisted Learning. *Clin Teach*. 2025 Aug;22(4):e70108. DOI: 10.1111/tct.70108.
 11. Lajoie SP, Gube M. Adaptive expertise in medical education: Accelerating learning trajectories by fostering self-regulated learning. *Med Teach*. 2018 Aug;40(8):809-812. DOI: 10.1080/0142159X.2018.1485886.
 12. Зябліцев СВ, Перепелиця ЮВ, Зябліцев ДС, Тарілко ТА, Кравченко ВГ. Якість дистанційного навчання – віддзеркалення у студентських анкетах. *Modern research in world science. Proceedings of the 4th International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua". Lviv, Ukraine. 2022: 504-509.* URL: <https://sci-conf.com.ua/iv-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-10-12-07-2022-lviv-ukrayina-arhiv/>
 13. Jokar Z, Bijani M, Haghshenas H. Explaining the challenges faced by nursing students in clinical learning environments during the post-COVID era: a qualitative content analysis. *BMC Res Notes*. 2025 Jul 24;18(1):320. DOI: 10.1186/s13104-025-07396-9.
 14. Papapanou M, Routsi E, Tsamakakis K, Fotis L, Marinos G, Lidoriki I, Karamanou M, Papaioannou TG, Tsiptsios D, Smyrnis N, Rizos E, Schizas D. Medical education challenges and innovations during COVID-19 pandemic. *Postgrad Med J*. 2022 May;98(1159):321-327. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-140032.
 15. Sharpless J, Baldwin N, Cook R, Kofman A, Morley-Fletcher A, Slotkin R, Wald HS. The becoming: students' reflections on the process of professional identity formation in medical education. *Acad Med*. 2015 Jun;90(6):713-7. DOI: 10.1097/ACM.0000000000000729.

SELECTIVE LEARNING TRAJECTORY AS AN EDUCATIONAL MODIFIER: THE EXPERIENCE OF THE PATHOPHYSIOLOGY DEPARTMENT OF THE BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Ziablitsev S.V., Nahornyi O.V., Melnyk V.S.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. In the context of the modernization of higher medical education, the formation of an individual educational trajectory for each learner is of particular importance, as it enables the adaptation of the educational process to the personal needs, interests, and professional goals of students. Elective disciplines (EDs) serve as a tool for implementing such trajectories. However, their impact on the academic performance of medical students and their preparation for the licensing exam remains insufficiently studied.

Aim: to determine the relationship between participation in elective disciplines at the Department of Pathophysiology and the academic performance of medical faculty students in the core course “Pathophysiology,” as well as their performance on the relevant section of the licensing exam “Krok 1.”

Materials and methods. The study involved 404 students of the Faculty of Medicine No. 1 at Bogomolets National Medical University who, during the 2024/2025 academic year, took both the final exam in Pathophysiology and the Pathophysiology subtest of the integrated licensing exam “Krok 1.” The sample was divided into two groups: the “ED+” group (n=136), who had completed the electives “Introduction to Clinical Pathophysiology” and/or “Cytophysiology with Elements of Pathophysiology,” and the “ED-” group (n=268), who had not enrolled in any electives. Additional comparisons were made based on gender, form of study (state-funded vs. contract), source of prior education (secondary school vs. junior specialist diploma), and re-enrolment status. For statistical analysis, final scores in the Pathophysiology course (on a 200-point scale) and percentage scores on the Pathophysiology subtest of “Krok 1” were used.

Results. Students who took EDs demonstrated higher scores in Pathophysiology (median = 158.5) compared to those who did not (median = 150; $p < 0.05$). The positive effect was significant among male students, where the absence of EDs corresponded with the lowest results ($Me = 142$; $p < 0.05$). Higher academic achievement was observed among state-funded students, regardless of ED participation. Junior specialists who completed EDs performed at the same level as students who had entered after completing full secondary education ($p > 0.05$), while junior specialists without EDs had significantly lower results (by 32.5 points; $p < 0.05$). Among ED+ students, the median score on the “Krok 1” Pathophysiology subtest was 86.4%, while in the ED- group it was 81.8% ($p < 0.001$). The proportion of unsuccessful test-takers (<64%) was 7.4% in the ED+ group versus 16% in the ED- group ($p < 0.05$), with a 2.14-fold increased risk of failure in the absence of EDs.

Conclusion. Studying elective disciplines at the Department of Pathophysiology contributes to improved academic performance in the core subject and reduces the risk of unsatisfactory outcomes on the licensing examination. EDs are particularly effective for students in at-risk groups (contract students and junior specialists), highlighting their value as a compensatory educational tool.

Key words: individual educational trajectory, medical education, academic performance, pathophysiology, Krok 1.

EFFECTIVE STRATEGIES FOR CHRONIC DISEASE MANAGEMENT IN RESOURCE-LIMITED SETTINGS: THE CASE OF INDIA

Ebrahim Jafarzadeh Sheikh <https://orcid.org/0009-0004-8010-9301>

Saint Mary of Nazareth Family Medicine Residency Program, Chicago, IL, USA

ejafarzadehsheikh@primehealthcare.com

Background. Noncommunicable diseases (NCDs), including diabetes and hypertension, remain leading causes of morbidity and mortality globally, disproportionately affecting low- and middle-income countries. In India, limited resources, workforce shortages, and unequal access to care limit effective prevention and long-term disease management, highlighting the need for scalable, sustainable models.

Aim: to identify the most effective strategies for chronic disease management in resource-limited settings, using India as a case example.

Materials and methods. The methodological approach combined a systematic review of scientific literature from 2017 to 2025 with a pilot field analysis conducted in four primary health care facilities (urban and rural). Clinical indicators (HbA1c levels, blood pressure), patient adherence to therapy, and implementation barriers were assessed.

Results. All intervention models demonstrated a significant reduction in glycemic levels and blood pressure, with telemedicine achieving the highest clinical effectiveness. Community health workers contributed substantially to improved treatment adherence, while mobile clinics enhanced the accessibility of healthcare services. Implementation barriers included workforce shortages, financial constraints, and infrastructural challenges, particularly in rural areas.

Conclusion. These findings highlight the need for comprehensive, locally adapted strategies for effective chronic disease control in resource-limited environments and define priority directions for further research.

Keywords: noncommunicable diseases; primary health care; treatment adherence; India; resource-limited settings.

Background. Noncommunicable diseases (NCDs), such as diabetes mellitus, hypertension, and ischemic heart disease, remain leading causes of morbidity and mortality worldwide. Their management requires long-term monitoring, ongoing therapy and active patient participation, which is especially difficult to achieve in resource-limited countries. Under such conditions, the burden on the healthcare system significantly exceeds its capacity, further exacerbating the problem of a shortage of qualified personnel, limited access to modern diagnostic and treatment methods, and the low level of public awareness regarding risk factors.

One of the most striking examples is India, where the rapid increase in the number of patients with NCDs is accompanied by high economic costs and growing pressure on the primary health care infrastructure. The prevalence of diabetes, hypertension and ischemic heart disease has reached epidemic proportions, while access to qualified care remains highly uneven, particularly between urban and rural areas. These disparities are exacerbated by social, cultural, and economic barriers that make it difficult to implement effective medical interventions.

In the context of the growing burden of chronic diseases, the task of finding effective, sustainable, and adaptive models of their control has become highly relevant. This study is aimed at identifying the most effective strategies for managing chronic diseases in resource-limited settings. The research will include a systematic analysis of global experiences in implementing NCD prevention and control programs, an assessment of the features of Indian models of patient management, and the identification of key factors for successfully adapting international approaches to local conditions.

The proposed hypothesis is based on the assumption that comprehensive, low-cost, and culturally adapted interventions can significantly improve the quality of chronic disease control, improve patient adherence to treatment, and promote the development of sustainable models of primary health care in resource-limited settings.

The scientific novelty of the study lies in the comprehensive assessment of multilevel chronic disease management programs in India, taking

into account the real limitations of the health care system. This approach allows not only to identify effective practices within a specific national context but also to propose universal mechanisms applicable in other countries with similar conditions, thereby contributing to the global development of health systems in resource-limited settings.

In the context of the rapidly changing global health landscape, the management of noncommunicable diseases (NCDs) has become one of the central challenges, especially in resource-limited countries. The latest research from the late 2020s shows that NCDs require not only the improvement of clinical protocols but also a comprehensive organizational restructuring of primary health care (PHC) systems in low- and middle-income countries. The latest WHO report (2025) states that more than 85% of all premature deaths from NCDs occurs in these regions [1], and the upward trend continues.

The current scientific debate centers around finding effective, economically viable, and socially acceptable models for chronic disease management. For example, a study by Akinwumi et al. (2023) found that sustainable PHC systems could reduce the NCD burden by 28% through early diagnosis and the integration of prevention into daily practice [2]. The authors emphasize that success is achieved not so much through technological innovations as through organizational strategies that minimize access barriers and improve patient adherence.

Aim: the main objectives of the study include: systematization of data on the existing strategies, comparative assessment of their effectiveness in different contexts, as well as identification of organizational, economic, and sociocultural barriers that impede the achievement of optimal clinical outcomes.

MATERIALS AND METHODS

This study used a mixed-methods design, combining a systematic literature review and a pilot field analysis in a real-world healthcare setting. Publications from 2015–2025 were retrieved from PubMed, Scopus, and Web of Science databases using target keywords: “chronic disease manage-

ment”, “low- resource settings”, “task-shifting”, “primary care”, “India”. Selection criteria prioritized methodological validity, focusing on studies conducted in low-resource countries.

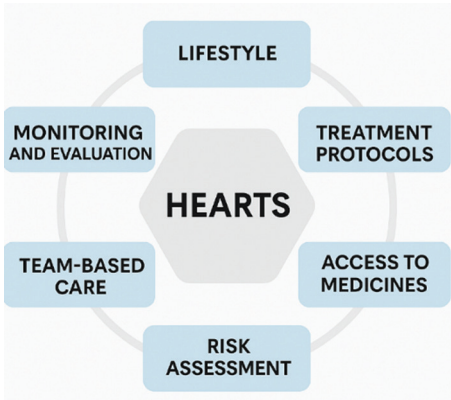
The empirical component was based on observation of patients in Indian primary care facilities, covering both urban and rural clinics. The sample included adults with established diagnoses of type 2 diabetes mellitus or hypertension, followed for at least 12 months. Data collection included recording of clinical indicators, standardized assessment of treatment adherence (MMAS-8), and semi-structured interviews to identify barriers to effective treatment. Combined analysis of quantitative and qualitative data provided a holistic understanding of patient dynamics and factors influencing the implementation of chronic disease management strategies in resource-limited settings.

Literature review

Modern approaches to chronic disease management in LMICs demonstrate a diversity of models. A study by Kaur et al. (2024) [3], conducted in India and Sri Lanka, showed that the implementation of standardized hypertension management protocols involving mid-level health workers led to a reduction in mean systolic blood pressure (SBP) in patients by 16 mmHg within just six months of follow-up. Such findings clearly illustrate the potential of the task-shifting concept — redistributing clinical tasks from physicians to trained nurses and community workers (Table 1).

Continuing with global initiatives, it should be noted that since the early 2020s, the WHO PEN and HEARTS initiatives have undergone further development and local adaptation. The updated WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions (2022) [4] was supplemented with digital screening components and remote training for community health workers, which expanded preventive care coverage in rural and hard-to-reach areas.

According to the WHO analytical report (2023) [5], the HEARTS initiative has already been implemented in more than 50 countries, including India, Bangladesh, Mexico, and Kenya. The new generation of the HEARTS package places particular emphasis on standardizing blood pressure management, minimizing clinical variations between facilities, and ensuring continuous monitoring of treatment outcomes (Fig. 1).



Source: compiled by the author based on materials from WHO, HEARTS, 2023

Figure 1. Components of the updated WHO HEARTS initiative (2023)

Table 1
Modern models of chronic disease management in resource-limited countries (review 2020–2025)

Country	Intervention model	Key Results	Source
India	Hypertension protocols + task-shifting	Reduction in mean SBP by 16 mmHg	Kaur et al., 2024
Nigeria	Telemedicine for diabetes management	Increase in HbA1c control by 18%	Akinwumi et al., 2023
Peru	Integration of PHC and NCD screening	Increased treatment adherence by 22%	Lopez et al., 2025
Rwanda	Community Health Workers Model	Reduction in hospitalization rates by 15%	Kamali et al., 2023

Particular attention in current research is paid to real-world cases of implementing international strategies. For example, in the HEARTS project Khan et al. (2023) [6] in pilot programs in Maharashtra and Tamil Nadu, achieved an increase in hypertension control rates from 27% to 44% over two years. This improvement was achieved by simplifying protocols, using fixed-dose combination therapy, and strengthening the role of medical assistants.

Analysis of specific examples of the successful implementation cases of NCD management models in different countries demonstrates that universal approaches almost always require local adaptation (Table 2).

The legislative framework that ensures the institutionalization of the NCD control in LMICs deserves special consideration. In India, the key central documents include: the National Programme for Prevention and Control of NCDs (NP-NCD, updated in 2023) [7], and the National Health Policy (NHP, 2017) [8], which includes provisions on integrating NCD programs into primary care. At the international level, framework documents include the WHO Implementation Roadmap for Global NCD Action Plan 2023–2030 [9], which places particular emphasis on multisectoral collaboration, reducing risk factors, and strengthening the financial sustainability of PHC programs.

Theoretical review

One of the most influential conceptual foundations is the Health Belief Model (HBM), first developed in the mid-20th century and significantly modified in recent decades. This theory explains health-related decision-making through the perception of a disease threat and belief in the effectiveness of preventive actions. In today's context, especially in resource-limited countries, HBM has evolved further: research from 2023–2024 shows that for patients in rural areas of India and Africa, perceived access barriers (financial, logistical, social) have a greater impact on treatment adherence than clinical recommendations [10], indicating the need to adapt communication strategies to local perceptions of risk and action.

The Chronic Care Model (CCM) expands beyond individual behavior, focusing on systemic organization of care. In its classic presentation, CCM includes six key elements: health care organization, service delivery system, patient self-management support, clinical decision support, clinical information systems, and community engagement. The modern version developed by Kim et al. in 2024 [11] focuses on the integration of digital technologies and building partnerships between patients and care teams.

It is especially important to note that in resource-limited settings, the effectiveness of CCM

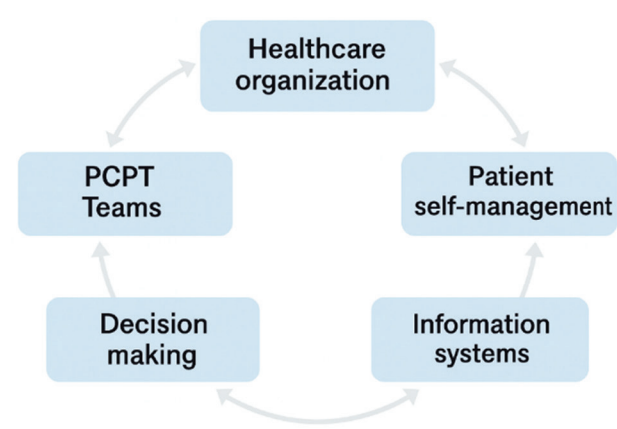
Table 2

Successful examples of adapting international NCD management programs (review 2022–2025)

Country	Adapted International Program	Key achievements	Source
India	HEARTS + local protocols	Increase in BP control by 17%	HEARTS-India Report, 2023
Mexico	WHO PEN + digital tools	Increase in screening coverage by 25%	WHO PEN Mexico, 2024
South Africa	WHO PEN with a focus on school-based programs	Reduction in prevalence of risk factors among young people by 15%	WHO SA, 2025

implementation depends directly on its adaptation to actual organizational capabilities of PHC. A meta-analysis by Leon et al. (2023) [12] confirmed that CCM-based programs in India significantly improved diabetes and hypertension control only when patient self-management was actively supported through mobile technologies and community health workers.

It is helpful to present the structure of CCM components interaction schematically for a better understanding of its complexity (Fig. 2).



Source: compiled by the author based on materials from Kim et al., 2024

Figure 2. Structure of the modified Chronic Care Model for resource-limited settings (Kim et al., 2024)

Among organizational optimization strategies in resource-constrained systems, the concept of task-shifting plays a special role. Initially formulated as an emergency measure in the HIV/AIDS response in Africa, in the 2020s it has become a universal strategy for chronic disease management.

Modern intervention studies, such as Jindal et al. (2025) [13] in rural India, clearly showed that task-shifting in hypertension and diabetes monitoring from physicians to trained nurses and community workers improved disease control by 10–15% without increasing costs. However, the effectiveness of task-shifting critically depends on staff training quality, clarity of action algorithms, and continuous supervisory oversight (Table 3).

Finally, when analyzing health system resilience in resource-constrained settings, it is necessary to consider not only internal organization but also adaptability in crisis conditions. Modern approaches to building resilient models focus on three interrelated aspects: the ability to maintain core functions under resource scarcity, capacity to recover from shocks (resilience), and readiness to implement innovations.

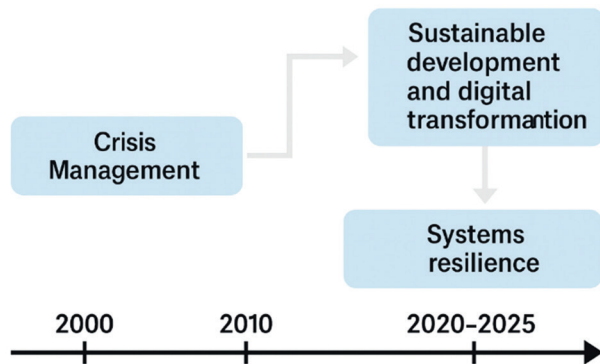
The Health Systems Resilience Initiative (Emami et al., 2024) [14] identifies key characteristics of resilient systems: decentralization of governance, multidisciplinary teams, digital monitoring, and

Table 3

Core components of successful task-shifting strategies in NCD management

Component	Description	Empirical confirmation
Standardized protocols	Clear instructions for non-physician staff	Singh et al., 2025
Training and Certification	Regular courses and competency validation	Lopez et al., 2024
Supervision and feedback	Continuous quality control and practice adjustment	Kamali et al., 2023
Digital technologies	Use of mobile applications for monitoring	Adepoju et al., 2023

community partnerships. These characteristics are universal and apply to both infectious and non-communicable diseases (Fig. 3).



Source: compiled by the author based on health system resilience publications (2000–2025)

Figure 3. Evolution stages of health system resilience concepts (2000–2025)

Thus, the theoretical foundations of effective chronic disease management in LMICs rely on integrating individual behavioral models, organizational task-shifting strategies, and systemic approaches to building resilient health infrastructure. Understanding and synthesizing these levels allows for the creation of national NCD control programs that are not only effective but also contextually adaptable to national realities.

RESULTS

A total of 300 patients with diagnosed chronic diseases (type 2 diabetes mellitus and/or hypertension) from various regions of India (60% rural and 40% urban) were included in the study. At baseline, disease control was poor: mean HbA1c was 8.5% (± 1.2), and mean systolic/diastolic blood pressure was 142/89 mmHg ($\pm 15/\pm 10$). There were no significant differences between intervention groups at baseline ($p > 0.1$). However, patients from rural areas had slightly worse baseline control (mean HbA1c 8.7% vs. 8.3%; SBP 144 vs. 138 mmHg). Overall treatment adherence was also low, with a mean Morisky score of 4.5 (out of 8), indicating poor compliance by most patients.

After implementation of the disease management strategies, significant improvements were observed in all key clinical indicators. At the end

of the observation period (12 months), mean HbA1c decreased to 7.6% (0.9 percentage points reduction from baseline, $p < 0.001$), and mean BP decreased to 132/84 mmHg (10 mmHg reduction of SBP, $p < 0.001$). The proportion of patients achieving the target HbA1c level of $< 7\%$ increased from 18% to 40%. These improvements were observed in all three models of care (Table 1). In the mobile clinic group, mean HbA1c decreased from 8.4% to 7.7% ($p < 0.001$), and SBP decreased from 141 to 134 mmHg ($p < 0.001$). Among patients under the supervision of community health workers (CHWs), HbA1c decreased from 8.5% to 7.8% ($p < 0.001$), and SBP decreased from 143 to 133 mmHg ($p < 0.001$). The greatest changes were observed in the telemedicine group: HbA1c decreased from 8.6% to 7.3% (1.3 percentage points reduction, $p < 0.001$), and SBP decreased from 142 to 130 mmHg ($p < 0.001$). Diastolic BP decreased significantly in all groups (by 4–7 mmHg, $p < 0.01$). Statistical analysis (ANOVA) confirmed the superiority of the telemedicine approach in reducing HbA1c: the difference in HbA1c reduction between telemedicine and mobile clinics was 0.6 percentage points ($p = 0.04$), and between telemedicine and CHW 0.5 percentage points ($p = 0.05$). Differences in blood pressure reduction across groups were less pronounced: the SBP reduction in the telemedicine and CHW groups did not differ statistically ($p = 0.18$), although both remained somewhat greater than in the mobile clinic group (Table 4).

In addition to improvements in objective clinical parameters, patient adherence to therapy increased significantly. The mean Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) score increased from 4.5 to 6.4 ($p < 0.001$), reflecting a transition from low to moderate adherence to therapy across the sample. As shown in Table 5, the most significant improvement in adherence was observed in the CHW group. In this group, the mean score increased from 4.3 (± 1.4) to 7.0 (± 0.9) ($p < 0.001$), while the proportion of patients with high adherence (score of 8) increased from 5% to 35%. A significant, albeit less pronounced, improvement in adherence was observed in the telemedicine group: the mean score increased from 4.6 to 6.2 ($p < 0.001$), with the proportion of patients with

high adherence increasing from 7% to 20%. Participation in mobile clinics also contributed to improved adherence with an increase in the mean score from 4.5 to 6.0 ($p < 0.001$), although the proportion of highly adherent patients increased from 5% only to 15%. The differences between the groups are consistent with the intensity of supportive interventions: regular visits by the CHWs resulted in better adherence compared with the episodic encounters offered through mobile clinics. Therefore, strategies with more frequent and sustained patient engagement (CHWs, telemedicine) demonstrated the greatest improvements in adherence, which in turn contributed positively to blood pressure and glycemic control (Table 5).

