

# Сучасні медичні технології



Том 16, № 3(62), липень – вересень 2024 р.

<https://medtech.mphu.edu.ua>

Науково-практичний журнал  
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
ISSN (print): 2072-9367

Заснований у 2008 році. Виходить один раз на 3 місяці.  
Ідентифікатор медіа R30-01093, згідно з рішенням Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 27.07.2023 № 598

Атестований як наукове фахове видання України категорії «А», в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії.

Галузь знань – охорона здоров'я (22);  
спеціальності: медицина – 222; технології медичної діагностики та лікування – 224; педіатрія – 228; стоматологія – 221;  
фармація, промислова фармація – 226; терапія та реабілітація – 227 (наказ МОН України від 25.10.2023 № 1309)

Журнал включений до міжнародних наукометричних баз даних: Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals), CrossRef, Index Copernicus.

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського для вільного доступу в режимі online

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.

Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ,  
протокол від 24.09.2024 № 2

## Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко  
Технічний редактор Ю. В. Полупан  
Літературний редактор С. А. Козиряцька

## Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,  
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035.



[editorial@zsmu.edu.ua](mailto:editorial@zsmu.edu.ua)



(38061) 233 02 34



<https://medtech.mphu.edu.ua>

**Головний редактор** – О. С. Никоненко (Запоріжжя)

**Заступник головного редактора** – О. В. Ганчева (Запоріжжя)

**Відповідальний секретар** – М. А. Кубрак (Запоріжжя)

## Редакційна колегія

А. В. Абрамов (Запоріжжя)  
О. Є. Алипова (Запоріжжя)  
Я. С. Березницький (Дніпро)  
Л. С. Білянський (Київ)  
В. В. Бойко (Харків)  
С. Д. Варжапетян (Запоріжжя)  
Л. Л. Воронцова (Запоріжжя)  
М. Л. Головаха (Запоріжжя)  
С. В. Горбачова (Запоріжжя)  
І. І. Гук (Відень, Австрія)  
Е. Ю. Дорошенко (Запоріжжя)  
С. М. Завгородній (Запоріжжя)  
Н. Г. Завгородня (Запоріжжя)  
Марек Зентек (Вроцлав)  
А. Г. Каплаушенко (Запоріжжя)  
О. О. Ковальов (Запоріжжя)  
І. І. Кополовець (Кошице, Словаччина)  
Л. І. Кучеренко (Запоріжжя)  
А. С. Лаврик (Київ)  
В. В. Лазоришинець (Київ)  
Г. О. Леженко (Запоріжжя)  
О. Є. Лоскутов (Дніпро)  
Н. С. Луценко (Запоріжжя)  
Жауме Масія (Барселона, Іспанія)  
Альмантас Малецкас (Каунас, Литва)  
М. М. Милиця (Запоріжжя)  
Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)  
О. М. Міщенко (Запоріжжя)  
С. М. Недельська (Запоріжжя)  
Л. С. Овчаренко (Запоріжжя)  
В. М. Одинцова (Запоріжжя)  
О. Б. Оспанов (Астана, Казахстан)  
К. Є. Румянцев (Ужгород)  
Д. Ю. Рязанов (Запоріжжя)  
Іштван Такач (Мішкольц, Угорщина)  
С. І. Тertiшний (Запоріжжя)  
С. М. Фуркало (Київ)  
С. Д. Шаповал (Запоріжжя)  
В. Г. Ярешко (Запоріжжя)

В умовах війни надруковано в Центрі видавничого забезпечення ЗДМФУ (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035) обмеженим накладом. Свідоцтво про внесення до Державного реєстру від 05.03.2024 ДК № 8082.  
Формат 60x841/8. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 6. Наклад 100 прим. Замовлення № 9950

# Modern medical technology

Volume 16, No. 3, July – September 2024

---

Scientific and Practical Journal. ISSN (print): 2072-9367

Modern medical technology (established in 2008) is the official journal of ZSMPHU and is published 4 times a year

The journal main purpose is to disseminate information about the results of scientific research that contains innovative ideas among doctors, researchers, medical professionals and teachers. By supporting and continuously deepening the knowledge and practical skills of specialists in the field of medicine, the journal promotes the quality of the provision of medical care and the preservation of the health of all age groups

Submit papers are peer-reviewed. Modern medical technology uses Double-Blind Peer Review

The journal is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license 

Modern medical technology adheres to open access policy. All articles are placed indefinitely immediately after the issue of the number. Full text access in real time to scientific articles of the journal is presented on the official website <https://medtech.mphu.edu.ua>

**Indexing:** Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals), CrossRef, Index Copernicus (Poland).

Journal's repository storage and presentation in the portal "Scientific Periodicals of Ukraine" by the Vernadsky National Library of Ukraine