The comparative analysis of the three models demonstrated that each strategy contributed to improving different aspects of chronic disease management. Telemedicine showed the greatest overall effect on clinical outcomes: the relative reduction in mean HbA1c was 15% from baseline, compared to 8% with mobile clinics and 9% with the CHWs. Similarly, the reduction in mean SBP in the telemedicine group (8.5% from baseline) was slightly greater than that in the mobile clinics (5%) and CHWs (7%). At the same time, the CHW model was the most effective in addressing the problem of poor adherence, achieving the greatest improvement in compliance (Table 5). While mobile clinics resulted in smaller reduc-

Table 4

Dynamics of clinical indicators before and after intervention across models of care (Mean $\pm$ SD)

Indicator	Mobile clinics (before)	Mobile clinics (after)	CHW (before)	CHW (after)	Telemedicine (before)	Telemedicine (after)
HbA1c, %	8.4 $\pm$ 1.2	7.7 $\pm$ 1.1 ($p < 0.001$)	8.5 $\pm$ 1.1	7.8 $\pm$ 1.0 ($p < 0.001$)	8.6 $\pm$ 1.3	7.3 $\pm$ 1.0 ($p < 0.001$)
SBP, mmHg	141 $\pm$ 15	134 $\pm$ 12 ($p < 0.001$)	143 $\pm$ 14	133 $\pm$ 11 ($p < 0.001$)	142 $\pm$ 16	130 $\pm$ 10 ($p < 0.001$)
DBP, mmHg	89 $\pm$ 9	85 $\pm$ 8 ($p < 0.01$)	90 $\pm$ 10	84 $\pm$ 9 ($p < 0.001$)	89 $\pm$ 11	82 $\pm$ 8 ($p < 0.001$)

Table 5

Changes in treatment adherence (MMAS-8) before and after the intervention (Mean $\pm$ SD, proportion of patients with high adherence)

Adherence indicator	Mobile clinics (before)	Mobile clinics (after)	CHW (before)	CHW (after)	Telemedicine (before)	Telemedicine (after)
Mean Morisky score (0-8)	4.5 $\pm$ 1.3	6.0 $\pm$ 1.1 ($p < 0.001$)	4.3 $\pm$ 1.4	7.0 $\pm$ 0.9 ($p < 0.001$)	4.6 $\pm$ 1.3	6.2 $\pm$ 1.0 ($p < 0.001$)
High adherence, %*	5%	15%	5%	35%	7%	20%

Note. Patients who scored 8 points (complete adherence)

tions in HbA1c, they played a key role in reaching remote populations, providing 1,240 additional rural consultations (an average of 4 visits per patient), enabling the engagement of patients who previously had no regular access to care. CHWs conducted over 3,000 home visits, monitoring patients daily and reinforcing adherence. Telemedicine provided 900 remote specialist consultations, allowing timely therapy adjustments. These metrics reflect the unique contribution of each model to overall system improvement: mobile clinics expanded geographic access, CHWs strengthened patient engagement, and telemedicine improved continuity and quality of care through specialist involvement.

To assess the clinical significance of the observed changes, additional calculations of odds ratios (OR) for achieving target HbA1c and blood pressure (BP) levels, as well as hazard ratios (HR) accounting for time to event, were performed. Patients in the telemedicine model had a higher likelihood of reaching HbA1c <7% compared to the mobile clinic group (OR=2.1; 95% CI: 1.3–3.4; $p=0.002$) and the community health worker (CHW) group (OR=1.8; 95% CI: 1.1–2.9; $p=0.01$). A similar trend was observed for BP control: telemedicine yielded higher odds of achieving target values <140/90 mmHg (OR=1.7; 95% CI: 1.1–2.8; $p=0.03$) compared to mobile clinics (Table 6).

Kaplan–Meier analysis of time to achieve clinical targets showed that the median time to reach HbA1c <7% was 8 months in the telemedicine group, compared to 10 months in mobile clinics and 11 months in the CHW group. Hazard ratio calculations confirmed the advantage of telemedicine (HR=1.8; 95% CI: 1.2–2.7; $p=0.01$), while differences between CHWs and mobile clinics were not statistically significant (HR=1.2; 95% CI: 0.9–1.7; $p=0.12$). These findings align with previously observed trends in mean HbA1c and BP, emphasizing the priority of telemedicine for achieving target clinical outcomes in resource-limited settings.

A comparative cost-effectiveness analysis of the three strategies (mobile clinics, CHWs, and telemedicine) was conducted. Direct costs included personnel salaries, logistics, equipment, software, and patient communication expenses. Over 12 months, mobile clinics were the most resource-intensive (~USD 420 per patient) due to transportation and staffing costs. CHWs required moderate expenses (~USD 310 per patient), mainly due to lower labor and equipment costs. Telemedicine demonstrated the lowest average costs (~USD 260 per patient) (Table 7).

Comparing costs with clinical outcomes (HbA1c reduction and target BP achievement), telemedicine showed the highest cost-effective-

Table 6

Odds ratios (OR) and hazard ratios (HR) for achieving clinical targets across intervention models

Outcome	Comparison	OR (95% CI)	HR (95% CI)	p
HbA1c <7%	Telemedicine vs. Mobile Clinics	2.1 (1.3–3.4)	1.8 (1.2–2.7)	0.002
HbA1c <7%	Telemedicine vs. CHWs	1.8 (1.1–2.9)	1.6 (1.1–2.5)	0.01
BP <140/90	Telemedicine vs. Mobile Clinics	1.7 (1.1–2.8)	1.5 (1.0–2.3)	0.03
BP <140/90	CHWs vs. Mobile Clinics	1.2 (0.8–1.9)	1.2 (0.9–1.7)	0.12

Table 7

**Cost-effectiveness of chronic disease management strategies
(12 months per patient)**

Parameter	Mobile Clinics	CHWs	Telemedicine
Mean cost, \$	420	310	260
Cost per 1% reduction in HbA1c, \$	320	280	200
Cost to achieve target BP, \$	340	210	150

ness: the cost per 1% reduction in HbA1c was \$200, versus \$320 for mobile clinics and \$280 for CHWs. Similarly, the cost per achievement of target BP was lowest for telemedicine (\$150), slightly higher for CHWs (\$210), and highest for mobile clinics (\$340). These results indicate that telemedicine is not only clinically superior but also the most economically advantageous model in resource-limited settings.

Subgroup analyses revealed differences between urban and rural centers. In urban clinics, patients achieved HbA1c targets faster (HR=1.4; 95% CI: 1.0–2.0), likely due to better infrastructure and more frequent specialist contacts. In rural areas, the CHW model was most effective, particularly in improving treatment adherence.

Analysis by disease type showed that type 2 diabetes patients benefited most from telemedicine, with a mean HbA1c reduction of –1.3 percentage points, whereas in hypertensive patients, the best results were observed with a combined approach of telemedicine and CHWs. These findings highlight the need to tailor strategies to disease characteristics and local service contexts.

Observed HbA1c and BP values are consistent with the meta-analysis by Gardner et al. (2022) and the study by Akinwumi et al. (2023), indicating reproducibility of the effects even with a limited sample size. Inter-center variability was moderate, influenced by staffing, access to digital services, and transportation infrastructure, warranting further investigation.

Despite the positive results obtained, the implementation of these strategies faced significant barriers typical of low-resource settings. The most

common issue was shortage of healthcare personnel, reported in 78% of rural and 45% of urban program sites. Physician and nurse deficits limited the ability to scale up mobile clinics and increased the burden on CHWs. The second major barrier was insufficient program funding (reported in 69% of rural and 55% of urban areas). Limited budgets led to interruptions in mobile team operations and the procurement of essential drugs and consumables. Cultural and educational barriers also played a significant role: low public awareness of chronic diseases and poor understanding of the need for long-term treatment were reported in 50% of rural communities (versus 28% urban). These factors led to low baseline adherence and required additional educational efforts from CHWs. Another major obstacle was weak infrastructure in remote areas. In 72% of rural sites, poor transport and telecommunications access limited both mobile clinic operations and telemedicine use. In contrast, only 20% of urban sites reported similar infrastructure issues. Finally, irregular medication supply at public health centers complicated the continuity of treatment (reported in 40% of rural and 30% of urban areas) (Table 8).

As the results described above show, all interventions were effective in both rural and urban communities, but there were some differences between them. Rural residents, who had worse baseline control, achieved greater HbA1c reduction (1.4 percentage point, from 8.7% to 7.3%) than urban patients (1.1 percentage points, from 8.3% to 7.2%). As a result, the difference in average HbA1c between rural and urban areas decreased from 0.4% to 0.1% after the intervention. Similar-

Table 8

**Main barriers to implementing chronic disease management strategies in resource-limited settings
(percentage of sites reporting a barrier, %)**

Barrier	Rural areas (%)	Urban areas (%)
Shortage of healthcare personnel	78%	45%
Limited program funding	69%	55%
Low patient awareness, cultural beliefs	50%	28%
Infrastructure issues (connectivity, transport)	72%	20%
Irregular medication supply	40%	30%

ly, mean SBP in rural areas decreased by 12 mmHg (from 144 to 132 mmHg), versus 10 mmHg in urban areas (from 138 to 128 mmHg). By the end of the observation, the blood pressure levels in both subgroups became comparable (the difference was ~2 mmHg). No statistically significant differences in the degree of improvement were found between rural and urban patients ($p > 0.1$), indicating the effectiveness of the strategies in both types of regions. Adherence increased to a similar extent: MMAS-8 scores increased from 4.2 to 6.5 in rural patients and from 4.8 to 6.3 in urban patients, leveling out the initial gap.

The introduction of mobile clinics, community health workers and telemedicine has resulted in significant improvements in chronic disease management and adherence to treatment in resource-limited settings.

DISCUSSION

The study results demonstrate that comprehensive, multi-level strategies, combining telemedicine, community health workers (CHWs), and mobile clinics, represent the most effective approach for managing chronic non-communicable diseases (NCDs) in resource-limited settings. The high effectiveness is attributed not to individual tools alone, but to their integration into a unified care model, consistent with the Chronic Care Model (CCM) and contemporary approaches to primary healthcare organization.

Comparison with international studies

Our findings align with current international literature. A meta-analysis by Gardner (2025) [15], including over 40 programs in South Asia, showed that integrating telemedicine and task-shifting models significantly improves diabetes and hypertension control. In a study by Akinwumi et al. (2023) [2] in Nigeria, telemedicine interventions enhanced adherence and improved blood pressure outcomes, particularly in rural regions. According to the WHO NCD Progress Monitor (2025) [1], similar challenges and patterns were reported in 68% of low- and middle-income countries, confirming the generalizability of this approach.

Studies by Chiaranai et al. (2023) [16] and Tolley et al. (2023) [10] demonstrated that simple digital solutions (SMS reminders, mobile applications, and telemedicine platforms) increase treatment adherence by 15–25%. Additionally, Kim et al. (2024) [11] showed that integrating CCM principles into primary care facilitates sustainable NCD control, which is consistent with our findings.

Success factors

Key determinants of successful program implementation identified in this study include:

- Regular patient contact through CHWs, promoting trust and individualized support;
- Use of telemedicine to overcome geographic barriers and expand access to qualified care;
- Application of task-shifting models, increasing patient coverage and reducing physician workload;

- Integration of digital technologies into patient management strategies, enhancing adherence. These findings are consistent with the Chronic Care Model and Health Belief Model frameworks.

Barriers to strategy implementation

Despite positive outcomes, significant barriers to program scaling were identified, including staff shortages, limited funding, weak infrastructure, low patient literacy, and medication supply interruptions (Table 9).

The identified barriers mirror the global landscape and highlight the systemic challenges limiting NCD control in resource-limited settings. Most barriers are interconnected: workforce shortages increase workload, funding constraints limit medication access, and weak infrastructure reduces the efficiency of mobile and remote care models.

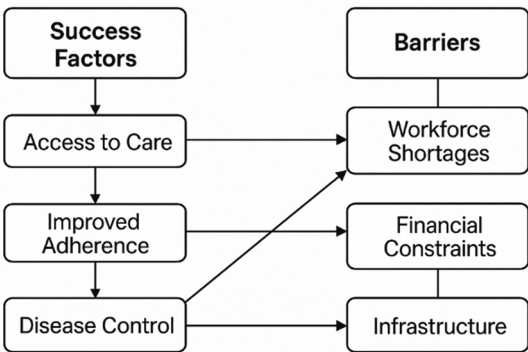
Addressing these challenges requires a comprehensive approach. Priority measures include expanding training for mid- and lower-level health-care workers and implementing task-shifting as a key strategy to increase patient coverage. Additionally, mobile technologies should be used more actively to maintain patient contact: Chiaranai et al. (2023) [16] demonstrated that simple SMS reminders increase adherence by 15–20%.

Improving population health literacy and developing educational programs aimed at self-management and complication prevention remain essential. Investments in pharmaceutical supply chains are also critical: according to PATH India (2024) [17], each \$1 invested in improving medication logistics can save up to \$7 by preventing complications in patients with diabetes and hypertension (Fig. 5).

Table 9

Comparison of key barriers to NCD program implementation according to the data of this study and the WHO global report (2025)

Implementation barrier	India (this study)	Average for LMICs (WHO, 2025)
Healthcare workforce shortage	78% (rural areas)	72%
Limited program funding	69%	66%
Infrastructure constraints	72%	61%
Low patient literacy	50%	54%
Medication supply disruptions	40%	48%



Source: compiled by the author based on literature review and empirical study data
Figure 5. Relationship between success factors and barriers in NCD management in resource-limited settings

Limitations and Future Directions

This study is pilot in nature and limited by the number of centers ($n = 4$) and patients ($n = 300$), which reduces the generalizability of the findings. Nevertheless, the observed trends are consistent with results from large international studies, supporting their validity.

Promising directions for future research include:

- Multicenter studies with expanded sample sizes;
- In-depth subgroup analyses (urban vs. rural, diabetes vs. hypertension);
- Long-term evaluation of the cost-effectiveness of different intervention models.

CONCLUSION

This study demonstrated that the integration of telemedicine, mobile clinics, and community health workers (CHWs) into a unified primary care model represents the most effective strategy for managing chronic non-communicable diseases (NCDs) in resource-limited settings. A comprehensive approach, combining clinical, organizational, and digital solutions, enhances treatment adherence, expands access to care, and aligns with contemporary international trends (2020–2025).

Practical recommendations:

1. Scale up telemedicine technologies, especially in rural areas.
2. Integrate CHWs into national NCD programs, expanding their responsibilities within the task-shifting framework.
3. Deploy mobile clinics to reach hard-to-access regions, in combination with digital tools.
4. Implement digital patient support (SMS, mobile applications) to improve treatment adherence.
5. Strengthen medication supply chains and optimize logistics to ensure continuity of care.

The findings of this study can serve as a methodological basis for the development of scalable national NCD control strategies and for optimizing resource allocation within health systems. Future research should include multicenter studies with larger populations, detailed subgroup analyses, and long-term economic evaluation of various intervention models.

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. World Health Organization. Noncommunicable diseases progress monitor. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240105775>
2. Akinwumi AF, Esimai OA, Arije O, Ojo TO, Esan OT. Preparedness of primary health care facilities on implementation of essential non-communicable disease interventions in Osun State South-West Nigeria: a rural–urban comparative study. *BMC Health Services Research*. 2023 Feb 14;23(1). DOI: 10.1186/s12913-023-09138-8
3. Kaur P, Sakthivel M, Venkatasamy V, Jogewar P, Gill SS, Kunwar A, et al. India Hypertension Control Initiative: Blood Pressure Control Using Drug and Dose-Specific Standard Treatment Protocol at Scale in Punjab and Maharashtra, India, 2022. *Global Heart*. 2024;19(1):30. DOI: 10.5334/gh.1305
4. World Health Organization. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Updated edition. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: [https://www.who.int/publications/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care)
5. World Health Organization. Global report on hypertension: the race against the silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240081062>
6. Khan T, Moran AE, Perel P, Whelton PK, Brainin M, Feigin V, et al. The HEARTS partner forum—supporting implementation of HEARTS to treat and control hypertension. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2023 Jul 24;11:1146441.

- DOI: 10.3389/fpubh.2023.1146441. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10405076/>
7. Ministry of Health and Family Welfare of India. National programme for prevention and control of non-communicable diseases (NP-NCD): operational guidelines (2023–2030). New Delhi: Ministry of Health and Family Welfare, Government of India; 2023. Available from: https://www.mohfw.gov.in/sites/default/files/NP-NCD%20Operational%20Guidelines_0.pdf
8. Ministry of Health and Family Welfare of India. National health policy 2017. New Delhi: Ministry of Health and Family Welfare, Government of India; 2017. Available from: <https://nhsrcindia.org/sites/default/files/2021-07/National%20Health%20Policy%202017%20%28English%29%20.pdf>
9. World Health Organization. Implementation roadmap 2023–2030 for the Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013–2030. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://medbox.org/document/implementation-roadmap-2023-2030-for-the-global-action-plan-for-the-prevention-and-control-of-ncds-2013-2030>
10. Tolley A, Hassan R, Sanghera R, Grewal K, Kong R, Sodhi B, et al. Interventions to promote medication adherence for chronic diseases in India: a systematic review. *Frontiers in Public Health*. 2023 Jun 16;11. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1194919. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1194919/full>
11. Kim B, Sullivan JL, Brown ME, Connolly SL, Spitzer EG, Bailey HM, et al. Sustaining the collaborative chronic care model in outpatient mental health: a matrixed multiple case study. *Implementation Science* [Internet]. 2024 Feb 19;19(1). DOI: 10.1186/s13012-024-01342-2. Available from: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13012-024-01342-2>
12. Leon N, Xu H. Implementation considerations for non-communicable disease-related integration in primary health care: a rapid review of qualitative evidence. *BMC Health Services Research* [Internet]. 2023 Feb 18;23(1). DOI: 10.1186/s12913-023-09151-x. Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-023-09151-x>
13. Jindal D, Sharma H, Gupta Y, Ajay VS, Roy A, Sharma R, et al. Improving care for hypertension and diabetes in India by addition of clinical decision support system and task shifting in the national NCD program: I-TREC model of care. *BMC Health Services Research* [Internet]. 2022 May 23;22(1). DOI: 10.1186/s12913-022-08025-y. Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-022-08025-y>
14. Emami SG, Lorenzoni V, Turchetti G. Towards Resilient Healthcare Systems: A Framework for Crisis Management. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2024 Mar 1;21(3):286. DOI: 10.3390/ijerph21030286. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/21/3/286>
15. Gardner DSL, Saboo B, Kesavadev J, Mustafa N, Bajpai S. Digital health technology in diabetes management in the Asia–Pacific region: a narrative review of the current scenario and future outlook. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2025 Feb 10. DOI: 10.1007/s13300-025-01692-0. Available from: https://www.researchgate.net/publication/388850365_Digital_Health_Technology_in_Diabetes_Management_in_the_Asia-Pacific_Region_A_Narrative_Review_of_the_Current_Scenario_and_Future_Outlook
16. Chiaranai C, Chularee S, Prawatwong W, Sri-thongluang S. Two-way SMS reminders for medication adherence and quality of life in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Pacific Rim international journal of nursing research*. 2023 Jun 17;27(3):457–71. DOI: 10.60099/prijnr.2023.262244.
17. The journey of the pill: assessment of noncommunicable disease medicine supply chains in Kenya. PATH; 2020. Available from: https://media.path.org/documents/Kenya_The_Journey_of_the_Pill_Aug25_2020Final.pdf

ЕФЕКТИВНІ СТРАТЕГІЇ УПРАВЛІННЯ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В УМОВАХ ОБМЕЖЕНИХ РЕСУРСІВ: ДОСВІД ІНДІЇ

Ебрагім Джафарзаде Шейх

Лікарня Saint Mary of Nazareth, Чикаго, Іллінойс, США

Актуальність. Хронічні неінфекційні захворювання (ХНІЗ), такі як діабет та гіпертонія, залишаються основними причинами захворюваності та смертності в усьому світі, які непропорційно сильно впливають на країни з низьким та середнім рівнем доходу. В Індії обмежені ресурси та нестача робочої сили обмежують ефективну профілактику та довгострокове лікування, що підкреслює необхідність стійких стратегій, що можна масштабувати.

Ціль: виявлення найефективніших стратегій управління хронічними захворюваннями в умовах обмежених ресурсів на прикладі досвіду Індії.

Матеріали та методи. Методологічний підхід поєднував систематичний огляд наукової літератури за період 2015–2025 років та пілотний польовий аналіз, проведений у чотирьох закладах первинної медико-санітарної допомоги (міських та сільських). Оцінювалися динаміка клінічних показників (рівень HbA1c, артеріальний тиск), прихильність пацієнтів до терапії та бар'єри реалізації програм.

Результати. Всі моделі втручання продемонстрували значне зниження рівня глікемії та артеріального тиску, при цьому найбільшу ефективність продемонструвала телемедицина. Робота общинних медичних працівників сприяла значному зростанню прихильності до лікування, а мобільні клініки розширили доступність медичних послуг. Бар'єри реалізації включали кадрову нестачу, фінансові обмеження та інфраструктурні проблеми, особливо у сільських районах.

Висновки. Отримані дані наголошують на необхідності комплексних, адаптованих до місцевих умов стратегій для ефективного контролю хронічних захворювань у країнах з обмеженими ресурсами та визначають напрями для подальших досліджень.

Ключові слова: хронічні неінфекційні захворювання; первинна медико-санітарна допомога; прихильність до терапії; Індія; обмежені ресурси.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПАЦІЄНТА З ІНФАРКТ-ПНЕВМОНІЄЮ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ

¹Тесленко А.О. <https://orcid.org/0009-0000-2280-2598>

²Колеснікова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5606-6621>

¹Вовк К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

¹Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, Харків, Україна

²ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

teslenkoan7@gmail.com

Актуальність. Інфаркт-пневмонія, що є наслідком тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), вже декілька років залишається однією з основних проблем клінічної медицини через її поширеність, частоту смертності при даному стані та важкість своєчасної діагностики. ТЕЛА посідає перше місце серед внутрішньо госпітальної летальності, діагноз часто пропускається, проводиться несвоєчасне лікування через різноманітність клінічної симптоматики.

Ціль: на прикладі клінічного випадку пацієнта з інфаркт-пневмонією розглянути аспекти діагностики, лікування та профілактики даного стану у практиці лікаря загальної практики.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження пацієнта з інфаркт-пневмонією. Дослідження проводилось з використанням наступних методів: збирання скарг та анамнезу, даних об'єктивного огляду, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Результати. Наведено клінічний випадок хворого з хронічною серцево-судинною патологією, у якого внаслідок недотримання призначеної терапії та недостатнього контролю з боку сімейного лікаря розвинулося тяжке ускладнення – ТЕЛА та інфаркт-пневмонія. При госпіталізації пацієнт скаржився на загальну слабкість, задишку при незначному фізичному навантаженні, виражений біль у правому та лівому підребер'ї, набряки нижніх кінцівок, зрідка – кровохаркання. Об'єктивно: стан середньої важкості, вимушене положення через задишку, блідість шкірних покривів, акроціаноз губ. Аускультативно – везикулярне дихання з жорстким відтінком у нижніх відділах легень, переважно справа. Виявлено тахікардію, олігурію. Лабораторні ознаки: підвищення швидкості осідання еритроцитів, фібриногену, тропоніну І. За даними мультиспіральної комп'ютерної томографії – ознаки ТЕЛА дрібних гілок правої легені, фокус інфаркт-пневмонії в сегменті S8 правої легені. Після проведення своєчасної антитромботичної терапії досягнуто позитивного клініко-лабораторного ефекту: стан хворого покращився, нормалізувалась частота серцевих скорочень до 79 уд/хв, зменшилися набряки, задишка та інтенсивність больового синдрому. В лабораторних показниках також виявлено позитивну динаміку, зокрема зниження рівня D-димеру до нормативних значень.

Висновок. Несвоєчасне звернення до лікаря може призвести до тяжких ускладнень, таких як ТЕЛА та інфаркт-пневмонія. Надійна діагностика цих станів потребує застосування інструментальних методів діагностики, найінформативнішим з яких є мультиспіральна КТ. Ефективне лікування ТЕЛА включає раннє призначення сучасних антигоагулянтних засобів. Профілактика ТЕЛА ґрунтується на дотриманні дієтичних рекомендацій, регулярному прийомі ліків та постійному спостереженні сімейного лікаря.

Ключові слова: ТЕЛА, інфаркт-пневмонія, клінічний випадок, КТ органів грудної клітини, профілактика, антитромботичне лікування, тромбоз.

Актуальність. Інфаркт-пневмонія розвивається внаслідок тромбозу або тромбоемболії гілок легеневої артерії (ТЕЛА) чи бронхіальних артерій із розвитком мікроінфарктів легень. Причиною інфаркт-пневмоній часто бувають вади серця, ішемічна хвороба серця (ІХС), тромбофлебії, перенесені операції на органах черевної порожнини чи малого тазу. На відміну від масивних тромбоемболій легених судин, кардіальні симптоми виражені нерівно – біль за грудиною, тахікардія, гіпотонія, ознаки гострої правопришлункової недостатності. Частота виникнення інфаркт-пневмонії на тлі ТЕЛА становить близько 30% [1].

ТЕЛА вже багато років залишається однією з найважливіших проблем клінічної медицини. Особливої уваги цей стан заслуговує тому, що може зустрічатися у практиці лікаря будь-якого профілю, а саме в практиці сімейного лікаря. [2].

Згідно з даними Європейського товариства кардіологів, щорічно від ТЕЛА помирає 0,1% населення нашої планети. При цьому, у Франції щорічно фіксується біля 100 тис. випадків, у Великобританії – 65 тис., а Італії – 60 тис. Найбільша частота характерна для США (близько 650 тис) [3,4].

В Україні відсутня достовірна статистика щодо ТЕЛА, однак гіпотетично мають виявляти до 50 – 100 тис. випадків на рік, у тому числі близько 10 тис. із летальним наслідком [5]. За даними досліджень, вірний діагноз встановлюється лише у 30 % хворих. Без лікування смертність при ТЕЛА становить близько 30 %, при правильному лікуванні 2 – 8 %. За даними Фремінгемського дослідження, смертність від ТЕЛА становить 15,6 % від госпітальної смертності (при хірургічних захворюваннях – 18 %, терапевтичних – 82 % випадків). Більшість випадків ТЕЛА розвивається у стаціонарах, причому 70 – 80% становлять хворі терапевтичного профілю. Слід зазначити, що ТЕЛА є найбільш частою причиною внутрішньої госпітальної летальності [6].

Також серед несприятливих прогностичних факторів виділили похилий вік хворих (47,9%),

варикозне розширення вен нижніх кінцівок (31,4%) та артеріальну гіпертензію (52,1%) [7].

ТЕЛА вважається захворюванням, що становить особливу діагностичну проблему через різноманітність клінічної симптоматики, внаслідок чого дане захворювання часто пропускають, що зумовлює таку високу госпітальну летальність. ТЕЛА є найпоширенішим медичним неправильним діагнозом, причому майже половина випадків пов'язана з невдалим або несвоєчасним діагнозом. Встановлено, що 55 – 70% діагнозів ТЕЛА встановлюються лише на аутопсії [8].

Правильне лікування при ТЕЛА залежить насамперед від своєчасної діагностики, правильної постановки діагнозу та призначення адекватної терапії з урахуванням тяжкості пацієнта та його супутньої патології. Тому в цій роботі буде представлений випадок хворого, який багато років знаходився на амбулаторному лікуванні у сімейного лікаря, що не вберегло його від важкого захворювання. [9,10].

Ціль: на прикладі клінічного випадку пацієнта з інфаркт-пневмонією розглянути аспекти діагностики, лікування та профілактики даного стану в практиці лікаря загальної практики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження пацієнта О., 45 років з інфаркт-пневмонією, що знаходився на лікуванні у клініко-діагностичному відділенні державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» з 03.08.2023 р. по 14.08.2023 р. Дослідження проводилось з використанням наступних методів: збирання скарг та анамнезу хворого, даних об'єктивного огляду, інструментальних (електрокардіограми (ЕКГ), мультиспиральної комп'ютерної томограми (МСКТ) органів грудної клітини (ОГК), ультразвукового дослідження (УЗД) серця, органів черевної порожнини (ОЧП) та щитоподібної залози (ЩЗ), елестографії, кольорового дуплексного сканування вен нижніх кінцівок)

і лабораторних методів дослідження (клінічного аналізу крові та сечі, ліпідограми, біохімічного аналізу крові з визначенням рівнів амінотрансфераз (аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), тимолової проби, білірубину та його фракцій, сечової кислоти, сечовини, креатиніну, глюкози, С-реактивного білку (СРБ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), фібрिनотену, тропоніну I, D-димеру).

У дослідженні використовувалися такі реактиви: набори для визначення біохімічних показників (Cormay, Human, BioSystems), реагенти для визначення рівня тропоніну I, D-димеру, СРБ (DiaSys, Roche Diagnostics), набори для проведення коагулограми (Siemens Healthcare Diagnostics). Апаратне забезпечення включало: автоматичний гематологічний аналізатор Sysmex XN-1000, біохімічний аналізатор Mindray BS-240, коагулометр Sysmex CA-660, УЗД-сканер Philips Affiniti 70, апарат для МСКТ Siemens SOMATOM Definition AS.

Дослідження було схвалене локальною комісією з питань етики державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Було отримано письмову інформовану згоду пацієнта на проведення обстеження та використання даних для наукових цілей.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнт вважає себе хворим з 2010 року, коли на амбулаторному прийомі у сімейного лікаря у нього вперше було діагностовано ІХС, нестабільну стенокардію, фібриляцію передсердь та гіпертонічну хворобу 2 ст. Хворому було призначено стаціонарне лікування, від якого він відмовився. Було призначено тривале лікування, що включало призначення кардіомагнілу, бісопрололу, лізиноприлу, амлодипіну. В 2013 році знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу гострого інфаркту міокарда задньої стінки лівого шлуночка. Виписан з рекомендаціями щодо постійного прийому

клопідогрелю, небіволола, раміприлу, лерканідипіну, аторвастатину. Треба зазначити, що пацієнт не мав прихильності до терапії, не приймав призначені препарати щодня, робив великі перерви або приймав деякі лише вибірково. З боку дільничного лікаря не було приділено достатньої уваги даному хворому, незважаючи на те, що це був чоловік з наявною коморбідною патологією в достатньо молодому віці.

За три тижні до появи скарг мав ознаки гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) з підвищенням температури тіла, самостійно приймав нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) (причина невідома), але в стаціонарі визначено підвищений вміст IgM до коронавірусної інфекції.

Хворий відзначає значне погіршення стану протягом двох тижнів до госпіталізації, коли стали турбувати загальна слабкість, задишка при незначному фізичному навантаженні, виражений біль в правому та лівому підребер'ї, набряки на нижніх кінцівках, зрідка кровохаркання. При зверненні до свого лікаря з цими скаргами йому було запропоновано зробити МСКТ ОГК, за результатом якої біло визначено ознаки ТЕЛА дрібних гілок правої легені та фокус інфаркт-пневмонії S8 правої легені, з приводу чого хворого було госпіталізовано до клініко-діагностичного відділення ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» з попереднім діагнозом: ТЕЛА дрібних гілок правої легені. Інфаркт-пневмонія правої S8 легені.

З анамнезу життя пацієнта відомо, що проживає в задовільних умовах, сімейне життя задовольняє. Серед перенесених хвороб: подагра, хронічний холецистит. З професійного анамнезу встановлено, що працює оператором з приводу переробки газу та газового конденсату.

При об'єктивному огляді стан хворого середньої важкості. Положення: вимушене через виражену задишку. Конституційно – гіперстенік, індекс маси тіла 47,54. Шкірні покриви бліді, склери ін'єктовані, обличчя синюшне, одутловате, акроціаноз губ, шкіра повік гіперемована. У легенях

дихання везикулярне з жорстким відтінком в нижніх відділах (більше справа), частота дихальних рухів 20 за хв. Перкуторно межі відносної тупості серця розширені вліво на 1,0 см. Аускультативно – діяльність серця ритмічна, тони глухі, акцент 2 тону на аорті, вислуховується систолічний шум на верхівці. Артеріальний тиск (АТ) 90/60 мм.рт.ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 95 за хв. Язик вологий, у кореня обкладений білуватим нальотом. Живіт значно збільшений в розмірі, болісний в правому та лівому підребер'ї. Печінка перкуторно збільшена на 4 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. Набряки на нижніх кінцівках. Діурез – олігурія.

Хворій було проведено лабораторні методи обстеження, зокрема клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз, коагулограму та ліпідограму, результати яких представлено у таблиці 1 та 2. Результати загального аналізу сечі знаходились в межах нормативних значень.

За даними інструментальних методів обстеження, на ЕКГ (3.08.23): синусова тахікардія, ЧСС 95 уд/хв, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), атріовентрикулярна блокада І ст.; рентгенографія органів грудної клітини №1861 (3.08.23): ознаки венозного застою в легенях, корені малоструктурні, праворуч в проєкції S9-S10 візуалізується ділянка інфільтрації легеневої тканини, знижена екскурсія діафрагми, серце збільшене за рахунок всіх відділів, скорочення аритмічні, значно прискорені; МСКТ ОГК (3.08.23): ознаки ТЕЛА дрібних гілок правої легені, фокус інфаркт-пневмонії S8 правої легені; УЗД серця (7.08.23): гіпокінез базального, середнього, передньо-перетинкових сегментів, зниження систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду (ФВ) 47%), фіброз стулок мітрального клапану, гіпертрофія лівого шлуночка, регургітація І ст, атеросклеротичні зміни аорти, діастолічна дисфункція 1 типу, перикард без особливостей; УЗД ОЧП та ЩЗ (10.08.23): дифузні зміни печінки, ехо-ознаки значного підвищення коефіцієнту згасання ультразвуку в паренхімі печінки, відповідно

до класифікації NAS стадія стеатозу – S2. За даними еластографії ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR-F – 1-2 ст. Гепатоспленомегалія. Ехоознаки вираженого гепатозу. Дифузні зміни підшлункової залози. Дискенезія жовчовивідних шляхів. Мікролітіаз нирок. Кольорове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок (9.08.23): на момент обстеження тромбозу вен кінцівок не виявлено.

На підставі скарг хворого, об'єктивного та додаткових методів обстеження було встановлено заключний клінічний діагноз: Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії правої легені. Інфаркт-пневмонія правої S8 легені. ІХС. Постінфарктний (2013р.) кардіосклероз. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. Фібриляція передсердь, пароксизмальна форма. EHRA-III. Ризик тромбоемболії CHA2DS2-VASc – 3 бали; ризик кровотеч HAS-BLED – 4 бали. СН ІІБ ст., з помірно зниженою ФВ лівого шлуночка (ФВ 47%), NYHA III. Гіпертонічна хвороба III стадії, ступінь 2. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого і правого шлуночків). Кардіоваскулярний ризик (4) – дуже високий. Дисциркуляторна енцефалопатія I-II ст, змішаного генезу. Гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей. Супутній діагноз: Ожиріння IV ст, морбідне. Подагра. Подагричний артрит в фазі загострення. НФС II.

Згідно оновлених рекомендацій 2019 р. Європейського товариства кардіологів (ESC) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) щодо діагностики та лікування гострої ТЕЛА хворому було проведено наступне лікування: ривароксабан – 15 мг, еноксапарин 0,8 мл, пантопразол – 40 мг, емпагліфлозин – 10 мг, цефтріаксон 2.0 г, гептрал 5 мг, карведілол – 3.125 мг, периндоприл – 8 мг, лерканідипін – 10 мг, розувастатин – 20 мг [6].

На фоні проведеної терапії стан трохи поліпшився, спостерігалась нормалізація ЧСС до 79 уд/хв, АТ 130/90-80 мм. рт. ст., зменшились набряки та задишка, регресував больовий синдром. Позитивна динаміка стану хворого спостерігалась і в лабораторних показниках, а

Таблиця 1

Результати клінічного аналізу крові

Показник	Результат	Норма
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,01	4,3-5,0
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,0	4,0-9,0
Лімфоцити, %	32,3	20-40
Моноцити, %	10,0	3-11
Гранулоцити, %	57,7	50-70
Гемоглобін, г/л	176	130-170
Гематокрит, л/л	0,54	0,40-0,50
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	214	180-320
ШОЕ, мм/год	18	1-10

Таблиця 2

Результати біохімічного аналізу крові

Показник	Результат	Норма
Загальний холестерин, ммоль/л	6,69	< 5,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,92	< 1,7
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86	< 0,68
ЛПВЩ, ммоль/л	1,58	> 1,0
ЛПНЩ, ммоль/л	4,25	< 3,0
Коефіцієнт атерогенності	3,23	< 3,0
АСТ, Од/л	100	< 40
АЛТ, Од/л	27	< 41
ЛФ, Од/л	89	40-150
Тимолова проба	1,5	< 5,0
Білірубін загальний, мкмоль/л	47,6	< 21
Прямий білірубін, мкмоль/л	20,6	< 5,1
Непрямий білірубін, мкмоль/л	27,6	< 16
Сечова кислота, мкмоль/л	608	210-430
Сечовина, ммоль/л	7,4	2,8-8,1
Креатинін, мкмоль/л	106	62-115
Глюкоза, ммоль/л	6,61	3,9-5,8
СРБ, мг/л	394	< 5
МНВ	1,24	0,85-1,15
Фібриноген, г/л	4,50	2,0-4,0
Тропонін І, нг/мл	0,16	< 0,03
Д-димер, нг/мл	1582	< 500

саме: нормалізація еритроцитів до $4,61 \text{ м/мм}^3$ та гемоглобіну - 160 г/л ; зниження загального холестерину до $5,29 \text{ ммоль/л}$; тригліцеридів до $1,49 \text{ ммоль/л}$; ХСЛПДНЩ до $0,67 \text{ ммоль/л}$; ХСЛПНЩ до $3,64 \text{ ммоль/л}$; АСТ до 55 Е/л ; загального білірубину до $30,2$; прямого до 15 ; непрямого до $15,1 \text{ мкмоль/л}$; сечової кислоти до 553 ммоль/л ; глюкози до $5,24 \text{ ммоль/л}$; СРБ до 192 мг/л ; зниження Д-димеру до нормативних значень (288 нг/мл).

ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток інфаркт-пневмонії є досить поширеним ускладненням ТЕЛА. Описані патології залишаються хоч і достатньо вивченими станами, але через їхню тяжкість та загрозу життю, заслуговують на особливу увагу. До основних симптомів, описаних в літературних джерелах, можна віднести задишку, біль в грудній клітці, кровохаркання, лихоманку, що також мало місце у наведеному клінічному випадку [11].

Серед факторів ризику розвитку ТЕЛА з інфаркт-пневмонією виділяють генетичні (тромбофілію, мутацію фактора Лейдена, мутацію гена протромбіну, дефіцит протеїну С або S та гіпергомоцистеїнемію) та набуті (тривалу іммобілізацію, нещодавні ортопедичні операції, онкопатології, наявність постійного венозного катетеру, ожиріння, вагітність, куріння, вживання оральних контрацептивів, гострий холецистит) [12, 13]. У нашому клінічному випадку до цього стану могли призвести такі ймовірні причини, як наявність супутньої патології (ІХС, ГХ, ФП) та недотримання режиму життя та лікування, відсутність динамічного спостереження у сімейного лікаря, відсутність комплаєнтності та вмотивованості хворого підтримувати свій стан здоров'я. Імовірним тригер-фактором можна вважати перенесену ГРВІ (COVID-19) за 2 тижні до появи скарг та клінічної картини захворювання.

Неспецифічність клінічної симптоматики, коли пацієнти мають загальні симптоми (задишку, кашель, біль у грудях), значно ускладнює діагностичний процес, часто

призводить до пропуску основної патології та несвоєчасно встановленого діагнозу [14]. Сучасним стандартом діагностики верифікації ТЕЛА та інфаркт-пневмонії є проведення МСКТ [6, 15]. У описаному нами випадку продемонстрований алгоритм згідно з рекомендаціями: лабораторний скринінг (Д-димер, тропонін І) з подальшим проведенням МСКТ, що дало змогу встановити остаточний діагноз.

Базовим лікуванням за зазначених станах є застосування антикоагулянтної та антибактеріальної (у випадку супутньої інфаркт-пневмонії) терапії [16]. Нашому пацієнту при виписці зі стаціонару були надані рекомендації щодо продовження подальшого лікування: дотримання дієти з виключенням жирної, солоної їжі та зменшення кількості продуктів багатих на пурини (томати, виноград, копчені страви), продовжити приймати наступні ліки: ксарелто – $15 \text{ мг 2 р/д 3 тиж}$, далі $20 \text{ мг 1 р/д – 1 рік}$, медокардил $3,125 \text{ мг – 2 р/д тривало}$, ноліпрел біфорте – вранці – постійно (контроль АТ), джардінс $10 \text{ мг – вранці – тривало}$, глюкофаж ХР $1000 \text{ мг – після вечері – тривало}$ (контроль рівня глікемії 1 раз у 3 місяця), гептрал $500 \text{ мг 2 р/д – 1 місяць}$, крестор $20 \text{ мг – на ніч – постійно}$, адекватне фізичне навантаження – регулярна ходьба в повільному темпі протягом 40 хвилин на день; спостереження кардіолога, ендокринолога, ревматолога.

ВИСНОВКИ

1. Несвоєчасне звернення до лікаря може призвести до тяжких ускладнень, таких як ТЕЛА та інфаркт-пневмонія.
2. Надійна діагностика цих станів потребує застосування інструментальних методів діагностики, найінформативнішим з яких є мультиспіральна КТ.
3. Ефективне лікування ТЕЛА включає раннє призначення сучасних антикоагулянтних засобів.
4. Профілактика ТЕЛА ґрунтується на дотриманні дієтичних рекомендацій, регулярному прийомі ліків та постійному спостереженні сімейного лікаря.

Подяка. Висловлюємо щиру подяку редакторам, рецензентам та редакції журналу за всебічний та уважний розгляд поданої статті, змістовні зауваження, конструктивні рекомендації, а також надану підтримку впродовж усього процесу рецензування та публікації.

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

Фінансування. Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

REFERENCES

1. Kaptein F, Kroft L, Hammerschlag G, Huisman MV. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2021;202:162-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.03.022>
2. Götzinger F, Lauder L, Sharp A, Zotz R, Nührenberg TG, Konstantinides SV, et al. Interventional therapies for pulmonary embolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(12):1-15. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00876-0>
3. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of patients with pulmonary embolism. Part 1. *Serce Sudyny.* 2014;4:7-14. Available from: https://heartandvessels.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=48
4. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of patients with pulmonary embolism. Part 2. *Serce Sudyny.* 2015;1:7-14. Available from: https://heartandvessels.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=49
5. Parkhomenko OM, Lutai YaM. Venous thromboembolism: modern approaches to the diagnosis of pulmonary embolism. *Zdorovia Ukrainy.* 2020;6:15-7. Available from: <https://health-ua.com/cardiology/tromboz/63695-venoznij-tromboembolizm-suchasn-pdholdi-dodagnostiki-tromboembol-legenevo-ar>
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
7. Tseluiko VY, Yakovleva LM, Sukhova SM, Vasilenko MV, Shapovalov DV, Khrustalev AV, et al. Clinical-anamnestic characteristics and risk factors in patients with acute pulmonary embolism among residents of Kharkiv. *Med Nev-idkladnykh Staniv.* 2021;17(3):58-63. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50819>
8. Pinevich Y, Barwise A, Austin J. Time to diagnostic certainty for saddle pulmonary embolism in hospitalized patients. *Biomol Biomed.* 2023;23(4):671-9. <https://doi.org/10.17305/bb.2022.8393>
9. Ružičić D, Dzudovic B, Matijasevic J. Signs and symptoms of acute pulmonary embolism and their predictive value for all-cause hospital death in respect of severity of the disease, age, sex and body mass index: retrospective analysis of the Regional PE Registry (REPER). *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001559. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001559>
10. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola CL, et al. Diagnosis, treatment and follow-up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037. <https://doi.org/10.1177/1076029619853037>
11. Ahmed MS, Farooqui MK, Sadiq Y. Pneumonia and concealed pulmonary embolism: a case report and literature review. *J R Coll Physicians Edinb.* 2022;52(2):142-6. <https://doi.org/10.1177/14782715221103670>
12. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute pulmonary embolism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/>
13. Matviychuk BO, Kavka MR, Matviychuk OB, Samchuk OO. Condition of the blood coagulation system and risk of venous thrombosis and embolism in acute calculous cholecystitis and its complications. *Med Sci Ukraine.* 2023;19(1):18-24. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2023.03>

14. Gagno G, Padoan L, D'Errico S, D'Amato G, Bucci C, De Rosa S, et al. Pulmonary embolism presenting with pulmonary infarction: update and practical review of literature data. *J Clin Med*. 2022;11(16):4916. <https://doi.org/10.3390/jcm11164916>
15. Thomas SE, Weinberg I, Schainfeld RM, Rosenfield K, Parmar GM. Diagnosis of pulmonary embolism: a review of evidence-based approaches. *J Clin Med*. 2024;13(13):3722. <https://doi.org/10.3390/jcm13133722>
16. Shah IK, Merfeld JM, Chun J, Tak T. Pathophysiology and management of pulmonary embolism. *Int J Angiol*. 2022;31(3):143-9. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756204>

CLINICAL CASE OF A PULMONARY INFARCTION PATIENT IN THE PRACTICE OF A GENERAL PRACTITIONER

¹Teslenko A.O., ²Kolesnikova O.V., ¹Vovk K.V.

¹Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²State Institution "National Institute of Therapy named after L.T. Mala, NAMS of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine

teslenkoan7@gmail.com

Background. Pulmonary infarction, which is a consequence of pulmonary embolism (PE), has been one of the main problems of clinical medicine for several years due to its prevalence, mortality rate in this condition, and the difficulty of timely diagnosis. PE takes the first place among in-hospital mortality, the diagnosis is often missed, untimely treatment is carried out due to the variety of clinical symptoms.

Aim: to consider the aspects of diagnosis, treatment and prevention of the disease in the practice of a general practitioner in the example of a clinical case of PE with pulmonary infarction.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the results of the examination of a PE with pulmonary infarction patient. We used such methods as medical history taking, objective examination instrumental and laboratory diagnostic methods.