**Editorial office:** Maiakovskiy Avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.

**E-mail:** [editorial@zsmu.edu.ua](mailto:editorial@zsmu.edu.ua)

---

## Editor-in-Chief

O. S. Nykonenko  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

## Deputy Editor-in-Chief

O. V. Hancheva  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

## Executive secretary

M. A. Kubrak  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

## Editorial Board

A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. Ye. Alypova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Ya. S. Berezhnyskyi (Dnipro, Ukraine)  
L. S. Bilianskyi (Kyiv, Ukraine)  
V. V. Boiko (Kharkiv, Ukraine)  
E. Yu. Doroshenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S. M. Furkalo (Kyiv, Ukraine)  
M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S. V. Horbachova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. I. Huk (Vienna, Austria)  
A. H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. I. Kopolovets (Kosice, Slovakia)  
O. O. Kovalov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
L. I. Kucherenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
A. S. Lavryk (Kyiv, Ukraine)  
V. V. Lazoryshynets (Kyiv, Ukraine)  
H. O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. Ye. Loskutov (Dnipro, Ukraine)  
N. S. Lutsenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Almantas Maleckas (Kaunas, Lithuania)  
Jaume Masià (Barcelona, Spain)  
O. M. Mishchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M. M. Mylytsia (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S. M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. M. Odyntsova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. B. Ospanov (Astana, Kazakhstan)  
L. S. Ovcharenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
D. Yu. Riazanov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
K. Ye. Rumiantsev (Uzhhorod, Ukraine)  
S. D. Shapoval (Zaporizhzhia, Ukraine)  
István Takach (Miskolc, Hungary)  
S. I. Tertyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S. D. Varzhapetian (Zaporizhzhia, Ukraine)  
L. L. Vorontsova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. H. Yareshko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
N. H. Zavhorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S. M. Zavhorodnii (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)

**Оригінальні дослідження**

- 165** Використання окопної свічки як альтернативного джерела опалення й світла у військовий час і можливі негативні наслідки  
*Ковальов О. О., Колесник Ю. М., Зуб В. О., Севальнєв А. І., Шаравара Л. П., Андрусишина І. М., Ганчева О. В., Ковальов К. О.*
- 175** Інтраопераційна оксиметрія порожнистих органів при вогнепальних ушкодженнях живота  
*Собко І. В.*
- 183** Вплив оклюзійно-стенотичних уражень артерій голови і шиї на методи та результати хірургічного лікування розривів артеріальних аневризм  
*Комарницький В. П., Орлов М. Ю., Полковніков О. Ю., Скобська О. Є., Єлейник М. В.*
- 190** Зміни функціональних показників органа зору у пацієнтів із віковою дегенерацією макули за умов застосування вітаміну D  
*Комарова Т. М., Вітовська О. П., Комісаренко Ю. І., Шольтц С. К.*
- 197** Порушення менструальної функції в періоді пубертату та ризик формування неалкогольної жирової хвороби печінки  
*Диннік В. О., Диннік О. О., Дружиніна А. Є., Новохатська С. В.*
- 206** Оцінювання антизапальних властивостей поверхні дентальних імплантатів залежно від типу обробки (частина II)  
*Варжапетян С. Д., Шишкін М. А., Строгонова Т. В., Кокарь О. О.*
- 214** Вплив стоматологічного гелю з антагоністом IL-1 $\beta$  на показники нітрозативного стресу й антиоксидантну систему в щурів з експериментальним хронічним генералізованим пародонтитом  
*Дмитрієва О. О., Беленічев І. Ф., Самура І. Б., Сальников В. І., Робота Д. В.*
- 220** Порушення когнітивно-мнестичних функцій центральної нервової системи при генетичній артеріальній гіпертензії та на фоні застосування бета-блокаторів різних поколінь  
*Світлицький А. О., Єгоров А. А., Мельнікова О. В., Грекова Т. А.*

**Огляд літератури**

- 228** Проблеми та досягнення у вивченні метаболічної хвороби кісток у дітей раннього віку (огляд літератури)  
*Боярська Л. М., Овчаренко Л. С., Редько І. І., Герасімчук Т. С., Левчук-Воронцова Т. О.*

**Клінічні випадки**

- 235** Ізольована «on-pump» пластика трикуспідального клапана через правосторонню передньобокову торакотомію за модифікованою стегново-монокавальною канюляцією в пацієнтів із повторним втручанням на серці – безпечна й ефективна оперативна альтернатива  
*Осауленко В. В., Губка В. О., Чмуль К. О., Будагов Р. І.*

## Original research

- 165** The use of a trench candle as an alternative heating and light source in wartime and possible negative consequences  
*Kovalyov O. O., Kolesnyk Yu. M., Zub V. O., Sevalniev A. I., Sharavara L. P., Andrusyshyna I. M., Hancheva O. V., Kovalov K. O.*
- 175** Intraoperative oximetry of hollow organs in case of gunshot injuries of the abdomen  
*Sobko I. V.*
- 183** The influence of occlusive-stenotic lesions of the arteries of the head and neck on the methods and results of surgical treatment of ruptured arterial aneurysms  
*Komarnytskyi V. P., Orlov M. Yu., Polkovnikov O. Yu., Skobska O. Ye., Yelieinyk M. V.*
- 190** Changes of eye's functions among patients with age-related macular degeneration during the use of vitamin D medications  
*Komarova T. M., Vitovska O. P., Komisarenko Yu. I., Sibylle Scholtz K.*
- 197** Disorders of menstrual function during puberty and the risk of nonalcoholic fatty liver disease with comorbid diseases of the gastrointestinal tract  
*Dynnik V. O., Dynnik O. O., Druzhyhina A. Ye., Novokhatska S. V.*
- 206** Evaluation of anti-inflammatory properties on the surface of dental implants depending on the type of processing (Part II)  
*Varzhapetian S. D., Shyshkin M. A., Strohonova T. V., Kokar O. O.*
- 214** The effect of dental gel with IL-1 $\beta$  antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis  
*Dmytriieva O. O., Bielenichev I. F., Samura I. B., Salnykov V. I., Robota D. V.*
- 220** Disorders of the central nervous system cognitive and mnestic functions in genetic arterial hypertension and with the use of beta-blockers of different generations  
*Svitlytskyi A. O., Yehorov A. A., Melnikova O. V., Hrekova T. A.*

## Reviews of literature

- 228** Problems and achievements in the study of metabolic bone disease in young children (literature review)  
*Boiarska L. M., Ovcharenko L. S., Redko I. I., Herasimchuk T. S., Levchuk-Vorontsova T. O.*