Results. We present the case of a patient with chronic cardiovascular pathology who developed severe complications, specifically pulmonary embolism (PE) and infarct pneumonia, due to non-compliance with prescribed therapy and inadequate control by the family doctor. Upon hospitalization, the patient complained of general weakness, shortness of breath with minimal physical exertion, severe pain in the right and left hypochondrium, lower limb edema, and occasional hemoptysis. On physical examination, the patient was in moderate distress, adopting a forced position due to shortness of breath. The skin appeared pale, and there was acrocyanosis of the lips. Auscultation revealed vesicular breath sounds with a rough accentuation in the lower parts of the lungs, predominantly on the right. Tachycardia and oliguria were also noted. Laboratory tests showed elevated levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, and troponin I. Multislice computed tomography (CT) demonstrated signs of PE in the small branches of the right lung, as well as a focus of infarct pneumonia in segment S8 of the right lung. Timely antithrombotic therapy was initiated, leading to a positive clinical and laboratory response. The patient's condition improved, with the heart rate normalizing to 79 beats per minute. Edema, shortness of breath, and pain intensity significantly decreased. Laboratory parameters also showed positive trends, including a reduction in D-dimer levels to within the normal range.

Conclusion. Delayed medical consultation may lead to severe complications such as pulmonary embolism (PE) and infarct-pneumonia. Reliable diagnosis of these conditions requires the use of instrumental methods, with multislice CT being the most informative. Effective treatment of PE includes the early administration of modern anticoagulant agents. Prevention of PE is based on adherence to dietary recommendations, regular medication intake, and continuous follow-up by a family physician.

Key words: PE, pulmonary infarction, clinical case, general practitioner, chest CT scan, prevention, antithrombotic therapy, thrombosis.

ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОБСЕСИВНО-КОМПУЛЬСИВНІ РОЗЛАДИ (огляд літератури)

Отрощенко Н.П. <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0001-7280-3783

Руденко Є.В. <https://orcid.org/> 0009-0001-4066-2979

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

pro.ntu@gmail.com

Актуальність. Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) входить до десятки провідних причин інвалідизації у світі та демонструє зростання поширеності в умовах тривалого психосоціального стресу, зокрема пов'язаного з війною. Традиційна психофармакотерапія ОКР часто обмежена побічними ефектами та фармакорезистентністю. Ендоканабіноїдна система (ЕКС) розглядається як перспективна нейробіологічна мішень у патогенезі ОКР, а препарати медичного канабісу (МК) — як потенційний альтернативний або допоміжний напрям терапії.

Ціль: проаналізувати сучасну наукову літературу щодо можливостей застосування препаратів медичного канабісу в лікуванні обсесивно-компульсивного розладу з урахуванням участі ендоканабіноїдної системи в патогенезі захворювання з метою обґрунтування перспектив удосконалення медико-психіатричної допомоги при цій нозологічній формі.

Матеріали та методи. До огляду включено рецензовані систематичні огляди, мета-аналізи, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), доклінічні експерименти, клінічні випадки та спостереження, опубліковані у 2019–2024 роках українською або англійською мовами, які містили релевантні дані щодо застосування МК при ОКР. Пошук здійснювався в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Додатково аналізувалися документи ВООЗ і законодавчі акти України. Остання дата пошуку — 25 січня 2025 року. Формалізована оцінка ризику упередженості (GRADE, Cochrane RoB) не проводилася через гетерогенність типів досліджень; потенційні методологічні обмеження враховувалися в процесі синтезу.

Результати. До аналізу включено 50 досліджень. Дані доклінічних моделей, клінічних випадків та обмеженої кількості РКД свідчать про можливу редукцію симптомів ОКР — нав'язливих думок, компульсивних дій, тривоги, порушень сну — при застосуванні препаратів МК, особливо канабідіолу (КБД). Найбільш виражений терапевтичний ефект спостерігався при поєднанні МК із СІЗЗС та КПТ. Побічні ефекти здебільшого були легкими й мінущими; однак значна варіативність у дозуванні, способах введення та вибірках обмежує узагальнення результатів. Основними обмеженнями є мала вибірка, відсутність уніфікованих протоколів, різні критерії оцінки ефективності та обмежена кількість високоякісних РКД. Більшість досліджень проведені за кордоном, що ускладнює їхню екстраполяцію на популяцію України.

Висновок. Препарати МК демонструють потенціал як додатковий засіб у лікуванні ОКР, імовірно, через модуляцію ЕКС. Однак для остаточних клінічних рекомендацій необхідні подальші багатоцентрові дослідження з уніфікованими протоколами та довгостроковим моніторингом безпеки.

Ключові слова: обсесивно-компульсивний розлад, ендоканабіноїдна система, медичний канабіс, канабідіол, психофармакологія.

Актуальність. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, obsесивно-компульсивні розлади (ОКР), пов'язані зі стресом (МКХ-10: F42.0–F42.2), займають четверте місце серед найпоширеніших психічних захворювань після тривожних, депресивних розладів і залежності від психоактивних речовин. Вони входять до десятки найчастіших причин інвалідизації. Ймовірність виникнення зазначених розладів значно підвищується після психотравмуючих подій у поєднанні зі спадковою схильністю та структурними особливостями організації головного мозку [1-4].

Пандемія COVID-19, а згодом – повномасштабне російське вторгнення – створили надзвичайно потужні стресогенні фактори для населення України. Це зумовило зростання поширеності постстресових психічних розладів: тривожних, депресивних, психосоматичних, фобічних, диссомнічних, посттравматичних стресових розладів (ПТСР) та ОКР. У зв'язку з цим істотно зросло навантаження на систему медичної та психолого-психіатричної допомоги [5-8].

Попри досягнення сучасної нейропсихіатрії у дослідженні вказаних розладів, багато аспектів ОКР досі залишаються недостатньо вивченими. Пацієнти нерідко проходять складний і затяжний шлях, спричинений пізнім зверненням по психолого-психіатричну допомогу, до встановлення відповідного діагнозу. Період від появи симптомів ОКР до початку належного лікування часто триває роками, що зумовлено стресом, виснаженням від боротьби з проявами хвороби та руйнівним впливом на якість життя. Ефективність традиційної психофармакотерапії значною мірою знижують побічні ефекти та фармакорезистентність [9, 10].

Закон про легалізацію медичного канабісу (МК) в Україні набув чинності 16 лютого 2024 року з метою створення умов для розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування онкологічних захворювань та ПТСР, зумовленого наслідками війни [5, 11, 12]. Відтак, необхідність подолання зазначених викликів, забезпечення доступу пацієнтів

з ОКР до новітніх методів терапії, зокрема препаратами МК, дія яких імітує фізіологічне відновлення організму після стресу завдяки активації ендоканабіноїдної системи (ЕКС), а також відсутність достатньої кількості наукових досліджень, медичних рекомендацій і практичних розробок, особливо вітчизняних, визначають актуальність проведеного дослідження [11-13].

Ціль: проаналізувати сучасну наукову літературу щодо можливостей застосування препаратів медичного канабісу в лікуванні obsесивно-компульсивного розладу з урахуванням участі ендоканабіноїдної системи в патогенезі захворювання з метою обґрунтування перспектив удосконалення медико-психіатричної допомоги при цій нозологічній формі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У процесі підготовки систематичного огляду було здійснено всебічний аналіз наукових джерел, присвячених ролі ЕКС у патогенезі ОКР та можливостям застосування препаратів МК в його лікуванні. Інформаційний пошук проводився в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar із використанням ключових слів: obsessive-compulsive disorder, medical cannabis, endocannabinoid system, cannabidiol, THC, OCD. Дата завершення пошуку – 25 січня 2025 року. Додатково проаналізовано офіційні публікації Всесвітньої організації охорони здоров'я та нормативно-правові акти України. До огляду включалися повнотекстові публікації, опубліковані протягом останніх п'яти років, які містили результати систематичних оглядів, мета-аналізів, рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), клінічних випадків, доклінічних експериментів (in vivo / in vitro) та опитувань пацієнтів, що стосувалися застосування МК або участі ЕКС при ОКР. Виключалися джерела без рецензії, без опису методології або без належного обґрунтування клінічного ефекту від терапії. У підсумку було відібрано 50 публікацій, що повністю відповідали критеріям включення.

Під час аналізу оцінювалися тип дослідження, дизайн, дозування, лікарські форми та шляхи введення препаратів, терапевтична ефективність (зокрема за шкалою Y-BOCS), наявність побічних ефектів, коморбідність і висновки авторів. Отримані дані дозволили сформувати цілісне уявлення про сучасний стан наукових досліджень щодо використання препаратів МК в лікуванні ОКР та окреслити перспективні напрями подальших клінічних випробувань.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рослина *Cannabis sativa* із родини *Cannabaceae* здавна використовувалася у традиційній китайській, індійській та єгипетській медицині. Відомо, що в Європі з XIX століття канабіс застосовували для лікування розладів сну, больового синдрому та втрати апетиту. У 1990-х роках з'явилася значна кількість наукових публікацій, присвячених структурі та механізмам дії ЕКС, що привернуло увагу дослідників до цієї системи як до потенційної мішені для лікування психопатологічних порушень [14, 15].

ЕКС включає природні нейромедіатори – ендоканабіноїди (ЕКБ), відповідні їм канабіноїдні рецептори (КБР1 і КБР2), а також ферменти, які забезпечують синтез і розщеплення ЕКБ, тощо. Ця система поширена по всьому організму й модулює активність інших нейромедіаторних систем у головному мозку, зокрема глутаматергічної, ГАМК-ергічної, серотонінергічної та дофамінергічної [16, 17].

Основні функції ЕКС полягають у регуляції нейрофізіологічних процесів, таких як контроль больових відчуттів, регуляція моторної функції, циклу «сон–неспаннє», пам'яті, емоцій, апетиту, а також реакції на стресові чинники [18].

Найбільш вивченими представниками канабіноїдів є тетрагідроканабінол (ТГК) і канабідіол (КБД). При цьому лише ТГК та його метаболіти мають виражений психоактивний ефект [19, 20]. Ендогенний рецептор ТГК першого типу (КБР1) був ідентифікований після 1988 року. Згодом було відкрито рецептори

другого типу (КБР2), ендоканабіноїди та ферменти, що беруть участь у їхньому метаболізмі, зокрема амідгідролаза жирних кислот та моноацилгліцеролліпаза.

Подальші дослідження *Cannabis sativa* дозволили виділити понад 110 лігандів канабіноїдних рецепторів, деякі з яких виявили нейромодуляторні властивості [15, 21, 22].

ЕКС є одним із ключових модуляторів гомеостазу, метаболізму, функціонування нервової та ноцицептивної систем, а також регуляції діяльності шлунково-кишкового тракту. Вона належить до найвпливовіших нейрофізіологічних систем, які контролюють баланс між збудливими та гальмівними нейротрансмітерами, беруть участь у регуляції когнітивних процесів, зокрема пам'яті, афективного стану та больової чутливості [22, 23].

Доклінічні та клінічні дослідження підтверджують залучення ЕКС до етіопатогенезу психічних розладів [15, 22–24].

Канабіноїди поділяють на природні (фітоканабіноїди) та синтетичні. За сучасними даними, у *Cannabis sativa* виявлено понад 200 фітоканабіноїдних сполук, серед яких найбільш відомими є тетрагідроканабінол (ТГК) і канабідіол (КБД) [25, 26]. Фітоканабіноїди можуть бути виділені в лабораторних умовах, що дозволяє отримувати очищені сполуки або фармацевтичні суміші. Серед таких препаратів – набіксімола (ТГК і КБД у співвідношенні 1:1), який застосовується у формі оромукозального спрею й офіційно схвалений у Канаді та низці європейських країн.

Інші приклади – набілон (синтетичний аналог ТГК) та дронабінол (альтернативна форма ТГК рослинного походження), які затверджені Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA) для лікування нудоти та блювання у пацієнтів з онкопатологією.

КБД викликає підвищений науковий інтерес як перспективний засіб для лікування низки нервово-психічних розладів, включаючи ОКР, ПТСР, генералізований тривожний розлад, апное уві сні та хронічний більзовий синдром [27–31]. Його ефекти значною мірою зумовлені нейромодулюючим впливом на ЕКС, що робить

цю систему потенційною мішенню для нових стратегій фармакотерапії, зокрема в лікуванні ОКР [32, 33].

ОКР – це психічний розлад, що характеризується наявністю obsесій (нав'язливих ідей, повторюваних або постійних думок, страхів, образів чи імпульсів) та/або компульсій (повторюваних дій або когнітивних актів, які особа змушена виконувати у відповідь на нав'язливі думки з метою зменшення рівня тривоги або дистресу). Компульсивна поведінка зазвичай суворо регламентована внутрішніми правилами, яких пацієнт неухильно дотримується. Залежно від перебігу розладу, симптоми можуть поступово посилюватися або, навпаки, тимчасово редукуватися.

ОКР супроводжується значними функціональними обмеженнями й часто рефрактерне до стандартної терапії навіть при застосуванні засобів із доведеною клінічною ефективністю. Розлад часто виникає або загострюється після раптових психотравмуючих подій, а також на тлі тривалого, хронічного або підгострого впливу стресорних чинників [28, 30, 33].

Крім чинників середовища, ОКР є полігенним захворюванням, у розвитку якого беруть участь як поширені, так і рідкісні варіанти генів. Результати генетичних досліджень підтверджують значний спадковий компонент у формуванні вразливості до цього розладу. Дані досліджень за участю монозиготних близнюків вказують на коефіцієнт спадковості ОКР у межах від 0,43 до 0,52, що свідчить про високу генетичну детермінацію [34, 35].

Патофізіологія ОКР передбачає участь низки нейромедіаторних систем, серед яких провідну роль відіграє серотонінергічна. Серотонінова гіпотеза ОКР ґрунтується на ефективності лікування селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), які у багатьох пацієнтів зменшують прояви obsесій і компульсій [23, 24, 31, 36].

Окрім серотоніну, у патогенезі ОКР розглядається участь інших нейромедіаторних систем – зокрема ГАМК-ергічної, глутаматергічної та дофамінергічної. Їхній внесок підтверджується результатами

досліджень із застосуванням електростимуляції [36–40].

Морфофункціональні дослідження демонструють залучення в процес патологічної активності при ОКР таких ділянок головного мозку, як поясна кора та орбітофронтальна кора [41–43]. Окрім цього, доведено участь у патогенезі ОКР аномальної активності кортико-стріарно-таламо-кортикального шляху – складної нейронної мережі, яка забезпечує скоординовану передачу інформації між корою великих півкуль головного мозку та іншими нейроанатомічними структурами. Дисфункція цього шляху може спричиняти надмірну фіксацію на окремих діях, утруднення в пригніченні нав'язливих імпульсів і розвиток компульсивної поведінки [21, 43, 44].

Важливу роль також можуть відігравати дорсальна передня частина кори головного мозку, яка відповідає за виявлення хибних патернів мислення і контроль поведінки, гіпокамп та мигдалеподібне тіло. Останні дослідження вказують на важливість оксидативного стресу, утворення вільних радикалів, механізмів запалення і порушень глутаматергічної нейротрансмісії в етіології ОКР [45, 46].

Існують дані про зв'язок між ЕКС та симптомами ОКР. Висока щільність КБР1 виявляється в ділянках мозку, які вважаються ключовими у патогенезі ОКР, зокрема в префронтальній корі, базальних гангліях, гіпокампі та мигдалеподібному тілі. Активність ЕКС може модулювати тривогу, страх і нав'язливі думки. Доклінічні та клінічні дослідження свідчать, що ця система здатна послаблювати реакцію на загрозу й посилювати процес згасання страху, ймовірно, через вплив на низхідний контроль лобної кори над структурами лімбічної системи [21].

Першою лінією терапії ОКР є когнітивно-поведінкова психотерапія (КПТ) та СІЗЗС. У разі резистентного перебігу розладу можливе застосування фармакологічної аугментації антипсихотичними препаратами, що може покращити стан щонайменше 30% пацієнтів. Водночас лише 40–60% пацієнтів реагують на терапію першої лінії [36].

З огляду на зростаюче визнання терапевтичного потенціалу препаратів на основі МК при різних психоневрологічних розладах, дедалі більше досліджень підтверджують провідну роль ЕКС у регуляції стресу та її залученість у патогенез ОКР [21, 30, 32]. На сьогодні більшість наявних даних підтримують гіпотезу про потенційну ефективність КБД при лікуванні ОКР. Терапевтичні властивості КБД можуть бути зумовлені непрямою модуляцією нейротрансмісії через рецептори КБР1, а також підвищенням рівня анандаміду. Крім того, КБД знижує вивільнення глутамату в нейронних шляхах, що беруть участь у формуванні компульсивної поведінки [30–32].

Найбільший практичний інтерес для фахівців становлять РКД, які наразі представлені виключно зарубіжними авторами. Ці дослідження відображають клінічні випадки та схеми лікування хворих на ОКР із застосуванням препаратів МК. У більшості досліджень описано протоколи лікування хворих на ОКР, часто з коморбідними психічними або неврологічними розладами, де препарати МК застосовувалися як у режимі монотерапії, так і в комбінації з психофармакотерапією та КПТ [47–50].

Ефективність і переносимість МК при лікуванні ОКР підтверджуються результатами клінічного дослідження, у якому застосовували набілон у дозі 1 мг протягом 4 тижнів. Середній бал за шкалою Єль–Браун (Y-BOCS) знизився на 2,5 бала при монотерапії та на 11,2 бала – при комбінації з КПТ. Таким чином, комбінована терапія продемонструвала значно вищу ефективність порівняно з монотерапією.

Побічні ефекти були переважно легкими та включали ксеростомію, тривожність і седативний ефект. Препарат добре переносився після поступового титрування дози, тяжкі побічні ефекти зафіксовано не було. Автори наголошують на необхідності проведення подальших високоякісних РКД для підтвердження отриманих результатів [47].

Перспективи використання МК у редукції симптомів ОКР, зокрема у пацієнтів із синдромом Туретта (СТ), підтверджені

клінічними спостереженнями. Дослідження з використанням МК у формі олії або шляхом інгаляції при фіксованому співвідношенні ТГК (10%) і КБД (2%) продемонстрували позитивний ефект на симптоматику ОКР та СТ. Схема терапії передбачала титрування дози – від 1 краплі або однієї інгаляції на добу з поступовим підвищенням до досягнення терапевтичного ефекту або появи побічних реакцій. Пацієнти самостійно коригували дозування залежно від клінічного ефекту та індивідуальної переносимості. Ефективність оцінювалася на 4-му та 12-му тижнях і включала зниження симптомів ОКР і СТ [48].

Огляд літератури з описом клінічного випадку 22-річного пацієнта з тяжкою формою ОКР засвідчив ефективність застосування МК із вмістом ТГК 22% і КБД <1%, який приймався за допомогою випарника в дозі 0,2–0,3 г/добу. Уже впродовж перших місяців терапії спостерігалася зменшення обсессій і компульсій на 70%, покращення якості сну, концентрації уваги та загальної якості життя. Доза була поступово збільшена до 0,7 г/добу без реєстрації побічних ефектів. Через 20 місяців від початку терапії інтенсивність обсессій і компульсій знизилася на 90–95%. Пацієнт успішно завершив навчання, працевлаштувався, що свідчить про клінічну ефективність застосування МК в цьому випадку [42].

У хворих на ОКР, коморбідний із хронічним тикозним розладом, спостерігалася редукція симптомів при лікуванні сублінгвальним оромукозальним спреєм набіксимолу з індивідуальним дозуванням від 1 до 12 розпилень на добу (1 розпилення містило 2,7 мг ТГК та 2,5 мг КБД) протягом 13 тижнів. Упродовж перших чотирьох днів дозу підвищували на одне розпилення кожні два дні, надалі – щодня, до досягнення максимальної дози 12 розпилень на добу (32,4 мг ТГК та 30 мг КБД). Однак у порівнянні з плацебо статистично значущих результатів досягнуто не було [49].

У рандомізованому дослідженні призначення набілону в дозі 2 мг/добу хворим на ОКР супроводжувалося вираженим

терапевтичним ефектом, тоді як в іншому дослідженні низькі дози канабісу з різними співвідношеннями ТГК і КБД виявилися малоефективними. Лікування набіксимолом розпочиналося з одного розпилення (2,7 мг дельта-9-ТГК та 2,5 мг КБД), з поступовим підвищенням дози на одне розпилення кожні 3–5 днів до максимальної – 12 розпилень на добу (32,4 мг ТГК). Інші препарати з ТГК призначалися в початковій дозі 2,5 мг, при середній добовій дозі 10–20 мг. Для пацієнтів похилого віку та дітей початкова доза становила 1 мг ТГК на добу. Схема лікування ОКР із застосуванням чистого КБД передбачала призначення високих доз: 10–50 мг/кг для дітей або понад 400 мг/добу для дорослих. У разі застосування квітів канабісу лікування розпочиналося з 10–25 мг/добу; середня доза становила 0,5–1,0 г/добу, іноді – від 0,05 г/добу до 4 г/добу з використанням випарника для інгаляцій [50].

У Таблиці 1 подано порівняльний аналіз сучасних досліджень щодо ефективності різних підходів до лікування обсесивно-компульсивного розладу (ОКР), зокрема із залученням препаратів медичного канабісу. В огляд включено шість досліджень, що відповідають критеріям включення, із зазначенням авторів, року публікації, дизайну дослідження, типу інтервенції, характеристики вибірки, методів оцінювання результатів, основних висновків та зауважень щодо ефективності терапії. Таблиця слугує основою для подальшого аналізу потенційних терапевтичних стратегій при резистентних формах ОКР.

Загальною темою наведених оглядів є методологічна варіативність у дослідженнях канабіноїдів, яка розглядається як вірогідна причина суперечливих результатів. Основні обмеження таких досліджень зазвичай включають: малу вибірку, відсутність рандомізації, похибки відбору, непослідовність у виборі показників ефективності, а також значну варіативність досліджуваних препаратів канабісу [47–50].

Таким чином, у сучасному світі спостерігається суттєве зростання кількості

хворих на обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), особливо в разі коморбідності з тривожними, депресивними, пост-травматичними стресовими, психосоматичними та іншими розладами. Ця тенденція є особливо актуальною для України, де значна частина населення зазнала потужного стресового впливу внаслідок війни та російської збройної агресії [1–8].

ОКР ускладнює перебіг інших психічних, неврологічних і соматичних захворювань, має схильність до хронічного перебігу з частими рецидивами, ознаками прогресивності та розвитку, спричиняє виражений психологічний дистрес у пацієнтів і членів їхніх родин, завдає моральної та економічної шкоди суспільству і державі [1–4].

Низька ефективність стандартного лікування, зумовлена особливостями етіології, патогенезу, клінічної картини ОКР, а також схильністю до фармакорезистентності щодо СІЗС, антипсихотичних засобів і когнітивно-поведінкової терапії, спонукає фахівців до пошуку інноваційних підходів до лікування зазначеного розладу [9, 10, 36, 39, 40, 42].

Станом на сьогодні в Україні, як і в багатьох країнах світу, МК є легалізованим. Проте чинне законодавство обмежує можливість його призначення лише визначеним переліком захворювань. Відсутність психопатологічних розладів, зокрема ОКР, у цьому переліку, а також невизначеність лікарів щодо безпеки терапії МК, ускладнюють доступ пацієнтів із такими порушеннями до препаратів канабісу. Це, своєю чергою, зумовлює брак вітчизняних досліджень, які б описували клінічні спостереження та схеми лікування психічних розладів, зокрема ОКР, із використанням МК, що також є обмеженням даного дослідження [11, 12].

Перспективним напрямом сучасної психофармакотерапії є застосування препаратів канабісу, агоністів і антагоністів ендоканабіноїдних рецепторів. Хоча ці засоби ще не належать до препаратів першої лінії, вони демонструють значний терапевтичний потенціал у лікуванні ОКР за умови дотримання відповідних застережень

Таблиця 1

Порівняльна характеристика досліджень ефективності фармакологічного та комбінованого лікування обсесивно-компульсивного розладу

Автори, рік	Дизайн дослідження	Тип втручання	Тривалість лікування	Клінічний ефект	Побічні ефекти
Anis et al., 2022 [48]	Відкрите проспективне дослідження	Медичний канабіс (ТГК 10%, КБД 2%)	12 тижнів	Зменшення симптомів ОКР і СТ	Індивідуальні реакції, титрування дози
Kayser et al., 2020 [47]	РКД + когнітивно-поведінкова терапія	Набілон (1 мг/добу) як монотерапія або з КПТ	4 тижні	Y-BOCS: -2,5 (монотерапія), -11,2 (з КПТ)	Легкі: ксеростомія, тривожність, седативний ефект
Szejko et al., 2020 [42]	Опис клінічного випадку + огляд літератури	МК з ТГК 22%, КБД <1%, через випарник	20 місяців	Редукція симптомів на 90–95%	Не зареєстровано при дозі до 0,7 г/добу
Müller-Vahl et al., 2023 [49]	РКД, багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване	Набіксимол (2,7 мг ТГК + 2,5 мг КБД/доза)	13 тижнів	Не досягнуто статистичної значущості vs плацебо	Не описані як значущі; статистична неефективність
Müller-Vahl, 2024 [50]	Огляд літератури + практичний підхід	Набілон, набіксимол, інші препарати ТГК/КБД	залежно від схеми, огляд різних варіантів	Набілон ефективний, інші варіанти – менш ефективні	Оцінка доз і побічних ефектів – оглядовий характер
Bandelow et al., 2022 [36]	Клінічні рекомендації WFSBP, огляд доказів	СІЗЗС, КПТ, аугментація антипсихотиками	залежить від клінічного випадку	40–60% відповідають на першу лінію; антипсихотики ефективні у ~30%	Можлива побічна дія антипсихотиків

щодо можливих побічних ефектів і ризику зловживання, властивих речовинам із наркотичним потенціалом [27-32].

Особливу наукову й клінічну цінність становить аналіз результатів застосування МК у складі комплексної терапії пацієнтів з ОКР, коморбідним із психогенними, екзогенними, органічними психічними розладами, а також із неврологічною та соматичною патологією [20, 26-29, 48, 49].

Проведений аналіз сучасних наукових джерел – включно з оглядами літератури, мета-аналізами, даними доклінічних і клінічних досліджень, а також результатами опитувань пацієнтів, особливо опублікованими впродовж останніх п'яти років – підтверджує важливу роль ЕКС при ОКР та її потенціал як мішені для потенційного психофармакологічного втручання [15, 17, 47, 48-50].

Обмеження дослідження. Незважаючи на системний пошук та критичний аналіз літературних джерел, проведене дослідження має низку об'єктивних обмежень, що впливають на узагальнення результатів. По-перше, більшість виявлених публікацій, присвячених застосуванню МК при ОКР, належать доклінічних спостережень, відкритих досліджень або пілотних випробувань із невеликою чисельністю вибірки, що суттєво обмежує рівень доказів. По-друге, виявлено значну методологічну варіативність включених досліджень: відмінності у лікарських формах та шляхах введення препаратів, дозуванні, тривалості терапії, критеріях оцінки ефективності та характеристиках цільової вибірки не дозволяють провести стандартизований кількісний мета-аналіз. По-третє, більшість наявних емпіричних даних отримано в зарубіжних дослідженнях, що обмежує можливість їх екстраполяції на популяцію українських пацієнтів, з урахуванням специфіки психосоціального контексту, зумовленого тривалою війною та масовою психологічною травматизацією. Додатковим обмеженням є відсутність у чинному законодавстві України затверджених клінічних протоколів, які б регламентували застосування препаратів МК при психічних

розладах, зокрема при ОКР, що ускладнює клінічне впровадження та формування національної доказової бази. Крім того, у межах даного огляду не здійснювалася формалізована оцінка якості джерел та ризику упередженості за допомогою стандартизованих інструментів (наприклад, GRADE або Cochrane RoB), що також слід враховувати при інтерпретації отриманих висновків. Зазначені обмеження свідчать про актуальність проведення багатоцентрових РКД із застосуванням уніфікованих терапевтичних протоколів, спрямованих на об'єктивну оцінку ефективності та безпеки препаратів МК у лікуванні ОКР.

ВИСНОВКИ

Огляд наявних наукових даних щодо лікування обсесивно-компульсивного розладу з урахуванням участі ендоканабіноїдної системи дав змогу окреслити низку перспективних напрямів для удосконалення медико-психіатричної допомоги. Передусім це необхідність проведення подальших багатоцентрових досліджень, які ґрунтуються на принципах доказової медицини. Такі дослідження мають передбачати чіткий добір цільової групи пацієнтів, розробку та стандартизацію схем застосування препаратів медичного канабісу, визначення оптимального дозування і лікарських форм, тривалий моніторинг ефективності терапії, а також систематичну оцінку потенційних побічних ефектів і ризику розвитку залежності. З урахуванням актуальних психосоціальних викликів в Україні, спричинених війною та масовою психотравматизацією, вивчення терапевтичного потенціалу медичного канабісу при обсесивно-компульсивному розладі є вкрай актуальним для вітчизняної психіатрії. Це питання потребує державної підтримки у сфері наукових досліджень, проведення клінічних випробувань та оновлення нормативно-правової бази.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаного з

підготовкою цієї публікації.

Джерела фінансування. Дослідження проведено без фінансової підтримки з боку державних або приватних організацій.

REFERENCES

1. WHO. Obsessive-compulsive disorder (OCD) [Internet]. WHO; [cited 2025 Jan 25]. Available from: <https://applications.emro.who.int/docs/WHOEMMNH232E-eng.pdf>
2. Ferreira S, Couto B, Sousa M, Vieira R, Sousa N, Picó-Pérez M, Morgado P. Stress Influences the Effect of Obsessive-Compulsive Symptoms on Emotion Regulation. *Front Psychiatry*. 2021 Jan 20; 11: 594541. DOI:10.3389/fpsyt.2020.594541
3. Orozco A, Cardoner N, Aragón CF, Ruiz-Murgarri S, Vicens M, Álvarez-Mon MÁ, Lahera G. Obsessive-compulsive symptoms in anxiety and depressive disorders: Influence of recent and/or traumatic life events. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2021 Oct; 14(4):218-26. DOI: 10.1016/j.rpsmen.2020.12.002
4. Fenlon EE, Pinciotti CM, Jones AC, Rippey CS, Wild H, Hubert TJ, Tipword JM, Badour CL, Adams TG. Assessment of Comorbid Obsessive-Compulsive Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. *Assessment*. 2023 Oct 30. DOI: 10.1177/10731911231208403
5. Pro vvedennia voiennoho stanu v Ukraini, Ukaz Prezydenta Ukrainy № 64/2022 [Internet], 24 liut. 2022 [tsytovano 27 sich. 2025] (Ukraine). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/64/2022#Text>
6. WHO. Ukraine emergency [Internet]. WHO; 2023 [cited Jan 25 2025] Available from: <https://www.who.int/emergencies/situations/ukraine-emergency>
7. Otroshchenko P, Otroshchenko N, Otroshchenko I. Depression in cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2021 Sep 30; 125(3): 23–31. DOI: 10.32345/ USMYJ.3 (125).2021.23-31
8. Otroshchenko NP. Cognitive aspects of depression in victims of radiation accidents, the covid-19 pandemic, and wars. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii = Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2023 Jan 1; 28: 75–92. DOI: 10.33145/2304-8336-2023-28-75-92
9. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2021 Jul 13; 27(1). DOI: 10.1038/s41380-021-01200-3
10. Van Roessel PJ, Grassi G, Aboujaoude EN, Menchón JM, Van Ameringen M, Rodríguez CI. Treatment-resistant OCD: Pharmacotherapies in adults. *Comprehensive Psychiatry*. 2023 Jan 1; 120: 152352. DOI:10.1016/j.comppsy.2022.152352
11. Pro vnesennia zmin do deiakykh zakoniv Ukrainy shchodo derzhavnoho rehuliuвання obihu roslyn rodu konopli (Cannabis) dlia vykorystannia u navchalnykh tsiliakh, osvittii, naukovi ta nauково-tekhnični diialnosti, vyrobnytstva narkotychnykh zasobiv, psykhotropnykh rehovyn ta likarskykh zasobiv z metoiu rozshyrennia dostupu patsientiv do neobkhdnoho likuvannia, Zakon Ukrainy № 3528-IX [Internet], 21 hrud. 2023 [tsytovano 27 sich. 2025] (Ukraine). Dostupno na: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3528-20#Text>
12. Pro zatverdzhennia Pereliku form likarskykh zasobiv, yaki mozhut vyhotovliatys v umovakh apteky z roslynnoi substansii kanabisu, Pereliku zakhvoriuvan ta staniv, za naiavnosti yakykh pryznachaiutsia likarski zasoby, yaki mozhut vyhotovliatysia v umovakh apteky z roslynnoi substansii kanabisu, Osoblyvosti pryznachennia ta medychnoho zastosuvannia likarskykh zasobiv, yaki mozhut vyhotovliatysia v umovakh apteky z rosly, Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 1586 [Internet], 13 veres. 2024 [tsytovano 27 sich. 2025] (Ukraine). Dostupno na: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1422-24#Text>
13. Surkin PN, Gallino SL, Luce V, Correa F, Fernandez-Solari J, De Laurentiis A. Pharmacological augmentation of endocannabinoid signaling reduces the neuroendocrine response to stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Jan 1 [cited 2021 May 19]; 87:131–40. DOI:10.1016/j.psyneuen.2017.10.015

14. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Cannabinoids*. Sep 2020; 22(3): 223–8. DOI:10.31887/dcns.2020.22.3/mcrocq
15. Graczyk M, Łukowicz M, Dzierzanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 12 Mar 2021; 12. DOI: 10.3389/fpsy.2021.620073
16. Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Modulatory effects of cannabinoids on brain neurotransmission. *Eur J Neurosci*. 8 Apr 2019; 50(3): 2322–45. DOI: 10.1111/ejn.14407
17. Peters KZ, Cheer JF, Tonini R. Modulating the Neuromodulators: Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System. *Trends in Neurosciences*. 2021 Jun 1; 44(6): 464–77. DOI: 10.1016/j.tins.2021.02.001
18. Meccariello R, Santoro A, D'Angelo S, Morrone R, Fasano S, Viggiano A, Pierantoni R. Epigenetics of the endocannabinoid system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(3): 1113. DOI: 10.3390/ijms21031113
19. Fatima-Zahrae Laaboudi, Rejdali M, Amhamdi H, Amin Salhi, Abedallah Elyoussfi, M'hamed Ahari. In the weeds: A comprehensive review of cannabis; its chemical complexity, biosynthesis, and healing abilities. *Toxicology Reports*. 2024 Jun 29; 13: 101685–5. DOI:10.1016/j.toxrep.2024.101685
20. Dzierzanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Oncology and Palliative Care Practice: A Review of the Evidence. *Cancers*. 2019 Jan 22; 11(2):129. DOI: 10.3390/cancers11020129
21. Kayser RR, Snorrason I, Haney M, Lee FS, Simpson HB. The Endocannabinoid System: A New Treatment Target for Obsessive Compulsive Disorder? *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2019 Jun; 4(2): 77–87. DOI:10.1089/can.2018.0049
22. Rezende B, Alencar AKN, de Bem GF, Fontes-Dantas FL, Montes GC. Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Pharmaceuticals*. 2023 Jan 19; 16(2): 148. DOI: 10.3390/ph16020148
23. de Melo Reis RA, Isaac AR, Freitas HR, de Almeida MM, Schuck PF, Ferreira GC, et al. Quality of Life and a Surveillant Endocannabinoid System. *Frontiers in Neuroscience*. 2021 Oct 28; 15. DOI:10.3389/fnins.2021.747229
24. Inés Ibarra-Lecue, Diez-Alarcia R, Leyre Urigüen. Serotonin 2A receptors and cannabinoids. *Progress in brain research*. 2021 Jan 1; 135–75. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.01.004
25. Mohsen Hesami, Pepe M, Baiton A, Jones MP. Current status and future prospects in cannabinoid production through in vitro culture and synthetic biology. *Biotechnology Advances*. 2023 Jan 1; 62: 108074–4. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2022.108074
26. Govindarajan RK, Mishra AK, Cho KH, Kim KH, Yoon KM, Baek KH. Biosynthesis of Phytocannabinoids and Structural Insights: A Review. *Metabolites*. 2023 Mar 17; 13(3): 442. DOI: 10.3390/metabo13030442
27. Dammann I, Rohleder C, F. Markus Leweke. Cannabidiol and its Potential Evidence-Based Psychiatric Benefits – A Critical Review. *Pharmacopsychiatry*. 2024 Jan 24; 57(03):115–32. DOI: 10.1055/a-2228-6118
28. Sultan W, Madiedo A, Moreno-Sanz G. Controlled inhalation of THC-predominant cannabis flos mitigates severity of PTSD symptoms and improves quality of sleep and general mood in cannabis-experienced UK civilians: a real-world, observational study. *Medical Cannabis and Cannabinoids*. 2024 Aug 28 [cited 2024 Nov 8]; 7(1): 149–59. DOI: 10.1159/000540978
29. Boylan PM, Santibañez M, Thomas J, Weeda E, Noel ZR, Caballero J. Cannabinoids for obstructive sleep apnea: A systematic review. *Pharmacotherapy The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2024 Nov 1; 44(11): 880–91. DOI: 10.1002/phar.4622
30. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *NeuroToxicology*. 2019 Sep; 74:282–98. DOI:10.1016/j.neuro.2019.08.002
31. Hasbi A, Madras BK, George SR. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain Sciences*. 2023 Feb 14; 13(2): 325. DOI: 10.3390/brainsci13020325

32. Prospéro-García O, Ruiz Contreras AE, Ortega Gómez A, Herrera-Solís A, Méndez-Díaz M. Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Archives of Medical Research*. 2019 Nov; 50(8):518–26. DOI:10.1016/j.arcmed.2019.09.005
33. Kashyap H, Abramovitch A. Neuropsychological Research in Obsessive-Compulsive Disorder: Current Status and Future Directions. *Frontiers in Psychiatry*. 2021 Nov 1; 12. DOI:10.3389/fpsyt.2021.721601
34. Mahjani B, Bey K, Boberg J, Burton C. Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*. 2021 May 25; 51(13):1–13. DOI: 10.1017/S0033291721001744
35. Blanco-Vieira T, Radua J, Marcelino L, Bloch M, Mataix-Cols D, do Rosário MC. The genetic epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*. 2023 Jun 28; 13(1):230. DOI: 10.1038/s41398-023-02433-2
36. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DL da C, Denys D, Dilbaz N, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2022 Jul 28;1–17. DOI:10.1080/15622975.2022.2086296
37. Welling MT, Deseo MA, Bacic A, Doblin MS. Biosynthetic origins of unusual cannabimimetic phytocannabinoids in *Cannabis sativa* L: A review. *Phytochemistry*. 2022 Sep; 201:113282. DOI:10.1016/j.phytochem.2022.113282
38. Boloc D, Mas S, Rodriguez N, Ortiz AE, Morer A, Plana MT, et al. Genetic Associations of Serotonergic and GABAergic Genes in an Extended Collection of Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder Trios. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2018 Oct 23; 29(2):152–7. DOI:10.1089/cap.2018.0073
39. Winter L, Heitland I, Saryyeva A, Lütjens G, Schwabe K, Heissler HE, et al. Acute Effects of Electrical Stimulation of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis/Internal Capsule in Obsessive-Compulsive Disorder. *World Neurosurgery*. 2018 Mar; 111:e471–7. DOI.org/10.1016/j.wneu.2017.12.084
40. Bergfeld IO, Dijkstra E, Graat I, Pelle de Koning, van, Arbab T, et al. Invasive and Non-invasive Neurostimulation for OCD. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2021 Jan 1; 399–436. DOI: 10.1007/7854_2020_206
41. Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygaël N, Zohar J, Dar R, Zangen A. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain Stimul*. Jan 2018; 11(1):158-65. DOI: 10.1016/j.brs.2017.09.004
42. Szejko N, Fremer C, Müller-Vahl KR. Cannabis Improves Obsessive-Compulsive Disorder-Case Report and Review of the Literature. *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Jul 21; 11. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00681
43. Yun JY, Boedhoe PSW, Vriend C, Jahanshad, N, Abe Y, Ameis SH, et al. Brain structural covariance networks in obsessive-compulsive disorder: a graph analysis from the ENIGMA Consortium [published correction appears in *Brain*. 2020 May 1;143(5):e44. DOI: 10.1093/brain/awaa061]. *Brain*. 2020; 143(2): 684-700. DOI: 10.1093/brain/awaa001
44. Gargano SP, Santos MG, Taylor SM, Pastis I. A closer look to neural pathways and psychopharmacology of obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2023 Nov 16; 17. DOI: 10.3389/fnbeh.2023.1282246
45. Ahmari SE, Rauch SL. The prefrontal cortex and OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Aug 16; 47(1). DOI: 10.1038/s41386-021-01130-2
46. Delen E, Kucukali CI, Karaaslan Z, Yuceer H, Punar S, Hakan MT, et al. Investigation of the effects of oxidative stress, inflammation on the pathway of tryptophan/kynurenine in OCD. *Acta Neuropsychiatrica*. 2023 Nov 28; 1–11. DOI: 10.1017/neu.2023.55
47. Kayser RR, Raskin M, Snorrason I, Hezel DM, Haney M, Simpson HB. Cannabinoid augmentation of exposure-based psychotherapy for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2020; 40(2): 207-210. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001179.
48. Anis S, Zalomek C, Korczyn AD, Rosenberg A, Giladi N, Gurevich T. Medical cannabis for Gilles de la Tourette syndrome: an open-la-

- bel prospective study. *Behav Neurol.* 2022; 2022:5141773. DOI: 10.1155/2022/5141773
49. Müller-Vahl KR, Pisarenko A, Szejko N, Haas M, Fremer C, Jakubowski E, Musil R, Münchau A, Neuner I, Huys D, Tebartz van Elst L, Schröder C, Ringlstetter R, Koch A, Jenz EB, Großhennig A. CANNA-TICS: Efficacy and safety of oral treatment with nabiximols in adults with chronic tic disorders – Results of a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb superiority study. *Psychiatry Research.* 2023; 323:115135. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115135
50. Müller-Vahl KR. Cannabinoids in the Treatment of Selected Mental Illnesses: Practical Approach and Overview of the Literature. *Pharmacopsychiatry.* 2024; 57(3):104-114. DOI: 10.1055/a-2256-0098

PROSPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDERS (literature review)

Otroshchenko N.P., Rudenko Y.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

npo.nmu@gmail.com

Background. Obsessive-compulsive disorder (OCD) is among the top ten causes of disability worldwide and shows a rising incidence under prolonged psychosocial stress conditions, including war-related trauma. Traditional psychopharmacotherapy is often limited by adverse effects and treatment resistance. The endocannabinoid system (ECS) has emerged as a potential neurobiological target in OCD pathogenesis, and medical cannabis (MC) preparations are being explored as a possible adjunctive or alternative therapy.

Aim: to systematically evaluate current evidence on the efficacy and safety of medical cannabis preparations in the treatment of OCD, taking into account the role of ECS as a therapeutic target.

Materials and methods. We included peer-reviewed systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), preclinical studies, clinical case reports, and observational studies published from 2019 to 2024 in English or Ukrainian, with available full texts and relevant outcomes on MC use in OCD. A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Ukrainian national legislation and WHO publications were also reviewed. The last search date was January 25, 2025. No formal risk of bias assessment tools (e.g. GRADE, Cochrane RoB) were applied due to heterogeneity of study types. Methodological limitations were considered during narrative synthesis.

Results. Fifty studies were included. Evidence from preclinical models, case reports, and limited RCTs suggests that MC preparations—especially cannabidiol (CBD)—may reduce OCD symptoms, including intrusive thoughts, compulsive behaviors, anxiety, and sleep disturbances. Positive outcomes were more pronounced when MC was used as adjunct therapy to SSRIs and CBT. Adverse effects were typically mild and transient; however, heterogeneity in dosage, administration, and patient selection limits the generalizability of findings. The main limitations of the included studies are small sample sizes, lack of standardization in dosing and outcome measures, and a shortage of high-quality, large-scale RCTs. Most data were derived from international contexts with limited relevance to Ukrainian clinical practice.

Conclusion. MC preparations show potential in alleviating OCD symptoms, likely through ECS modulation. However, conclusive recommendations require further multicenter, controlled studies with standardized protocols and long-term safety evaluations.

Keywords: obsessive-compulsive disorder, endocannabinoid system, cannabidiol, medical cannabis, psychopharmacology.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОЇ АНТИБІОТИКОПРОФІЛАКТИКИ ТА АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ В ХІРУРГІЇ (огляд літератури)

Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Вітюк О.О. <https://orcid.org/0009-0004-5915-4001>

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

nik3061@gmail.com

Актуальність. Хірургічні втручання супроводжуються ризиком розвитку інфекцій області хірургічного втручання (ІОХВ), які істотно підвищують захворюваність, смертність та витрати на охорону здоров'я. Периопераційна антибіотикопрофілактика (ПАП) та антимікробна терапія є ключовими компонентами профілактики й лікування інфекційних ускладнень, проте їх неналежне застосування сприяє формуванню антибіотикорезистентності (АБР) – однієї з глобальних загроз сучасності. Оптимізація використання антимікробних препаратів у хірургії вимагає інтеграції принципів програм адміністрування антимікробних препаратів (ААП) та міждисциплінарної співпраці.

Ціль: оцінити сучасні проблеми ПАП та антимікробної терапії у хірургії з акцентом на дотримання рекомендацій, вплив на розвиток АБР та перспективи впровадження ААП.

Матеріали та методи. Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами "*perioperative prophylaxis*", "*antimicrobial therapy*", "*surgeon*". Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 для забезпечення комплексного та прозорого підходу.

Результати. Встановлено, що дотримання міжнародних рекомендацій щодо ПАП (введення антибіотика за 30–60 хв до розрізу, тривалість профілактики ≤ 24 год) асоціюється зі зниженням частоти ІОХВ. Подовжене чи невиправдане застосування антибіотиків збільшує ризик АБР, *Clostridioides difficile*-інфекцій, токсичних ускладнень та госпітальних суперінфекцій. Виявлено значну варіабельність практики призначення ПАП серед хірургів, недостатню обізнаність щодо міжнародних настанов та низький рівень взаємодії з командами ААП. Водночас, впровадження програм ААП, регулярний мікробіологічний моніторинг, використання біомаркерів (зокрема прокальцитоніну), освітні інтервенції та мультидисциплінарний підхід довели свою ефективність у зменшенні необґрунтованого призначення антибіотиків і покращенні результатів лікування.