## Clinical cases

- 235** Isolated "on-pump" tricuspid valve repair through right-sided anterolateral thoracotomy by modified femoral-monocaval cannulation in patients with repeated heart intervention – a safe and effective surgical alternative  
*Osaulenko V. V., Hubka V. O., Chmul K. O., Budahov R. I.*

# The use of a trench candle as an alternative heating and light source in wartime and possible negative consequences

O. O. Kovalyov<sup>1</sup>, Yu. M. Kolesnyk<sup>1</sup>, V. O. Zub<sup>2</sup>, A. I. Sevalniev<sup>1</sup>, L. P. Sharavara<sup>1</sup>, I. M. Andrusyshyna<sup>3</sup>, O. V. Hancheva<sup>1</sup>, K. O. Kovalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, <sup>2</sup>Chernihiv Polytechnic National University, Ukraine,

<sup>3</sup>State Institution "Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

## Keywords:

trench candle, ultrafine aerosol, carcinogenic risk, military personnel.

## Ключові слова:

окопна свічка, ультрадисперсний аерозоль, ризик, військовослужбовці.

Надійшла до редакції / Received: 19.07.2024

Після доопрацювання / Revised: 22.08.2024

Схвалено до друку / Accepted: 27.08.2024

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

## \*E-mail:

Kovalev.onco@gmail.com

**Aim.** To examine the composition of ultrafine aerosol in the air generated by the trench candle burning and compare combustion products with proven carcinogens according to the International Agency for Research on Cancer (IARC) classification.

**Materials and methods.** The content of ultrafine aerosol emitted from trench candle burning was studied using a NanoScan 3910 portable scanning spectrometer. The number, area, surface volume and mass concentration of particles were measured at 0.5 and 1.5 meters above the floor level before and after the trench candle burning for 10 minutes. The chemical composition was assessed by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES, PerkinElmer Optima 2100 DV, USA). The morphological characteristics of suspended particles were studied by scanning electron microscopy (TESCAN VEGA3, Czech Republic).

**Results.** High concentrations of suspended particulates in the ultrafine particle size range outnumbering the background content by almost 985 times ( $p \leq 0.001$ ) have been found to be emitted from the trench candle burning into the indoor air at the breathing level. The ultrafine aerosol contained carcinogenic heavy metals according to the IARC classification (chromium, cadmium, and cobalt).

**Conclusions.** The use of trench candles during the Russian–Ukrainian war relates military and civilian populations to a risk group, that requires wartime carcinogenic effects on the Ukrainian population to be studied and demands the development of a National Program for primary and secondary prevention of cancer as soon as today.

**Modern medical technology. 2024;16(3):165-174**

## Використання окопної свічки як альтернативного джерела опалення й світла у військовий час і можливі негативні наслідки

O. O. Kovalyov, Yu. M. Kolesnyk, V. O. Zub, A. I. Sevalniev, L. P. Sharavara, I. M. Andrusyshyna, O. V. Hancheva, K. O. Kovalov

**Мета роботи** – вивчити склад ультрадисперсного аерозолу в повітрі під час горіння окопної свічки та порівняти продукти згоряння з доведеними канцерогенами за класифікацією Міжнародної агенції з дослідження раку (IARC).

**Матеріали і методи.** Вміст ультрадисперсного аерозолу в повітрі під час горіння окопної свічки вивчили за допомогою портативного сканувального спектрометра NanoScan 3910. Визначили кількість, площу, об'єм поверхні та масову концентрацію частинок до та після горіння окопної свічки протягом 10 хв на висоті 0,5 м та 1,5 м від підлоги. Хімічний склад визначили методом оптично-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ICP-OES), використавши прилад Optima 2100 DV (PerkinElmer, США). Морфологічні особливості зважених частинок вивчили методом сканувальної електронної мікроскопії TESCAN VEGA3 (Чехія).

**Результати.** У результаті досліджень встановлено, що під час горіння окопної свічки у повітрі приміщення на висоті рівня дихання людини утворилася велика концентрація зважених частинок ультрадисперсного діапазону, кількість яких перевищувала фоновий вміст майже в 985 разів ( $p \leq 0,001$ ). До складу ультрадисперсного аерозолу входили канцерогенні важкі метали за класифікацією IARC (хром, кадмій і кобальт).

**Висновки.** Під час російсько-української війни військовослужбовці та цивільне населення є групою ризику внаслідок застосування окопних свічок. Тому доцільно вивчати вплив канцерогенів, що актуалізовані воєнним часом, на населення України. Необхідно якнайшвидше розробити державну програму первинної та вторинної профілактики онкологічних захворювань.

**Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 165-174**

High-intensity wars seriously damage health of military and civilian populations. At the moment of explosions and building collapses, humans are exposed to hazardous substances, the concentration of which increases dramatically in the environment [1]. Such substances include smoke, sand, dust, asbestos, crushed stone, demolition waste, which are a source of carcinogenic solid particles in ambient air [2].

Military industry workers and military personnel are at a higher risk for postwar respiratory cancer development as compared to the general population [3,4,5]. The problem can be caused not only by weapons containing toxic components, but also by household products daily used at the front line. These include the so-called trench candle, which has been known since World War I, also named after Paul von Hindenburg, a German Field Marshal General and statesman [6]. This device has gained popularity in Ukraine since the beginning of the Russian–Ukrainian war. It is used as a can filled with porous material of cardboard boxes and melted wax or paraffin poured over. Tens of thousands of such candles find applications in the front-line trenches and among the civilian population in the regions adjoining the conflict zone for lighting, heating, cooking, and clothes drying.