Висновок. ПАП та антимікробна терапія залишаються фундаментальними складовими профілактики та лікування інфекційних ускладнень у хірургії. Недотримання рекомендацій значно підвищує ризик ІОХВ та формує антибіотикорезистентність. Для зменшення цього тягаря необхідне впровадження програм ААП, стандартизація протоколів ПАП та підвищення обізнаності хірургів. Перспективним є використання новітніх технологій, включно зі штучним інтелектом, для прогнозування АБР та персоналізації антимікробної терапії.

Ключові слова: хірургія, периопераційна антибіотикопрофілактика, антимікробна терапія.

Актуальність. Хірургічні втручання нерозривно пов'язані з ризиком розвитку інфекційних ускладнень, серед яких одними з найчастіших та найсерйозніших є інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ) [1], які виникають у 1-3% пацієнтів хірургічних стаціонарів, збільшуючи смертність та витрати на охорону здоров'я [2,3]. Зокрема, частота перипротезної інфекції суглоба після первинної артропластики ліктя становить 3,6% [4], а серед пацієток, яким було проведено гістеректомію, ІОХВ виникають у 2,1%. Серед факторів ризику - переливання крові, наявність пухлини, ожиріння, цукровий діабет та вживання тютюну [5].

Антибіотикопрофілактика в периопераційному періоді використовується для зменшення мікробного забруднення під час операції та, відповідно, зниження ризику ІОХВ [1]. Однак, вона часто застосовується неналежним чином (надто тривало, із використанням антимікробних лікарських засобів з широким спектром дії тощо), що сприяє розвитку антибіотикорезистентності (АБР). Так, доведено, що невідповідність режиму периопераційної антибіотикопрофілактики (ПАП) незалежно пов'язана з вищою частотою ІОХВ, з подовженим терміном перебування у стаціонарі (>10 днів) та вищою 90-денною смертністю. У пацієнтів з ІОХВ значно частіше виникали додаткові госпітальні інфекції [6], зокрема такі як пневмонія, менінгіт, інфекції кровотоку, обумовлені мультирезистентними грамнегативними бактеріями [7].

В наш час АБР є однією з головних загроз громадському здоров'ю 21 століття, вона призводить до значної захворюваності, смертності та зростання витрат на охорону здоров'я [2]. Мультирезистентні бактерії роблять дедалі складнішою розробку ефективної антимікробної терапії [8], зокрема в хірургії. Інфекції, пов'язані з медичною допомогою, вражають 5-15% госпіталізованих пацієнтів [2], що суттєво підвищило зокрема показники смертності внаслідок інтраабдомінальних інфекцій [9]. АБР є загрозою та викликом для ортопедичної хірургії, зокрема в лікуванні перипротезних

інфекцій суглобів [10]. Мультирезистентні грамнегативні бактерії утворюють біоплівки на медичних та протезних пристроях, катетерах та інших медичних імплантатах, що є значним фактором ризику госпітальних інфекцій та ускладнює ефективність антибіотикотерапії [11].

Для зменшення АБР у світі впроваджуються програми адміністрування антимікробних препаратів (ААП), кінцевою метою яких є оптимізація використання антибіотиків із селективним зменшенням тиску на бактеріальні популяції, обмежуючи появу резистентних штамів і покращуючи клінічні результати для пацієнтів [2,9].

Ціль: оцінити можливості адміністрування антимікробних препаратів при веденні хірургічних пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено огляд літератури відповідно до настанов PRISMA 2020 для систематичних оглядів [12]. Інформаційні джерела та стратегія пошуку: систематичний пошук здійснювався у базі даних PubMed до 1 вересня 2025 року. Пошукова стратегія включала комбінацію термінів MeSH та вільного тексту: *"perioperative prophylaxis"*, *"antimicrobial therapy"*, *"surgeon"*. Пошук не обмежувався роком публікації, мовою чи типом дослідження. До аналізу були включені первинні оригінальні дослідження, огляди, метааналізи, наративні огляди та кейс-репорти, що описували використання периопераційної антибіотикопрофілактики та антимікробної терапії в хірургії. Виключалися матеріали без доступу до повного тексту, роботи без рецензування, доповіді з конференцій, редакційні листи, а також ті, що не мали безпосереднього відношення до застосування антибіотиків у хірургічних пацієнтів [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Режими периопераційної антибіотикопрофілактики та проблеми з їх дотримання
Серед сучасних рекомендацій ПАП

– передопераційні антибіотики повинні бути введені протягом 60 хвилин до розрізу для досягнення прийнятних тканинних концентрацій. Пацієнтам з високим ризиком MRSA слід призначати профілактику ванкоміцином на додаток до звичайної профілактики, інфузії якого потребує більше часу, тому його рекомендують починати вводити за 2 години до розрізу [13,14]. Загалом, повна тривалість профілактики повинна бути менше 24 годин [15], окрім пацієнтів із ортопедичними та кардіохірургічними втручаннями, для яких пропонують продовжувати ПАП до 72 годин. Цефазолін, цефалоспорин I покоління, найчастіше використовується для ПАП, зокрема в акушерстві та гінекології при кесаревому розтині та гістеректомії [1].

Деякі автори вказують, що найпоширенішим режимом ПАП, як для парентерального, так і для перорального застосування, була комбінація цефуроксиму та метронідазолу [16]. Однак слід враховувати, що при використанні ПАП у 3 рази частіше виникають симптоми побічних ефектів лікарських засобів [17]. Тому, при деяких оперативних втручаннях ПАП рутинно не рекомендується. Так, антибіотикопрофілактика при оперативних втручаннях у пацієнтів із сечокам'яною хворобою має різну ефективність залежно від підходу та стану пацієнта. Вона може бути не потрібною для пацієнтів зі стерильною сечею, однак при позитивних результатах передопераційних посівів сечі рутинна антибіотикопрофілактика вважається корисною оскільки знижує ризик післяопераційних інфекційних ускладнень [18].

У пацієнтів із політравмою антибіотикопрофілактика не має значного впливу на загальну смертність та клінічний стан, але може знизити ризик розвитку вентилатор-асоційованої пневмонії [19]. ПАП не рекомендують рутинно використовувати при артроскопії м'яких тканин зап'ястя [17], при хірургії скронево-нижньощелепного суглобу [18]. У пацієнтів із колонізацією резистентними бактеріями для ПАП слід

використовувати антибіотики ширшого спектра дії або цільові альтернативні лікарські засоби, забезпечуючи таргетний підхід. Вирішальне значення має тісна співпраця між командою ААП та хірургічними бригадами, а також інформативність діагностичної лабораторії [2].

Доведено, що недотримання рекомендацій щодо ПАП не тільки збільшує ризик ІОХВ, але й сприяє бактеріальній резистентності, побічним ефектам від лікарських засобів та підвищеному споживанню антибіотиків [21]. І ПАП, що проводиться після розрізу, і ПАП, що здійснюється більшість за дві години до операції, підвищують ризик ІОХВ [3]. Невиправдане та тривале використання антибіотиків, особливо в лікарнях, є основним фактором поширення АБР [2]. Подовжена ПАП в ортопедичній хірургії в різних регіонах використовується у 29.5% - 92.5%, але не має захисного ефекту проти ІОХВ. Навпаки асоціюється із зростанням антибіотикорезистентності та частоти побічних ефектів (токсичності, алергічних реакцій, гострого пошкодження нирок) [22]. У пацієнтів, які отримували ПАП більше 2 днів, виявлено вищий ризик MRSA та іншої мультирезистентної інфекції, порівняно з тими, хто припинив її протягом 2 днів [22]. Відсутні докази користі від подовженої антибіотикопрофілактики після уретропластики [23]. Подовжена ПАП (>24-48 годин після розрізу) пов'язана зі збільшеним ризиком антибіотикорезистентності, гострого ураження нирок та інфекції *Clostridioides difficile*, не демонструючи при цьому помітного зниження ІОХВ [24].

Серед причин неприйнятного використання антибіотиків у хірургічному відділенні [2]: незрозумілі локальні настанови; невиконання настанов; низька співпраця лікарів-хірургів та команди ААП; недостатнє використання лікарями-хірургами ресурсу лабораторної діагностики; жорстка ієрархія хірургічної команди; посилене відчуття клінічної автономії; делегування призначення антибіотиків молодим хірургам; низька настороженість щодо проблеми АБР. Найважливішою причиною неналежного призначення лікарсь-

ких засобів у лікарнях є нестача знань, хоча культурні та соціальні фактори також можуть відігравати значну роль [25]. Надмірному призначенню післяопераційних профілактичних антибіотиків сприяють недостатні практики профілактики та контролю інфекцій, значна варіабельність локальних рекомендацій, недовіра до рекомендацій ВООЗ [26].

За даними опитування 297 членів Асоціації ортопедичних травматологів, більшість хірургів (96%) використовують цефазолін для ПАП, як лікарський засіб першої лінії. Однак 59% використовували багатодозовий режим антибіотика, 39% – одноразовий режим, 2% – варіювали це рішення залежно від перебігу захворювання пацієнта. Серед опитаних 36% хірургів заявили, що вони не знайомі з рекомендаціями Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC) щодо антибіотикопрофілактики; лише 30% змогли вибрати правильну рекомендацію CDC зі списку з кількома варіантами відповіді [27].

Відомо, що однією з ключових проблем ПАП при хірургічних втручаннях на верхніх кінцівках є відсутність єдиних, комплексних, стандартизованих та науково обґрунтованих рекомендацій. Це, а також очікування пацієнтів впливають на рішення хірургів щодо призначення антибіотиків навіть у чистих випадках. Більшість пластичних хірургів рутинно застосовували антибіотики як до, так і після операції в чистих та контамінованих випадках хірургії кисті та верхніх кінцівок, при цьому цефазолін був найчастішим передопераційним вибором, а амоксицилін-клавуланат – післяопераційним [21].

Значно рідше отримують адекватний режим ПАП пацієнти з алергією на бета-лактами [1]. Так, у пацієнок з алергією на пеніцилін часто обирались альтернативні антибіотики для профілактики ІОХВ через побоювання перехресної реактивності між пеніциліном та цефазоліном. Зокрема, рекомендації Американського коледжу акушерів та гінекологів для осіб з тяжкою алергією на пеніцилін або цефалоспорицини, що включає анафілаксію, ангіоневротичний набряк,

респіраторний дистрес або кропив'янку, передбачають призначення кліндаміцину та аміноглікозиду як альтернативного режиму перед кесаревим розтином. Для гістеректомії альтернативні варіанти включають кліндаміцин, метронідазол, ванкоміцин плюс гентаміцин, азтреонам або фторхінолон. Слід врахувати, що використання альтернативних антибіотиків пов'язано з низкою несприятливих наслідків, включаючи збільшення частоти ІОХВ, індукцію бактеріальної резистентності, вищі витрати для системи охорони здоров'я та можливий розвиток інфекції, спричиненої *Clostridium difficile*. Незважаючи на те, що на алергію на пеніцилін скаржаться у США близько 10% пацієнтів, серед них більше, ніж у 90% не виявляють справжньої алергії за результатами шкірного тестування. Це призводить до необґрунтованого призначення альтернативних засобів для ПАП. Доведено, що цефазолін є безпечним і має бути рекомендований пацієнткам з алергією на пеніцилін, включаючи тих, хто переніс IgE-опосередковані реакції, такі як анафілаксія, завдяки відмінностям у бічних ланцюгах R1 між пеніциліном та цефазоліном. Цефазоліну слід уникати лише у випадках тяжкої, загрозливої для життя відстроченої реакції гіперчутливості, що проявляється як тяжкі шкірні побічні реакції (синдром Стівенса-Джонсона), гепатит, нефрит, сироваткова хвороба та гемолітична анемія у відповідь на введення пеніциліну. Відстрочені реакції гіперчутливості до антибіотиків, включаючи пеніцилін, є нечастими, з частотою синдрому Стівенса-Джонсона від 1,4 до 12,7 випадків на мільйон людино-років [1].

Проблеми якості антимікробної терапії хірургічних пацієнтів

Аналіз призначень антимікробних препаратів в хірургічному відділенні показав, що з 655 призначень 522 (80%) були для лікування. Призначення відповідно сучасним настановам відмічалось лише у 49% випадків. Порушення рекомендацій включало неправильний вибір антибіотика, занадто тривале використання та надмірну кількість

антибіотиків [28]. Під час пандемії COVID-19 спостерігалось суттєве зниження хірургічної активності та збільшення післяопераційних призначень антимікробних препаратів порівняно з попередніми та наступними роками) [29].

За результатами іншого дослідження встановлено, що у хірургічних відділеннях рівень дотримання 4-ох критеріїв, що відображають належну практику ААП (показання, спектр, тривалість та потреба в корекції лікування), становить лише 33% [Goncalves S.]. Так, 88% пацієнтів отримували емпіричну антибіотикотерапію, найчастіше піперацилін-тазобактам (33%), цефтріаксон (20%) та даптоміцин (17%). Показання для ініціації антимікробної терапії були адекватними у 91% випадків, тоді як дотримання тривалості та реадптації було менш відповідним [30]. Оскільки серед найпоширеніших механізмів АБР: виробництво бета-лактамаз розширеного спектру (ESBL) та AmpC бета-лактамаз, це вказує на необхідність обережного обґрунтованого використання таких препаратів, як меропенем та тазобактам/піперацилін [8]. Поширення таких механізмів антибіотикорезистентності як активація ефлюкських насосів асоціюється з широким використанням фторхінолонових антибіотиків [31].

Зростання антибіотикорезистентності, спричинене надмірним призначенням антибіотиків, може значно ускладнити лікування пацієнтів у післяопераційному періоді та вплинути на результати хірургічних втручань [32]. Адекватний та своєчасний контроль джерела інфекції має фундаментальне значення, особливо для таких інфекцій, як внутрішньочеревні інфекції, катетер-асоційовані інфекції кровотоку, та імплант-асоційовані інфекції. Доведено, що якщо досягнуто адекватного контролю джерела (хірургічний дренаж, резекція або відновлення) при ускладнених внутрішньочеревних інфекціях, раціональними є короткі, фіксовані курси післяопераційної антибіотикотерапії (зазвичай 3–5 або 4–7 днів). Припинення антибіотикотерапії

протягом 7 днів після контролю джерела не збільшувало частоту рецидиву інфекції [7]. Тому надзвичайно важливою частиною програм ААП є освіта персоналу, спрямована на підвищення обізнаності щодо АБР, інструктування щодо ПАП та алгоритмів емпіричної терапії [2]. Мікробіологічний моніторинг, що часто доповнюється використанням біомаркерів, таких як прокальцитонін (ПКТ), є життєво важливим для швидкої та точної ідентифікації збудників інфекції та відповідного коригування або деескалації антибіотикотерапії [2].

Програма ААП має координуватись багатопрофільною командою, склад якої може різнитися в різних країнах. Бажано, щоб до неї входили фахівці з інфекційних захворювань, клінічні мікробіологи, клінічні фармацевти, фахівці із профілактики інфекцій, гігієни та екологічної медицини. Дуже важливо заохочувати до роботи в команді різних медичних працівників, а також забезпечити активнішу участь медсестер, і чітко визначити роль фармацевтів [2]. Нові технології, зокрема штучний інтелект та машинне навчання, прогнозуючи резистентність, допомагаючи у виборі лікування та адаптації дозувань, в перспективі мають значно покращити діяльність програм ААП [2].

Як приклад активного впровадження програм ААП розглянемо результати проспективного аудиту із зворотним зв'язком (обходи лікаря-інфекціоніста та фармацевта з оглядом карт пацієнтів, які отримували системні антимікробні препарати без офіційної консультації інфекціоніста, та надання рекомендацій особисто хірургічним командам). Протягом періоду після впровадження даної інтервенції загалом було розглянуто 1 241 карту пацієнтів та надано 391 рекомендацію. Були прийняті лікарями 72% рекомендацій, показник прийняття рекомендацій покращився протягом 18-місячного періоду після впровадження, зростаючи з 69% у січні 2022 року до 100% у червні 2023 року. Загальне споживання антимікробних препаратів значно знизилось з 608 до 542 днів терапії/1000 днів перебування,

$P=0.004$). Не було виявлено відмінностей у госпітальній смертності [33].

ВИСНОВКИ

Периопераційна антибіотикопрофілактика та антимікробна терапія залишаються фундаментальними складовими профілактики та лікування інфекційних ускладнень у хірургії. Недотримання рекомендацій значно підвищує ризик інфекції області хірургічного втручання, частоту побічних ефектів антимікробних лікарських засобів та сприяє поширенню антибіотикорезистентності. Потрібно посилювати впровадження програм адміністрування антимікробних препаратів в діяльність хірургічних відділень для підвищення обізнаності хірургів, розробки сучасних локальних настанов, здійснення демаркування «алергії на антибіотики» та проспективного аудиту із зворотним зв'язком тощо. Перспективним є використання новітніх технологій, включно зі штучним інтелектом, для прогнозування антибіотикорезистентності та персоналізації антимікробної терапії.

REFERENCES

1. Dutra KJ, Lazenby GB, Goje O, Soper DE. Ce-fazolin as the mainstay for antibiotic prophylaxis in patients with a penicillin allergy in obstetrics and gynecology. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Oct;231(4):430-436. doi: 10.1016/j.ajog.2024.03.019.
2. Kourbeti I, Kamiliou A, Samarkos M. Antibiotic Stewardship in Surgical Departments. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Apr 4;13(4):329. doi: 10.3390/antibiotics13040329.
3. Eckmann C, Aghdassi SJS, Brinkmann A, Pletz M, Rademacher J: Perioperative antibiotic prophylaxis—indications and modalities for the prevention of postoperative wound infection. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121: 233–42. DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0037
4. Wänström JE, Dettmer A, Björnsson Hallgren HC, Salomonsson B, Ljungquist O, Adolfsson LE. Antibiotic prophylaxis and incidence of infection following elbow arthroplasty: a nationwide study. *Acta Orthop*. 2025 Mar 24;96:278-282. doi: 10.2340/17453674.2025.43288.
5. Liu Y, Liu Y, Yang Z, Wu J, Li J. Risk factors for surgical site infection (SSI) in patients undergoing hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2025 Jun 4;15(6):e093072. doi: 10.1136/bmjopen-2024-093072.
6. Piscaglia M, Martín Sierra D, Huelva Millán A, Garcia Poo MT, Rodríguez Baño J, Del Toro López MD. Adequacy and implications of antimicrobial prophylaxis for elective surgeries in a tertiary hospital: a cross sectional and retrospective cohort study (ADEQUAP). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2025 Jul 6;14(1):82. doi: 10.1186/s13756-025-01601-x.
7. Marino A, Augello E, Bellanca CM, Cosentino F, Stracquadanio S, La Via L, Maniaci A, Spampinato S, Fadda P, Cantarella G, Bernardini R, Cacopardo B, Nunnari G. Antibiotic Therapy Duration for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: An Evidence-Based Review. *Int J Mol Sci*. 2025 Jul 18;26(14):6905. doi: 10.3390/ijms26146905.
8. Ohashi K, Shinoda Y, Matsuoka T, Arai K, Hotta N, Takahashi T, Shikano H, Kagajo M, Yagi T, Usami E. Efficacy of Enhanced Antimicrobial Stewardship Team Interventions for Patients Receiving Meropenem and Tazobactam/Piperacillin. *Biol Pharm Bull*. 2025;48(5):571-576. doi: 10.1248/bpb.b24-00862.
9. Coccolini F, Brogi E, Ceresoli M, Catena F, Gurrado A, Forfori F, Ghiadoni L, Melai E; IRIS study group; Sartelli M. Epidemiological analysis of intra-abdominal infections in Italy from the Italian register of complicated intra-abdominal infections-the IRIS study: a prospective observational nationwide study. *World J Emerg Surg*. 2025 Mar 17;20(1):22. doi: 10.1186/s13017-025-00590-x.
10. Van Agtmaal JL, Verheul M, Vonken L, Helsen K, Vargas Guerrero MG, Van Hoogstraten SWG, Hurck BJ, Pilla G, Trinh I, De Bruijn GJ, Calum HP, De Boer MGJ, Pijls BG, Arts JJC. Antimicrobial resistance in orthopedics: microbial insights, clinical impact, and the necessity of a multidisciplinary approach-a review. *Acta Orthop*. 2025 Jul 23;96:555-568. doi: 10.2340/17453674.2025.43477.

11. Geremia, N.; Marino, A.; De Vito, A.; Giovagnorio, F.; Stracquadanio, S.; Colpani, A.; Di Bella, S.; Madeddu, G.; Parisi, S.G.; Stefani, S.; et al. Rare or Unusual Non-Fermenting Gram-Negative Bacteria: Therapeutic Approach and Antibiotic Treatment Options. *Antibiotics* 2025, 14, 306. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14030306>
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
13. SHC Surgical Antimicrobial Prophylaxis Guidelines. Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program Revision date 1/23/2025. <https://share.google/QohkN1N-h4Q60ky8EO>
14. Surgical Antimicrobial Prophylaxis Clinical Guideline v3.0. Endorsed by South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance (SAAGAR), Last reviewed and amended December 2021. <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/resources/policies/surgical+antimicrobial+prophylaxis+prescribing+guideline>.
15. Calderwood MS, Anderson DJ, Bratzler DW, Dellinger EP, Garcia-Houchins S, Maragakis LL, Nyquist AC, Perkins KM, Preas MA, Saiman L, Schaffzin JK, Schweizer M, Yokoe DS, Kaye KS. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2023 May;44(5):695-720. doi: 10.1017/ice.2023.67.
16. Sefah IA, Chetty S, Yamoah P, Bangalee V. The impact of antimicrobial stewardship interventions on surgical antibiotic prophylaxis guidelines compliance in a teaching hospital in Ghana. *PLoS One*. 2025 Aug 4;20(8):e0329541. doi: 10.1371/journal.pone.0329541.
17. Wachtel N, Meyer E, Volkmer E, Knie N, Lukas B, Giunta R, Demmer W. Efficacy of perioperative antibiotic prophylaxis in elective soft-tissue-only wrist arthroscopy. *Bone Jt Open*. 2023 Apr 1;4(4):219-225. doi: 10.1302/2633-1462.44.BJO-2023-0019.
18. Gavi F, Ragonese M, Fettucciari D, Sighinolfi MC, Turri F, Panio E, Moretto S, Balocchi G, Sanesi DM, Marino F, Francocci A, Russo P, Foschi N, Pinto F, Sacco E, Rocco B. Antibiotic prophylaxis in stone surgery: a systematic review of the literature. *World J Urol*. 2025 Mar 3;43(1):144. doi: 10.1007/s00345-025-05528-1.
19. Dahms K, Ansems K, Dormann J, Steinfeld E, Janka H, Metzendorf MI, Breuer T, Benstoem C. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in polytrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2025 Feb 13;51(1):105. doi: 10.1007/s00068-025-02789-8.
20. Bazsefidpay N, Ulmner M, Friman E, Lund B. Does antibiotic prophylaxis have an effect on postoperative infection in temporomandibular joint surgery? - A systematic review. *J Cranio-maxillofac Surg*. 2025 Jul;53(7):938-945. doi: 10.1016/j.jcms.2025.03.002.
21. K Aljindan F, Alhumaid F, Halawani IR, Al-Mubarak SK, Altamimi JO, Al-Lababidi N. Perioperative Antimicrobial Prophylaxis: Knowledge, Beliefs, and Practices Among Plastic Surgeons in Upper Limb Surgeries. *Cureus*. 2025 May 8;17(5):e83732. doi: 10.7759/cureus.83732.
22. Yang Z, Wang Y, Wang Z, Li J, Du P, Meng H, Zhao K, Zhang J, Li M, Jin Z, Peng Z, Ye D, Ding K, Lv H, Wang J, Xing X, Song Z, Chen W, Zhu Y, Zhang Y. Duration of surgical antibiotic prophylaxis and surgical site infection in orthopaedic surgery: a prospective cohort study. *Int J Surg*. 2025 Jan 1;111(1):492-501. doi: 10.1097/JS9.0000000000001881.
23. Cahill EM, Patel HV, Koch GE, Sterling J. Antibiotic Prophylaxis After Urethroplasty: A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2025 Jun 2;14(11):3915. doi: 10.3390/jcm14113915.
24. Righi E, Muters NT, Guirao X, Del Toro MD, Eckmann C, Friedrich AW, Giannella M, Kluytmans J, Presterl E, Christaki E, Cross ELA, Visentin A, Sganga G, Tsioutis C, Tacconelli E. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Apr;29(4):463-479. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.012.

25. Sartelli M, Labricciosa FM, Coccolini F, Coimbra R, Abu-Zidan FM, Ansaloni L et al. It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: a worldwide cross-sectional survey. *World J Emerg Surg.* 2022 Mar 17;17(1):17. doi: 10.1186/s13017-022-00420-4.
26. Steeman S, Nofal MR, Heyredin I, Asmamaw H, Tesfaye A, Zhuang A, Gebeyehu N, Merrell SB, Weiser TG, Mammo TN. Qualitative drivers of postoperative prophylactic antibiotics use and resistance in Ethiopia. *BMC Health Serv Res.* 2024 Oct 22;24(1):1267. doi: 10.1186/s12913-024-11650-4.
27. Gans I, Jain A, Sirisreetreerux N, Haut ER, Hasenboehler EA. Current practice of antibiotic prophylaxis for surgical fixation of closed long bone fractures: a survey of 297 members of the Orthopaedic Trauma Association. *Patient Saf Surg.* 2017 Jan 16;11:2. doi: 10.1186/s13037-016-0118-5.
28. Amusan RO, Oduyebo OO, Mofikoya BO. Role of Prospective Audit in Antimicrobial Stewardship at the Surgery Department of a Tertiary Hospital in Lagos. *Niger J Clin Pract.* 2025 Jan 1;28(1):33-39. doi: 10.4103/njcp.njcp_106_24.
29. Zhang X, Zhou L, Peng P, Zhang W, Liang C. Role of Antimicrobial Stewardship in Modulating Antibiotic Use and Mitigating Bacterial Resistance in a Tertiary Care Setting During COVID-19. *Infect Drug Resist.* 2025 Mar 29;18:1647-1656. doi: 10.2147/IDR.S500379.
30. Goncalves S, Mohammedi N, Antonini F, Bleibtreu A, Bouras M, Depret F, Fillatre P, Garnier M, Gauzit R, Mokart D, Mondain V, Muller L, Pastene B, Puges M, Amabile P, Bastide C, Berdah SV, D'Journo XB, Flecher X, Roche PH, Birgand G, Eldin C, Leone M. Compliance with antimicrobial stewardship guidelines in surgery: an observational, multidisciplinary, cohort study. *World J Emerg Surg.* 2025 Jul 19;20(1):63. doi: 10.1186/s13017-025-00636-0.
31. Khaitovych MV. Efflux pumps as a pharmacological target to combat antibiotic resistance. *Medical Science of Ukraine (MSU).* 2023; 19(3):115-124. DOI: 10.32345/2664-4738.3.2023.15.
32. Murray K, Shimabukuro J, Khalfay N, Chiang JN, Lenore Ackerman A. Antibiotic Overprescription for "Urinary Tract Infections" Is Associated With Poor Diagnostic Stewardship and Low Adherence to Guidelines. *Neurourol Urodyn.* 2025 Feb;44(2):382-389. doi: 10.1002/nau.25598.
33. Kosharek A, Neuner E, Welch E, January S, Bewley A, Hsueh K, Sayood S. Handshake antimicrobial stewardship for adult surgical patients. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2025 Feb 12;5(1):e46. doi: 10.1017/ash.2024.498.

CURRENT PROBLEMS OF PERIOPERATIVE PROPHYLAXIS AND ANTIMICROBIAL THERAPY IN SURGERY (literature review)

Khaitovych M.V., Vityuk O.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Background. Surgical interventions are accompanied by the risk of developing surgical site infections (SSIs), which significantly increase morbidity, mortality, and healthcare costs. Perioperative prophylaxis and antimicrobial therapy are key components of the prevention and treatment of infectious complications, but their inappropriate use contributes to the formation of antimicrobial resistance (AMR) - one of the global threats of our time. Optimization of the use of antimicrobial drugs in surgery requires the integration of the principles of antimicrobial stewardship programs (ASP) and interdisciplinary cooperation.

Aim: to assess current problems of perioperative prophylaxis and antimicrobial therapy in surgery with an emphasis on compliance with recommendations, the impact on the development of ABR and the prospects for the implementation of ASP.

Materials and methods. Analysis of data presented in PubMed, using the keywords "perioperative prophylaxis", "antimicrobial therapy", "surgery". The search strategy was developed in accordance with PRISMA 2020 guidelines to ensure a comprehensive and transparent approach.

Results. It was found that compliance with international recommendations for perioperative prophylaxis (antibiotic administration 30–60 min before the incision, duration of prophylaxis ≤ 24 h) is associated with a decrease in the frequency of SSIs. Prolonged or inappropriate antibiotic use increases the risk of ADR, *Clostridioides difficile* infections, toxic complications, and hospital-acquired superinfections. Significant variability in the practice of prescribing perioperative prophylaxis among surgeons, insufficient awareness of international guidelines, and low level of interaction with ASP teams were found. At the same time, the implementation of ASP, regular microbiological monitoring, the use of biomarkers (in particular, procalcitonin), educational interventions, and a multidisciplinary approach have proven effective in reducing unjustified antibiotic prescription and improving treatment outcomes.

Conclusion. Perioperative prophylaxis and antimicrobial therapy remain fundamental components of the prevention and treatment of infectious complications in surgery. Non-compliance with recommendations significantly increases the risk of SSIs and forms antimicrobial resistance. To reduce this burden, the implementation of ASP, standardization of perioperative prophylaxis protocols, and increased awareness among surgeons are necessary. The use of new technologies, including artificial intelligence, for predicting AMR and personalizing antimicrobial therapy is promising.

Key words: surgery, perioperative prophylaxis, antimicrobial therapy.

ВПЛИВ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗУ, МЕТІОНІНСИНТАЗУ, БЕТАЇН-ГОМОЦИСТЕЇН S-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗУ ТА ЦИСТАТІОНІН БЕТА-СИНТАЗУ НА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

(огляд літератури)

Строкіна І.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3873-1111>
Моторна Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7038-755X>

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

irene-strokina@ukr.net

Ціль: проаналізувати вплив одонуклеотидних поліморфізмів генів, що кодують метилентетрагідрофолат редуктазу, метіонінсинтазу, бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу та цистатіонін бета-синтазу на рівень гомоцистеїну та ризик виникнення інсульту за допомогою аналітичного огляду англomовної літератури за період 1993 -2025.

Матеріали та методи. Огляд літератури проводили відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 для систематичних оглядів. Інформаційні джерела та стратегія пошуку: пошук джерел англomовної літератури за період 01.01.1993 – 22.07.2025 за ключовими словами methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, methionine synthase, MS, betaine-homocysteine S-methyltransferase, BHMT, cystathionine beta synthase, CBS, SNP, homocysteine, stroke, rs1801133, rs1801131, rs1805087, rs3733890, rs5742905, rs2851391, rs234713, rs 11701048, rs 9982015, rs 234709, rs6586282 та 844ins68 за допомогою медичної наукової баз Pubmed.

Результати. SNP rs1801133 гену, що кодує MTHFR, спричинює підвищений рівень гомоцистеїну та асоційованим з серцево-судинними захворюваннями. Аallel 677T SNP rs1801133 є фактором ризику ішемічного інсульту, ішемічної хвороби серця та гіпергомоцистенемії, при цьому рівень гомоцистеїну у гомозигот 677TT був значно вищий за такий у носіїв генотипів 677CT та 677CC, у тому числі у здорових людей. Мінорні монозиготи 677TT мали значно вищий ризик ішемічного інсульту та ішемічної хвороби серця порівняно з носіями генотипу 677CC. Зв'язок між SNPs rs1801131 MTHFR, SNP rs1805087 кодує MS, рівнем гомоцистеїну та ризиком інсульту, є більш дискусійним. SNP rs3733890 гену, що кодує BHMT асоційований з гіпергомоцистенемією. Серед SNPs гену, що кодує CBS, є такі, що збільшують або зменшують рівень гомоцистеїну, деякі дослідження заперечують такий вплив.

Висновок. Відповідно до літературних джерел, можна вважати доведеним роль SNP rs1801133 гену, що кодує MTHFR у виникненні гіпергомоцистенемії, існує кореляція з ризиком виникнення інсульту та деяких інших захворювань серцево-судинної системи. У англomовній науковій літературі відсутні дані впливу SNPs генів, що кодують MTHFR, MS, BHMT та CBS на рівень гомоцистеїну та ризик виникнення інсульту по українській популяції.

Ключові слова (MeSH): ішемічний інсульт; гомоцистеїн; одонуклеотидний поліморфізм; метилентетрагідрофолатредуктаза; метіонінсинтаза; бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансфераза; цистатіонін бета-синтаза; фактори ризику.

Актуальність. Ішемічний церебральний інсульт є мультифакторним полігенним захворюванням [1, 2]. Численні дослідження присвячені ролі різноманітних поодиноких нуклеотидних поліморфізмів (SNPs) у виникненні ішемічного церебрального інсульту [3-8], серед яких SNPs генів запалення [9-11] та генів, що впливають на рівень гомоцистеїну [1, 12-15].

Загальновідомо, що гомоцистеїн – непотейнова амінокислота, що утворюється з метіоніну та є гомологом амінокислоти цистеїну. Рівень гомоцистеїну є значним прогностичним критерієм виникнення кардіоваскулярних захворювань [16]. Високий рівень гомоцистеїну є незалежним фактором ризику атеросклерозу та атеротромбозу [17-19], що, у свою чергу, може призвести до ішемічного церебрального інсульту, зокрема, гіпергомоцистенемія корелювала з інсультом у дослідженнях Masud R. et al. [1]. Гомоцистеїн пошкоджує ендотеліальні клітини судин, спричинює посилену проліферацію клітин гладеньких м'язів судини [17, 19] та оксидативний стрес у судинній системі [13].

У свою чергу, генетичною основою гіпергомоцистенемії вірогідно є SNPs генів ферментів, що приймають участь у реметилування гомоцистеїну до метіоніну та його транссульфурації до цистеїну, серед яких найбільш значущими є метилентетрагідрофолатредуктаза (Methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR), метіонінсинтаза (methionine synthase, MS), бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансфераза (betaine-homocysteine S-methyltransferase, BHMT) та цистатіонін бета-синтаза (cystathionine beta synthase, CBS) [18, 20, 21].

Найбільш досліджений вплив SNP rs1801133 гену, що кодує MTHFR, на рівень гомоцистеїну [18, 22-29], підтверджена його кореляція з ризиком виникнення інсульту [1, 12, 14], проте кількість робіт недостатня. Вплив SNP rs1801131 MTHFR та SNPs генів, що кодують MS, BHMT, CBS на рівень гомоцистеїну та ризик інсульту вивчені менш, дані недостатні або суперечливі [1, 12, 14, 18, 26, 28-33]. Дослідження SNPs, що впливають

на рівень гомоцистеїну та є факторами ризику інсульту, має практичне значення та дозволить встановити генетичні ризики зазначених станів.

Ціль: проаналізувати вплив одонуклеотидних поліморфізмів генів, що кодують метилентетрагідрофолат редуктазу, метіонінсинтазу, бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу та цистатіонін бета-синтазу на рівень гомоцистеїну та ризик виникнення інсульту за допомогою аналітичного огляду англomовної літератури за період 1993 -2025.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд літератури проводили відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 [34] для систематичних оглядів. Інформаційні джерела та стратегія пошуку: пошук джерел англomовної літератури за період 01.01.1993 – 22.07.2025 за ключовими словами methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, methionine synthase, MS, betaine-homocysteine S-methyltransferase, BHMT, cystathionine beta synthase, CBS, SNP, homocysteine, stroke, rs1801133, rs1801131, rs1805087, rs3733890, rs5742905, rs2851391, rs234713, rs 11701048, rs 9982015, rs 234709, rs6586282 та 844ins68 за допомогою медичної наукової баз Pubmed, як такої, що містить джерела з науково-обґрунтованими результатами експериментальних та клінічних досліджень. Також використовували бази NCBI (National Center for Biotechnology Information) та GWAS (Genome-Wide Association Studies) Catalog для верифікації деяких SNPs. До роботи включалися первинні оригінальні дослідження, огляди літератури, метаналізи, виключалися джерела, де були протиріччя між результатами та висновками.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до класифікації TOAST (Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), церебральний ішемічний інсульт має 5 основних патогенетичних підтипів [35] та різноманітну етіологію [36], тому пошук його генетичних причин має бути зосередженим не

тільки на випадках інсульту, що виник, а й на більш широкому спектрі патологій серцево-судинної системи, які у подальшому можуть призвести до інсульту та є факторами ризику.

Концентрація гомоцистеїну регулюється двома основними шляхами – реметилування назад до метіоніну та транссульфурація до цистеїну [17]. У реметилуванні до метіоніну та транссульфурації гомоцистеїну до цистеїну приймають участь декілька ферментів метіонінового та фолатного циклів [18, 37, 21], проте у виникненні гіпергомоцистенемії найбільш істотними вважаються SNPs генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (Methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR), цистатіонін бета-синтазу (cystathionine beta synthase CBS), метіонінсинтазу (methionine synthase MS) [18, 20] та бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансфераза (betaine-homocysteine S-methyltransferase BHMT) [21].

MTHFR – фермент фолатного циклу, що грає критичну роль у метаболізмі фолату та гомоцистеїну, здійснює перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату до 5-метилтетрагідрофолату. Даний процес є суттєвим для перетворення гомоцистеїну на метіонін. Генетичні варіації гену, що кодує MTHFR можуть призвести до зниженої ферментної активності та підвищеного рівню гомоцистеїну [1].

Найбільш досліджені два SNPs гену, що кодує MTHFR - rs1801133 (з заміною С на Т у позиції 677), та rs1801131 (з заміною А на С у позиції 1298) [18]. Для rs1801133 існують алелі 677С, якій є нормальним алелем («дикий тип») та 677Т, мінорний або мутантний алель. Зазначене дає можливі генотипи 677СС, 677СТ або 677ТТ. Для rs1801131 відповідно алелі 1298А («дикого типу») та 1298С (мутантна) та генотипи 1298АА, 1298АС та 1298СС.

Для SNP rs1801133 заміна цитозину на тимін у позиції 677 у екзоні 4 призводить до заміщення аланіну на валін у положенні 222 в каталітичному домені MTHFR [38, 39]. Алель 677Т кодує термолабільний фермент зі зниженою активністю та зниженою спорідненістю до його кофактору FAD (flavine-adenine-dynucleotide) [13, 15], тому

припускають, що гомозиготи 677ТТ мають підвищений рівень гомоцистеїну, тому що він не може бути метильованим до метіоніну [39].

Для SNP rs1801131 заміна аденіну на цитозин у позиції 1298 призводить до заміщення глютамінової кислоти на аланін у положенні 429 амінокислотної послідовності ферменту MTHFR [15]. Yamada K. et al. [15] зазначає, що біохімічні властивості білка Glu429Ala не відрізняються від білка «дикого» типу.

Алель 677Т SNP rs1801133 є фактором ризику ішемічного інсульту [1, 12, 14], ішемічної хвороби серця [28], та гіпергомоцистенемії [1, 18, 22 -25, 28], при цьому рівень гомоцистеїну у гомозигот 677ТТ був значно вищий за такий у носіїв генотипів 677СТ та 677СС [25, 27, 29], у тому числі у пацієнтів, що страждали на гіпертензію [22], розшарування аорти [23], тромбози [18] та ожиріння [24], мінорні монозиготи 677ТТ мали значно вищий ризик ішемічного інсульту [14] та ішемічної хвороби серця [28] порівняно з носіями генотипу 677СС. Raghubeer S. та Matsha T.E. [38] вважають зазначений поліморфізм асоційованим з серцево-судинними захворюваннями [38]. Навіть у здорових людей генотип 677ТТ призводить до збільшення гомоцистеїну [29, 33].

В той же час існують протилежні дані щодо ролі поліморфізму rs1801133 MTHFR у підвищенні гомоцистеїну. Так, Bahadır A. et al. [40] констатує відсутність різниці у носіїв генотипів 677СС, 677СТ, 677ТТ за рівнем гомоцистеїну у хворих на діабет [40].

Зв'язок між іншим поліморфізмом гену, що кодує MTHFR, rs1801131, та рівнем гомоцистеїну та захворюваннями, що пов'язані з високим рівнем гомоцистеїну, є більш дискусійним. У дослідженнях Paradkar M.U. et al. [18] алель 1298С SNP rs1801131 не був значно асоційований з підвищенням гомоцистеїну у пацієнтів з тромбозами [18], Masud R et al. [1] не знайшли асоціації між SNP rs1801131 та інсультом [1]. В той же час існує протилежна точка зору – алель 1298С є фактором ризику ішемічного інсульту [12, 14] та ішемічної хвороби серця [28], при цьому ризик розвитку ішемічного інсульту та ішемічної хвороби

серця у мінорних гомозигот 1298CC був значно вищий порівняно з гомозиготами 1298AA [14, 28]. Нарешті, Weiberg I. et al. [25] повідомляє про знижену активність MTHFR у носіїв SNP 1298C у локусі rs1801131, проте це зниження було меншого ступеню порівняно з носіями SNP 677T у локусі rs1801133 [25]. Зазначений поліморфізм був асоційований з гіперцистенемією [28, 30], яка корелювала з ішемічною хворобою серця [28].

Оскільки біохімічні властивості мутантного білка, що синтезується внаслідок заміни цитозину на тимін у позиції 1298 rs1801131 не відрізняються від білка «дикого» типу [15], теоретично різниці у активності ферменту не повинно бути. Зазначено пояснює відсутність асоціації між зазначеним SNP та рівнем гомоцистеїну та ризиком інсульту. У той же час, Liang S. et al. [30] повідомляє про знижену активність мутантного білка [30].

MS грає значну роль у метаболізмі гомоцистеїну як ключовий фермент реметилювання [18]. Ген, що кодує MS має декілька поліморфізмів, з яких SNP rs1805087 (з заміною A на G у позиції 2756 є найбільш розповсюдженим. Зазначена заміна аденіну на гуанін у гені призводить до заміщення аспарагінової кислоти гліцином у молекулі ферменту [18].

Для rs1805087 існують алелі 2756A (нормальний алель «дикого типу») та 2756G (мутантний), що дає можливі генотипи 2756AA, 2756AG або 2756GG.

Дані про вплив зазначеного поліморфізму на рівень гомоцистеїну є суперечливими: Paradkar M.U. et al. [18] не знайшли зв'язку між SNP MS rs1805087 та підвищеним рівнем гомоцистеїну у пацієнтів з тромбозами, водночас, Mialovytska O. та Nebor Y. [14] повідомляють про статистично значущий високий рівень гомоцистеїну у носіїв мутантного монозиготного генотипу 2756GG порівняно з носіями генотипу 2756AA [14]. Masud R. та Baqai H.Z. [28] теж вказують на зв'язок генотипу та гомоцистеїну, який був низьким у монозигот «дикого» типу та збільшений у мутантних гомозигот та асоційований з ішемічною хворобою серця [28].

Встановлено подвійний генетичний ризик збільшення гомоцистеїну у здорових людей, які є одночасно носіями генотипів 2756GG або 2756AG у гені, що кодує MS та 677TT гену, що кодує MTHFR [33], тобто гомозиготи по мінорному (мутантному) алелю SNP rs1801133 гену MTHFR з одночасною гомозиготністю по мінорному алелю SNP rs1805087 гену MS або гетерозиготи SNP rs1805087 гену MS.

Суперечливою є також точка зору про роль SNP rs1805087 (A2756G) гену, що кодує MS, у виникненні інсульту. Зазначений SNP не був асоційований з інсультом [1], водночас Mialovytska O. та Nebor Y. [14] повідомляють про збільшений ризик інсульту у носіїв гомозиготного генотипу по мінорному алелю – 2756GG порівняно з носіями генотипу 2756AA., є дані про збільшений ризик ішемічної хвороби серця у носіїв мутантного монозиготного генотипу та у гетерозигот. [28].

У реметилюванні гомоцистеїну до метіоніну також приймає участь BHMT. Відомі SNPs гену, що кодує BHMT [21, 41], серед яких у контексті дослідження заслуговує на увагу SNP rs3733890, де у позиції 742 гуанін замінений на аденін (742G>A) [41], що призводить до заміни аргініну глютаміном у кодоні 239 [41]. Зазначений поліморфізм може сприяти легеневому тромбоемболізму [21] та асоційований з гіпергомоцистенемією [26, 30]. Clifford A.J. et al. [31] зазначає про існування залежності рівню гомоцистеїну від генотипу у здорових людей, при цьому гомоцистеїн був найнижчий у носіїв «дикого» гомозиготного генотипу та найвищий у носіїв мутантного гомозиготного генотипу. У гетерозигот рівень гомоцистеїну сягав значень менш за такий у мутантних гомозигот та більш за гомозигот «дикого» типу [31].

Ми не знайшли даних про зв'язок SNP rs3733890 гену, що кодує BHMT та інсульту та інших серцево-судинних захворювань за останні 10 років.

CBS – це цитозольний гомотетрамер. Як важливий фермент, що впливає на рівень гомоцистеїну, CBS відіграє вирішальну роль у шляху транссульфурації, що дозволяє перетворювати гомоцистеїн на цистатіонін.

[32]. Ген, що кодує CBS, має численні одонуклеотидні поліморфізми, проте найбільш дослідженими є rs5742905, rs2851391, rs234713, rs 11701048, rs 9982015, rs 234709, rs6586282 та 844ins68.