Composition of smoke from the trench candle burning and its effects on the military personnel health have not yet been examined.

## Aim

To examine the composition of ultrafine aerosol generated by the trench candle burning and compare combustion products with proven carcinogens according to the International Agency for Research on Cancer classification.

## Materials and methods

The composition and physical properties of the ultrafine aerosol produced by the trench candle burning were studied in a closed room of 30 m<sup>3</sup> (4.0 × 3.0 × 2.5 meters) for 10 minutes. The obtained parameters were compared with the background concentration of suspended particles in the air before the trench candle use.

The ultrafine aerosol composition was examined using a portable scanning spectrometer NanoScan 3910 (USA), which measures the content of suspended particles in the range from 10 nm to 400 nm with the maximum measurement capability of detecting the total concentration of up to 1,000,000 particles per 1 cm<sup>3</sup> (Fig. 1). Particles with an aerodynamic diameter ≤100 nm were referred to as ultrafine. For each size range of suspended particles, the number (number/cm<sup>3</sup>), area (nm<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>), surface volume (nm<sup>3</sup>/cm<sup>3</sup>) and mass concentration (μg/m<sup>3</sup>) were determined. A total of 195 measurements were made, including 65 before the trench candle burning (background concentrations of suspended particles) and 65 measurements each at 0.5 and 1.5 meters above the floor level after the trench candle burning for 10 minutes.

The chemical composition of suspended particles was assessed by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES, PerkinElmer Optima 2100 DV, USA) [NIOSH, 2001, National State Standard ISO 15202-2008]. Air

sampling was conducted at the breathing zone level with a 0.50 L/min volumetric flowrate in a total volume of 5 liters using a TYPHOON P-20-2 sampler through a Zaitsev absorber containing deionized water for 10 minutes. The resulting solution was transferred from absorbers into test tubes for the subsequent determination of the elemental composition by the ICP-OES method. ICP multielement standard solution containing 23 chemical elements No. 111355.0100 (Merck, Germany) was used to calibrate the device.

The most sensitive wavelength was selected for each element from the WinLab32 library of the ICP-OES device. A total of 20 toxic metals and essential trace elements (Al, Cr, Si, Fe, Mn, Mo, Ni, Ca, Mg, P, W, Ti, Pb, Sn, Cd, Zn, Co, Cu, As, V) were quantified in accordance with the metrological requirements for the device, which are listed in Table 1.

For ensuring quantification accuracy, all the measurements were performed twice. Therefore, the experimental value was considered accurate if the relative standard deviation did not exceed 2 %. External quality assurance of laboratory analyses in determining the content of toxic metals and essential trace elements was carried out following the program of interlaboratory comparisons of chemical elements in the air jointly with E. O. Paton Electric Welding Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv) in 2024.

Mathematical processing of the obtained results was carried out using the WinLab32 software for device ICP-OES and the Windows XP Professional operating system, and statistical analysis was done using the Microsoft Excel program package according to [7].

The data on the morphological characteristics of suspended ultrafine particles were obtained by the method of scanning electron microscopy (TESCAN VEGA3, Czech Republic) at 20 kV accelerating voltage. Images were taken in secondary electron (SE) and backscattered electron (BSE) detection modes. The local chemical composition of the captured particles was assessed by energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX) using an XFlash Detector 610M spectrometer (Bruker, Germany).

The obtained results were calculated mathematically on a PC using the licensed software “Statistica version 13” (Copyright 1984–2018 TIBCO Software, license No. Jpz8041382130ARCN10-J). Descriptive statistics were presented as median with interquartile range – Me (Q25; Q75) since the obtained variables were non-normally distributed. Significant differences between the compared values were analyzed by the Mann–Whitney test. Differences were considered to be statistically significant at a p-value <0.05.

## Results

The studies provided data on the suspended particle number at different indoor levels (background concentration) and after 10 minutes of the trench candle burning.

In the background mode, the highest concentration of suspended particles was observed in the range of 27.4 nm – 747.29/cm<sup>3</sup> (747.14; 747.98) and 36.5 nm – 696.74/cm<sup>3</sup> (675.77; 697.04), the lowest – particles ranging 365.2 nm – 25.58/cm<sup>3</sup> (24.01; 44.63) in sizes (Fig. 2a). The suspended particle number



**Fig. 1.** Examination of ultrafine aerosol after the 10-minute trench candle burning using the portable scanning spectrometer NanoScan 3910 (USA).

of different aerodynamic diameters was considerably increased in all parameters being statistically significantly higher ( $p \leq 0.001$ ) 10 minutes after the trench candle burning at 0.5 m (Fig. 2b) and 1.5 m (Fig. 2c) above the floor level as compared to the background concentrations.

In addition to the suspended particle number, other parameters of the ultrafine aerosol increased rapidly: the surface area, volume, and total mass concentration of solid particles in all sizes with significant differences ( $p \leq 0.05$ ) compared to those before the trench candle burning.

The total particle surface volume increased from  $5.93 \times 10^{11}$  to  $1.43 \times 10^{12}$   $\text{nm}^3/\text{cm}^3$  at 1.5 meters above the floor level after the trench candle burning.

The mass concentration indicators of differently sized suspended particles during the trench candle burning at various levels were statistically significantly different in almost all dimensions. The obtained results are presented in Fig. 3 and Table 2.

The findings on a significant increase in the surface area of suspended particles after the trench candle burning are indicative of their high biological activity allowing them to additionally adsorb numerous pollutants and easily transport them from the environment into the human respiratory tract.

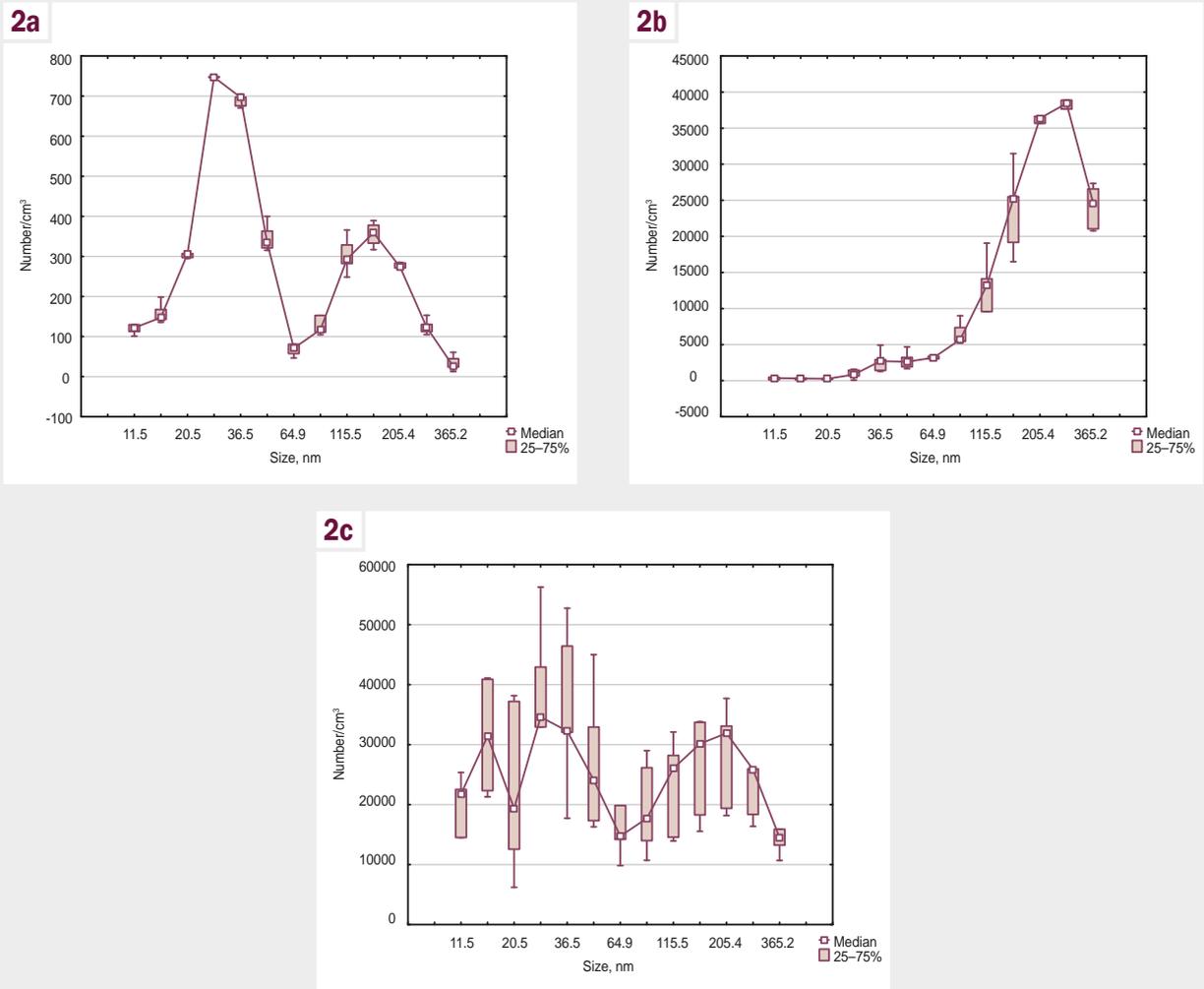
Measuring the physical parameters of the ultrafine aerosol composition during the trench candle burning in the indoor environment for more than 10 minutes was impossible, since the device parameters were not designed for studying such values.

Ultrafine aerosol chemical composition during the trench candle burning was analyzed by the method of optical emission spectrometry; these data are shown in Table 3. The presence of chromium (Cr), silicon (Si), calcium (Ca), wolfram (W), cadmium (Cd), zinc (Zn) and cobalt (Co) was detected in the air at concentrations which did not exceed permissible exposure limits (PELs) in the workplace air [8].

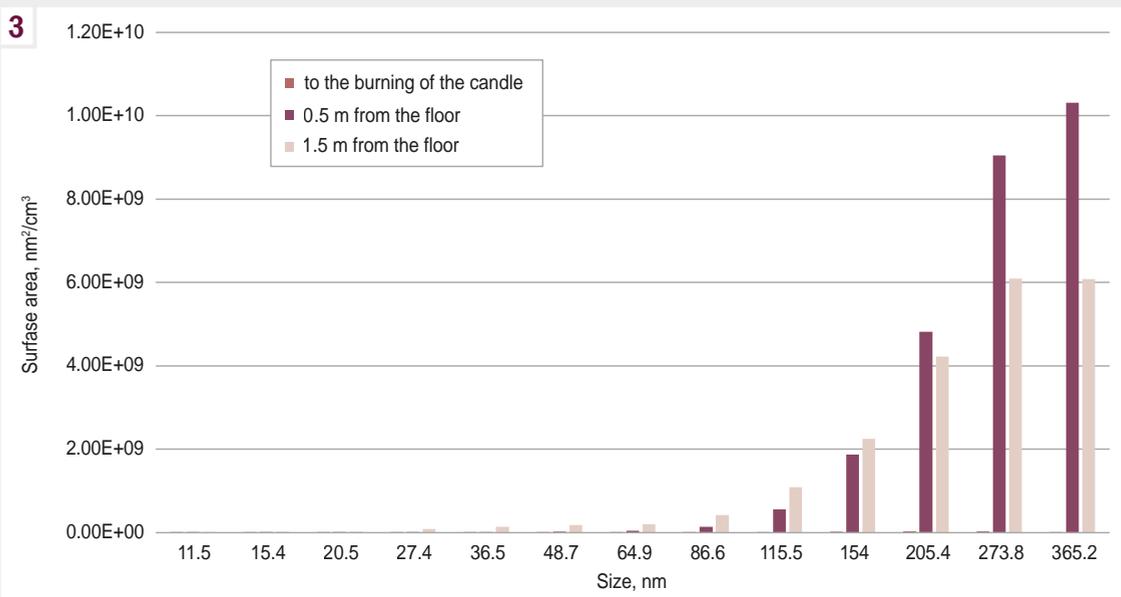
Using the method of scanning electron microscopy, the morphological features of individual suspended particles emit-