У SNP rs5742905 у позиції 833 тимін замінений на цитозин (T833C), що призводить до заміни амінокислоти треоніну на амінокислоту ізолейцин у положенні 278 у ферменті. [32]. Т алель є нормального («дикого») типу, С алель є мутантним. У дослідженні Ding R et al. [32] на базі мета-аналізу була показана кореляція між С алелем зазначеного SNP та інсультом та підвищеним рівнем гомоцистеїну [32]. Зазначеному протирічать дослідження Paradkar M.U. et al. [18], де CBS T833C поліморфізм не був значно асоційованим зі збільшенням гомоцистеїну [18].

SNP rs2851391 та rs234713 були пов'язані з підвищеним рівнем гомоцистеїну, скоригованим на рівень фолієвої кислоти [30].

Згідно дослідженням Hsu F.C. et al. [42], у хворих на повторний гострий ішемічний інсульт, рівень гомоцистеїну після навантаження метіоніном залежав від генотипу. Для SNP rs2851391 (G/A), де G – «дикий» алель, А – мутантний рецесивний, гомоцистеїн після навантаження метіоніном був найменший у гомозигот дикого типу G/G, більш у гетерозигот A/G та найбільший у мутантних гомозигот A/A [42], що свідчить про знижену активність ферменту у носіїв мутантного алелю та нормальну активність у носіїв «дикого» типу. Для SNPs rs 11701048 (G/A), rs 9982015 (A/G), rs 234709 (G/A) та rs6586282 (G/A) спостерігалось протилежне – рівень гомоцистеїну після навантаження метіоніном був найбільший у гомозигот «дикого» типу та найменший у мутантних гомозигот, у гетерозигот гомоцистеїн був більш за такої у мутантних гетерозигот, але набував менше значення порівняно з гомозиготами «дикого» типу [42]. Зазначене дозволяє припустити збільшену експресію білка ферменту внаслідок мутації у SNPs rs 11701048 (G/A), rs9982015 (A/G), rs234709 (G/A) та rs6586282 (G/A). У дослідженні Kruger W.D. et al. [43] мутантний рецесивний алель SNP

rs234709 був пов'язаний зі зменшеним ризиком ішемічної хвороби серця та підвищеною чутливістю до знищуючого впливу фолієвої кислоти на рівень гомоцистеїну [43], що корелює з даними Hsu F.C. et al. [42]. Стосовно SNP rs6586282 існує протилежна точка зору. Так, у дослідженнях Chmurzynska A. et al. [44] зазначений поліморфізм не впливав на рівень гомоцистеїну. Є також дані про інший SNP CBS 844ins68, якій теж пов'язується зі зниженням рівню гомоцистеїну [33, 29]. Алель CBS 844ins68 містить вставку 68 пар основ в екзоні 8 [45]. Tsai M.Y. et al. [46] показали, що вставка 68 пар основ генерує альтернативний сайт сплайсингу, який дозволяє елімінувати всю вставлену область, тим самим забезпечуючи формування нормального транскрипту мРНК та повністю функціонального ферменту CBS [46]. Генотипи по CBS 844ins68 ідентифікуються як 68AA (ancestral гомозиготи), тобто «дикі» гомозиготи, 68AI (ancestral/insertion гетерозиготи) та 68II (insertion гомозиготи), тобто мутантні гомозиготи [29]. Концентрація гомоцистеїну у здорових носіїв мутантного алеля 68I була значно нижче порівняно зі здоровими індивідуумами які не мали мутантного алелю [29].

Більш того, De Stefano V. et al. [47] зазначає, що гомозиготи MTHFR 677TT, які одночасно мають мутантний алель 68I, мали нижчі рівні гомоцистеїну ніж гомозиготи MTHFR 677TT, які не мали зазначеного мутантного алелю, при цьому рівень гомоцистеїну у носіїв MTHFR 677TT та 68I був подібний до рівня, що спостерігався у суб'єктів MTHFR 677 CT або CC [47]. Dekou V. et al. [48] припускає, що мутантний алель CBS 844ins68, має ефект зниження рівня гомоцистеїну у гомозигот MTHFR 677TT [48], тобто є протекторним.

Результати дослідження систематизовані у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Зв'язок між SNPs генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу, метіонінсинтазу, бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу та цистатіонін бета-синтазу та гіпергомоцистеїнемією

SNP rs1801133 гену, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR)				
№ групи	Джерело	Кількість обстежених	Зв'язок з гіпергомоцистеїнемією (+ – є, – – немає)	Діагноз, кількість пацієнтів
1	1	389 (у тому числі контроль 251)	+	Інсульт (122), транзиторна ішемічна атака (16)
2	18	124	+	Тромбози (124)
3	16	1458 (у тому числі контроль 332)	+	Ішемічна хвороба серця (1126)
4	22	907 (у тому числі 379 контроль)	+	Есенціальна гіпертензія Н-type (Hcy > 10 μmol/L), (528)
5	24	Мета-аналіз, 38317 (у тому числі 29695 контроль)	+	Ожиріння (8622)
6	27	365	+	Ішемічна хвороба серця (365)
7	28	504 (у тому числі 250 контроль)	+	Ішемічна хвороба серця (254)
8	29	872	+	Здорові (872)
9	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
10	33	416	+	Здорові (416)
11	40	107	–	Діабет II типу (107)
Кількість обстежених разом для SNP rs1801133 -43845				
SNP rs1801131 гену, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR)				
1	1	389 (у тому числі контроль 251)	–	Інсульт (122), транзиторна ішемічна атака (16)
2	18	124	–	Тромбози (124)
3	28	504 (у тому числі 250 контроль)	+	Ішемічна хвороба серця (254)
4	29	872	–	Здорові (872)
5	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
6	31	257	+ пов'язано зі статтю, тільки у жінок	Здорові жінки (257)
Кількість обстежених разом для SNP rs1801131 – 2532				
SNP rs1805087 гену, що кодує метіонінсинтазу (MS)				
1	1	389 (у тому числі контроль 251)	–	Інсульт (122), транзиторна ішемічна атака (16)

2	18	124	–	Тромбози (124)
3	14	90 (у тому числі контроль 29)	+	Гострий ішемічний інсульт (61), ішемічний інсульт (29)
4	28	504 (у тому числі 250 контроль)	+	Ішемічна хвороба серця (254)
5	29	872	–	Здорові (872)
6	33	416	+	Здорові (416)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs1805087-2395</i>				
SNP rs3733890 гену, що кодує бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу (BHMT)				
1	21	32 (у тому числі контроль 16)	+	Легеневий тромбоемболізм (16)
2	26	507 (у тому числі 286 контроль)	+	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (221)
3	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
4	31	510	+	Здорові (510)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs3733890 – 1435</i>				
SNP rs5742905 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	18	124	–	Тромбози (124)
SNP rs2851391 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
2	42	2206	Після навантаження метіоніном +	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs2851391- 2592</i>				
SNP rs234713 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
SNP rs 11701048 (G/A) гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	42	2206	Після навантаження метіоніном зменшення гомоцистеїну	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)
SNP rs 9982015 (A/G) гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	42	2206	Після навантаження метіоніном зменшення гомоцистеїну	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)
SNP rs 234709(G/A) гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	42	2206	Після навантаження метіоніном зменшення гомоцистеїну	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)

2	42	204 (у тому числі 102 контроль)	Підвищена чутливість до знищуючого впливу фолієвої кислоти на рівень гомоцистеїну, тобто зниження гомоцистеїну	Ішемічна хвороба серця (142)
Кількість обстежених разом для SNP rs 234709 – 2410				
SNP rs6586282 (G/A) гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	42	2206	Після навантаження метіоніном зменшення гомоцистеїну	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)
2	44	122	–	Здорові жінки 60+ (122)
Кількість обстежених разом для SNP rs6586282 – 2328				
SNP 844ins68 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	29	872	Зниження гомоцистеїну, протекторна роль	Здорові (872)
2	33	416	Зниження гомоцистеїну, протекторна роль	Здорові (416)
3	45	614	Зниження у бік норми гомоцистеїну у носіїв одночасно мутантної алелі 677Т гену МТНFR та зазначеного поліморфізму, протекторна роль	Здорові (614)
4	47	785	Зниження у бік норми гомоцистеїну у мутантних гомозигот 677ТТ гену МТНFR, які одночасно є носіями 68I, протекторна роль	Атеросклероз (785)
5	48	1470	зниження рівня гомоцистеїну у гомозигот МТНFR 677ТТ при одночасній присутності мутантного алелю 844ins68, тобто є протекторним.	Здорові (1470)
Кількість обстежених разом для SNP 844ins68 – 4157				

Таблиця 2

Зв'язок між SNPs генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу, метіонінсинтазу та цистатіонін бета-синтазу та інсультом або іншими захворюваннями серцево-судинної системи

Джерело	Зв'язок з гіпергомоцистеїнемією (+ – €, – – немає)	Діагноз, кількість пацієнтів
SNP rs1801133 гену, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR)		
1	+	Інсульт (122)
12	+	Ішемічний інсульт, мета-аналіз, декілька тисяч обстежених
14	+	Гострий ішемічний інсульт (61)
28	+	Ішемічна хвороба серця (254)
SNP rs1801131 гену, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR)		
1	–	Інсульт (122)
12	+	Ішемічний інсульт метааналіз, декілька тисяч обстежених
14	+	Гострий ішемічний інсульт (61)
28	+	Ішемічна хвороба серця (254)
SNP rs1805087 гену, що кодує метіонінсинтазу (MS)		
14	+	Гострий ішемічний інсульт (61)
28	+	Ішемічна хвороба серця (254)
SNP rs5742905 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)		
32	+	Інсульт (2247, мета-аналіз)

ВИСНОВКИ

Відповідно до літературних джерел, можна вважати доведеним роль SNP rs1801133 гену, що кодує MTHFR з заміною цитозину на тимін у позиції 677, що призводить до зменшення активності ферменту MTHFR, у виникненні гіпергомоцистенемії. На нашу думку, існує необхідність таких досліджень, що може мати не тільки теоретичне, а й практичне значення, а саме дозволить встановити групи генетичного ризику гіпергомоцистенемії та ризику виникнення інсульту у українській популяції.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів

Джерела фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Masud R, Khan AUH, Anjum AF, Jawwad G, Azeem Z, Baqai HZ, et al. The Connotation of Variances in the Risk Predictors, Medications, Homocysteine, and Homocysteine Pathway Gene Polymorphisms with CVA/Stroke. *Glob Med Genet.* 2020;7(4):113-120. doi: 10.1055/s-0041-1722884.

2. Munshi A, Kaul S. Genetic basis of stroke: an overview. *Neurol India*. 2010;58(2):185-190. doi:10.4103/0028-3886.63780
3. Cao M, Zhang Y, Chen D, Zhong J, Zhang X, Yang L, et al. Polymorphism in genes encoding two fatty acid binding proteins increases risk of ischemic stroke in a Chinese Han population. *Front Genet*. 2023;14:1056186. doi:10.3389/fgene.2023.1056186.
4. Liu X, Wang Q, Zhu R. Association of GWAS-susceptibility loci with ischemic stroke recurrence in a Han Chinese population. *J Gene Med*. 2021;23(1):e3264. doi: 10.1002/jgm.3264.
5. Wang Q, Zhao J, Chang H, Liu X, Zhu R. Association between lncRNA ANRIL genetic variants with the susceptibility to ischemic stroke: From a case-control study to meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(11):e25113. doi: 10.1097/MD.00000000000025113.
6. Chen L, Zhang G, Li Q, Lin R. Variant Rs556621 on Chromosome 6p21.1 and the Risk of Ischemic Stroke in Chinese Populations: A Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221076479. doi: 10.1177/10760296221076479.
7. Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, McGranaghan P, Veledar E. Stroke Genomics: Current Knowledge, Clinical Applications and Future Possibilities. *Brain Sci*. 2022;12(3):302. doi: 10.3390/brainsci12030302.
8. Deng XD, Ke JL, Chen TY, Gao Q, Zhao ZL, Zhang W, et al. ERCC1 polymorphism and its expression associated with ischemic stroke in Chinese population. *Front Neurol*. 2023;13:998428. doi:10.3389/fneur.2022.998428.
9. Domingues-Montanari S, Fernández-Cadenas I, del Rio-Espinola A, Corbeto N, Krug T, Manso H, et al. Association of a genetic variant in the ALOX5AP with higher risk of ischemic stroke: a case-control, meta-analysis and functional study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(6):528-37. doi: 10.1159/000302738.
10. Chen W, Zhu X, Hu Y, Hong H, Kuang L, Liang N, et al. Association of C-reactive protein gene polymorphisms with the risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2023 Jun;13(6):e2976. doi: 10.1002/brb3.2976.
11. Pavlenko OU, Strokina IG, Drevytska TI, Karvatsky IM, Sokurenko LM, Dosenko VE. Association between risk of ischemic stroke and the rs17216473 single nucleotide polymorphism in the 5-lipoxygenase-activating protein gene locus. *Medicni perspektivi*. 2025; 30(1):12-21. DOI:https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325230
12. Wei LK, Au A, Menon S, Griffiths LR, Kooi CW, Irene L, et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(11):2482-2493. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.048.
13. Zarembaska E, Ślusarczyk K, Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):193. Published 2023 Dec 22. doi:10.3390/ijms25010193
14. Mialovytska O, Nebor Y. ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS. *Georgian Med News*. 2021;(319):87-92.
15. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(26):14853-8. doi: 10.1073/pnas.261469998.
16. Bickel C, Schnabel RB, Zengin E, Lubos E, Rupprecht H, Lackner K, et al. Homocysteine concentration in coronary artery disease: Influence of three common single nucleotide polymorphisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(2):168-175. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.005.
17. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338(15):1042-1050. doi:10.1056/NEJM199804093381507
18. Paradkar MU, Padate B, Shah SAV, Vora H, Ashavaid TF. Association of Genetic Variants with Hyperhomocysteinemia in Indian Patients with Thrombosis. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(4):465-473. doi: 10.1007/s12291-019-00846-9.

19. Habib SS, Al-Khlaiwi T, Almushawah A, Al-somali A, Habib SA. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(18):8598-8608. doi:10.26355/eur-rev_202309_33784
20. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem.* 2019;26(16):2948-2961. doi:10.2174/0929867325666180313105949
21. Zhang WH, Zhao SM, Guo JF, Liu YP, Jiang YQ. BHMT polymorphism and susceptibility to PTE in Chinese patients [published correction appears in *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Jul;27(13):5947. doi: 10.26355/eur-rev_202307_32944.]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(9):4098-4102. doi:10.26355/eur-rev_202305_32317
22. Hu XJ, Su MR, Cao BW, Ou FB, Yin RX, Luo AD. Relationship between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) rs1801133 SNP and serum homocysteine levels of Zhuang hypertensive patients in the central region of Guangxi. *Clin Hypertens.* 2023;29(1):26. doi: 10.1186/s40885-023-00250-9.
23. Zhu J, Chen Y, Cao X, Li Q, Shao L, Teng X, et al. Generation of a Human iPSC (ICS-SUi002-A) with MTHFR SNP (rs1801133, TT) from Thoracic Aortic Dissection Patient. *Stem Cell Res.* 2022;61:102753. doi: 10.1016/j.scr.2022.102753.
24. Fu L, Li YN, Luo D, Deng S, Hu YQ. Plausible relationship between homocysteine and obesity risk via MTHFR gene: a meta-analysis of 38,317 individuals implementing Mendelian randomization. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1201-1212. Published 2019 Jul 23. doi:10.2147/DMSO.S205379
25. Weiberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) association with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 1998;64:169-172. doi: 10.1006/mgme.1998.2714.
26. Saha T, Chatterjee M, Verma D, Ray A, Sinha S, Rajamma U, et al. Genetic variants of the folate metabolic system and mild hyperhomocysteinemia may affect ADHD associated behavioral problems. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84(Pt A):1-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.016.
27. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996;93:7-9. doi: 10.1161/01.cir.93.1.7.
28. Masud R, Baqai HZ. The communal relation of MTHFR, MTR, ACE gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as conceivable risk of coronary artery disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(10):1009-1014. doi: 10.1139/apnm-2017-0030.
29. Yakub M, Moti N, Parveen S, Chaudhry B, Azam I, Iqbal MP. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population. *PLoS One.* 2012;7(3):e33222. doi: 10.1371/journal.pone.0033222.
30. Liang S, Zhou Y, Wang H, Qian Y, Ma D, Tian W, et al. The effect of multiple single nucleotide polymorphisms in the folic acid pathway genes on homocysteine metabolism. *Biomed Res Int.* 2014;2014:560183. doi: 10.1155/2014/560183.
31. Clifford AJ, Chen K, McWade L, Rincon G, Kim SH, Holstege DM, et al. Gender and single nucleotide polymorphisms in MTHFR, BHMT, SPTLC1, CRBP2, CETP, and SCARB1 are significant predictors of plasma homocysteine normalized by RBC folate in healthy adults. *J Nutr.* 2012;142(9):1764-71. doi: 10.3945/jn.112.160333.
32. Ding R, Lin S, Chen D. The association of cystathionine β synthase (CBS) T833C polymorphism and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):26-30. doi:10.1016/j.jns.2011.08.029
33. Chen C, Gan YY. The allele frequencies of three polymorphisms in genes involved in homocysteine metabolism in a group of unrelated healthy Singaporeans. *Dis Markers.* 2010;29(2):111-9. doi: 10.3233/DMA-2010-0741.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for re-

- porting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
35. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
36. Pashkovskiy VM. Differential diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Practical Angiology*. 2011;(2-1). Available from: <https://angiology.com.ua/en/archive/2011/2-1/article-395/diferenciyna-diagnostika-pidtipiv-ishemichno-go-insultu>.
37. Imbard A, Toumazi A, Magréault S, Garcia-Segarra N, Schlemmer D, Kaguelidou F, et al. Efficacy and pharmacokinetics of betaine in CBS and cblC deficiencies: a cross-over randomized controlled trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):417. doi: 10.1186/s13023-022-02567-4.
38. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562.
39. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111–3. doi: 10.1038/ng0595-111.
40. Bahadır A, Eroz R, Türker Y. Does the MTHFR C677T gene polymorphism indicate cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus patients?. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(7):524–530. doi:10.5152/akd.2014.5555
41. Xu Y, Yan C, Hao Z, Zhou J, Fan S, Tai S, et al. Association between BHMT gene rs3733890 polymorphism and cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:5225–33. doi: 10.2147/OTT.S103901.
42. Hsu FC, Sides EG, Mychaleckyj JC, Worrall BB, Elias GA, Liu Y, et al. Transcobalamin 2 variant associated with poststroke homocysteine modifies recurrent stroke risk. *Neurology*. 2011;77(16):1543–50. doi: 10.1212/WNL.0b013e318233b1f9.
43. Kruger WD, Evans AA, Wang L, Malinow MR, Duell PB, Anderson PH, et al. Polymorphisms in the CBS gene associated with decreased risk of coronary artery disease and increased responsiveness to total homocysteine lowering by folic acid. *Mol Genet Metab*. 2000;70(1):53–60. doi: 10.1006/mgme.2000.2993.
44. Chmurzynska A, Malinowska AM, Twardowska-Rajewska J, Gawecki J. Rs6586282 of the CBS Gene: Its Lack of Effect on Homocysteine Concentrations, and Interaction Effects on Body Weight in Elderly Women. *Int J Vitam Nutr Res*. 2016;86(3-4):235–241. doi: 10.1024/0300-9831/a000284.
45. Summers CM, Hammons AL, Mitchell LE, Woodside JV, Yarnell JW, Young IS, et al. Influence of the cystathionine beta-synthase 844ins68 and methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphisms on folate and homocysteine concentrations. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(8):1010–3. doi: 10.1038/ejhg.2008.69.
46. Tsai MY, Bignell M, Schwichtenberg K, Hanson NQ. High prevalence of a mutation in the cystathionine beta-synthase gene. *Am J Hum Genet*. 1996;59:1262–1267.
47. De Stefano V, Dekou V, Nicaud V, Chasse JF, London J, Stansbie D, et al. Linkage disequilibrium at the cystathionine beta synthase (CBS) locus and the association between genetic variation at the CBS locus and plasma levels of homocysteine. The Ears II Group. European Atherosclerosis Research Study. *Ann Hum Genet*. 1998;62(Pt 6):481–90. doi: 10.1046/j.1469-1809.1998.6260481.x. PMID: 10363126.
48. Dekou V, Gudnason V, Hawe E, Miller GJ, Stansbie D, Humphries SE. Gene-environment and gene-gene interaction in the determination of plasma homocysteine levels in healthy middle-aged men. *Thromb Haemost*. 2001;85(1):67–74.

THE EFFECT OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN THE GENES ENCODING METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE, METHIONINE SYNTHASE, BETAINE-HOMOCYSTEINE S-METHYLTRANSFERASE, AND CYSTATHIONINE BETA-SYNTHASE ON HOMOCYSTEINE LEVELS AND THE RISK OF ISCHEMIC STROKE
(literature review)

Strokina I.G., Motorna N.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

irene-strokina@ukr.net

Aim: to analyze the impact of single nucleotide polymorphisms in the genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, betaine-homocysteine S-methyltransferase, and cystathionine beta-synthase on homocysteine levels and stroke risk using a systematic review of the English-language literature from 1993 to 2025.

Materials and methods. The literature review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines for systematic reviews. Information sources and search strategy: search for sources of English-language literature for the period 01.01.1993 - 22.07.2025 using the keywords methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, methionine synthase, MS, betaine-homocysteine S-methyltransferase, BHMT, cystathionine beta synthase, CBS, SNP, homocysteine, stroke, rs1801133, rs1801131, rs1805087, rs3733890, rs5742905, rs2851391, rs234713, rs 11701048, rs 9982015, rs 234709, rs6586282 and 844ins68 using the medical scientific database Pubmed.

Results. The SNP rs1801133 of the MTHFR gene causes elevated homocysteine levels and is associated with cardiovascular disease. The 677T allele of the SNP rs1801133 is a risk factor for ischemic stroke, coronary heart disease, and hyperhomocysteinemia, with homocysteine levels in 677TT homozygotes significantly higher than those in 677CT and 677CC genotypes, including healthy individuals. Minor monozygotes of 677TT had a significantly higher risk of ischemic stroke and coronary heart disease compared with 677CC genotype carriers. The association between the SNPs rs1801131 MTHFR, SNP rs1805087 encoding MS, homocysteine levels, and stroke risk is more controversial. SNP rs3733890 of the gene encoding BHMT is associated with hyperhomocysteinemia. Among the SNPs of the gene encoding CBS, there are those that increase or decrease the level of homocysteine, some studies deny such an effect.

Conclusion. According to the literature, the role of SNP rs1801133 of the gene encoding MTHFR in the occurrence of hyperhomocysteinemia can be considered proven, there is a correlation with the risk of stroke and some other diseases of the cardiovascular system. In the English-language scientific literature there is no data on the influence of SNPs of the genes encoding MTHFR, MS, BHMT and CBS on the level of homocysteine and the risk of stroke in the Ukrainian population.

Key words(MeSH): Stroke, Ischemic; Homocysteine; Polymorphism, Single Nucleotide; Methylenetetrahydrofolate Reductase; Methionine Synthase; Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase; Cystathionine beta-Synthase; Risk Factors.