**Table 1.** Metrological parameters for determining the content of toxic metals and essential trace elements in the air by the ICP-OES method (axially viewed plasma – XL)

Chemical element	Wavelength, nm	Limit of quantitation by the method (LOQ, $\mu\text{g/l}$ )	Similarity of two tested parallel samples, %
Al (Aluminium)	396.153	0.0003	0.88
As (Arsenic)	193.696	0.003	2.25
Ca (Calcium)	422.673	0.003	0.45
Cd (Cadmium)	228.802	0.00016	0.56
Cu (Cuprum)	324.752	0.00020	1.50
Co (Cobalt)	230.786	0.0002	2.13
Cr (Chromium)	283.563	0.0002	2.28
Fe (Ferrum)	259.939	0.0003	0.35
Mn (Manganese)	257.610	0.00010	2.21
Mg (Magnesium)	279.077	0.003	0.57
Mo (Molybdenum)	203.485	0.0005	1.98
Ni (Nickel)	231.604	0.002	2.23
S (Sulfur)	189.965	0.004	2.62
Si (Silicon)	283.998	0.006	2.69
Sn (Stannum)	235.485	0.004	1.24
Ti (Titanium)	334.940	0.0002	2.08
P (Phosphorus)	213.617	0.01	1.66
Pb (Plumbum)	220.353	0.002	2.10
Zn (Zinc)	206.200	0.002	1.99
V (Vanadium)	270.093	0.001	1.89
W (Wolfram)	239.708	0.0002	1.09



**Fig. 2.** The number of suspended particles before using the trench candle (a) and after the trench candle burning (b, c) for 10 minutes (number/cm<sup>3</sup>).



**Fig. 3.** Surface area of differently sized suspended particles in the air before and after the trench candle burning, nm<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>.

**Table 2.** Mass concentration of suspended ultrafine aerosol particles in the air before and after the 10-minute trench candle burning at different levels,  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , Me (Q25; Q75)

Particle size, nm	Before the trench candle burning, n = 65	After the 10-minute trench candle burning at 0.5 m above the floor level, n = 65	After the 10-minute trench candle burning at 1.5 m above the floor level, n = 65
11.5	0.0001 (0.0001; 0.0001)	0.0003 (0.0001; 0.0004)	0.021 (0.014; 0.022)*
15.4	0.0003 (0.0003; 0.0004)	0.0007 (0.0003; 0.0008)	0.058 (0.051; 0.093)*
20.5	0.0017 (0.0016; 0.0017)	0.0014 (0.0011; 0.0016)	0.105 (0.068; 0.202)*
27.4	0.0096 (0.0096; 0.0097)	0.0108 (0.0084; 0.0188)	0.447 (0.425; 0.554)*
36.5	0.0213 (0.0207; 0.0213)	0.0830 (0.0439; 0.0889)*	0.987 (0.982; 1.421)*
48.7	0.0243 (0.0233; 0.0264)	0.1904 (0.1399; 0.2343)*	1.749 (1.257; 2.390)*
64.9	0.0122 (0.0099; 0.0139)	0.5206 (0.4381; 0.5843)*	2.539 (2.446; 3.416)*
86.6	0.0478 (0.0454; 0.0623)	2.3253 (2.2253; 2.9992)*	7.230 (5.713; 10.668)*
115.5	0.2837 (0.2732; 0.3180)	12.7760 (9.2664; 13.6509)*	25.192 (14.102; 27.292)*
154	0.8241 (0.7643; 0.8669)	57.7962 (43.9879; 58.5199)*	69.149 (41.964; 77.340)*
205.4	1.4873 (1.4758; 1.5417)	197.8996 (194.0988; 199.3340)*	172.607 (105.513; 180.048)*
273.8	1.5877 (1.4527; 1.6810)	495.8106 (485.7798; 501.5460)*	333.693 (237.116; 334.745)*
365.2	0.7828 (0.7346; 1.3654)	753.1634 (643.7714; 813.1595)*	444.137 (405.180; 486.213)*

\*: statistically significant differences with the indicators in the air before the trench candle burning ( $\leq 0.001$ )

**Table 3.** The content of chemical elements in the air after the 10-minute trench candle burning,  $\text{mg}/\text{m}^3$ 

Chemical element	Concentration in air after the 10-minute trench candle burning	PEL* of chemicals in the workplace air
Chromium (Cr)	0.016–0.020	1.0
Silicon (Si)	0.50–0.60	1.0
Calcium (Ca)	0.60–0.78	1.0
Wolfram (W)	0.60–0.82	6.0
Cadmium (Cd)	0.0001–0.001	0.05
Zinc (Zn)	0.123	0.5
Cobalt (Co)	0.0003	0.05

\*: according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1596 dated 14.07.2020 "On the approval of hygienic regulations for the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area" [8].

ted during the trench candle burning were determined and their elemental composition was assessed (Fig. 4,5).

High percentage of copper (Cu) and aluminum (Al) in the chemical composition was detected due to the use of copper grids to fix the suspended particles on an aluminum table and was ignored.

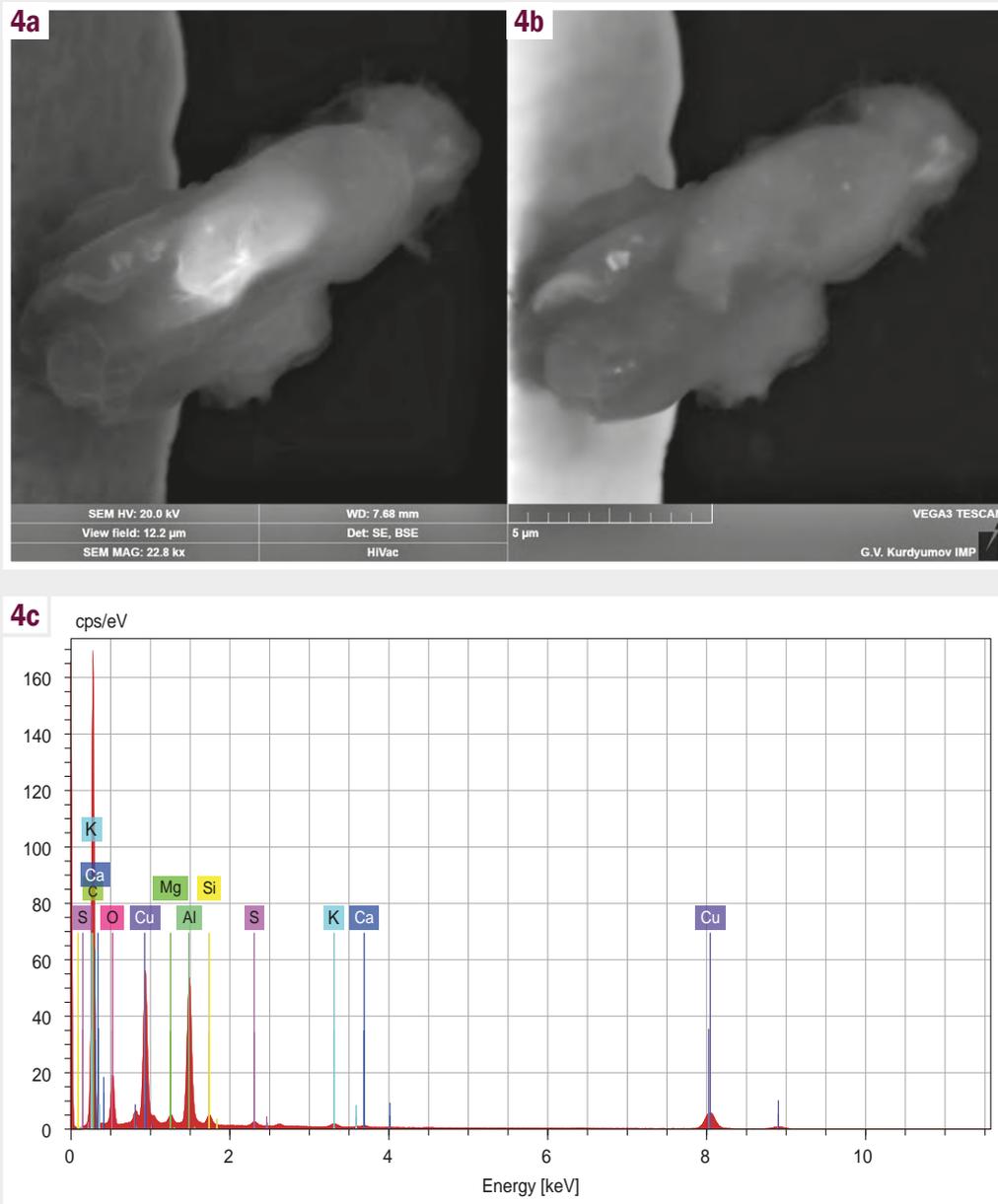
In the samples (Fig. 4 a–c), suspended particles were detected containing calcium (0.34 %), potassium (0.12 %), silicon (0.5 %), magnesium (1.28 %), sulfur (0.14 %) and the largest amount of carbon (65.60 %), which is a product of incomplete combustion (soot formation) during the trench candle burning.

Some of the particles (Fig. 5 a–c) were found with a high content of chromium (64.7 %), that according to the International

Agency for Research on Cancer (IARC) classification is a proven Group 1 human carcinogen, and some even contained the chemical element bismuth.

## Discussion

Observations have shown that wars dramatically increase the incidence of lung cancer in civilian and military populations. As a matter of fact, by 1898, only 140 cases of this tumor had been described in the medical literature. In the book dated 1912 "Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi", Isaac Adler claimed that "lung tumors are one of the rarest forms of cancer" [9]. 15 years after the end of World War I, lung cancer mortality was already 4.9 per 100,000 male population and continued to



**Fig. 4.** Findings obtained via scanning electron microscopy on morphological features (a,b) and chemical composition (c) of suspended ultrafine particles in the air after the 10-minute trench candle burning.

increase throughout the XX century. It was initially related to latent effects of toxic gases, long-term outcomes of pandemic influenza, fogs, lack of sunlight exposure, common cold, and X-rays.

In 1950, the Britons Richard Doll and Austin Hill outlined two potential reasons for a sharp rise in lung cancer cases. They considered mass tobacco smoking and global environmental pollution by motor vehicle emission, dust from asphalt roads, smoke emitting from factories and industries, coal fires [10].

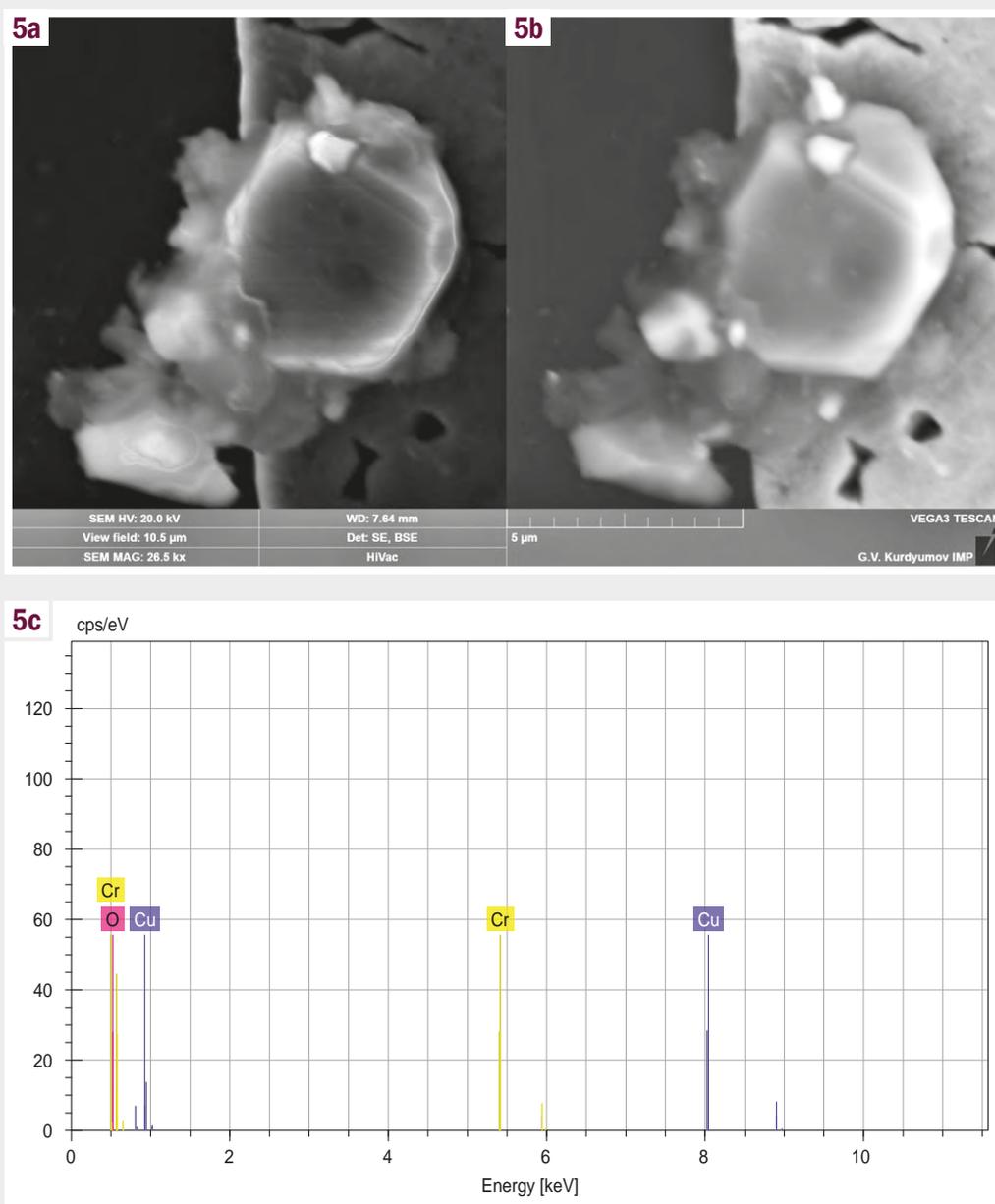
The World Health Organization estimates that air pollution is responsible for about 7 million deaths each year worldwide, which is comparable to the death rate from tobacco smoking [11]. 80 % of these deaths are due to non-communicable diseases. Long-term air pollution exposure is closely related to the increased risk of death from coronary heart disease, chronic

obstructive pulmonary disease, stroke as well as developing type II diabetes mellitus, obesity, Alzheimer's disease, and dementia [12,13,14].

Atmospheric carcinogens are involved in the pathogenesis of lung, breast, prostate, colon, stomach, liver, nasopharynx, larynx, esophagus, pancreas, kidney, bladder, ovary, cervix, and myeloid leukemia cancers [15].

In ambient air, toxic and carcinogenic substances are strongly adsorbed on solid particles. This is a large class of chemically and physically diverse aerosols suspended in the air. They differ in size, origin, chemical composition, and behavior in the atmosphere [16,17,18].

Coarse particulate matter (PM) with aerodynamic diameter of more than 10  $\mu\text{m}$  is usually trapped in the upper respiratory



**Fig. 5.** Findings obtained via scanning electron microscopy on morphological features (**a,b**) and chemical composition (**c**) of suspended ultrafine particles in the air after the 10-minute trench candle burning.

tract and does not deposit in the lungs. These particles can move up to tens of kilometers from emission sources. PM with a smaller diameter can float in the atmosphere for up to several weeks and travel hundreds or thousands of kilometers. Fine and ultrafine PM of combustion products with a diameter of  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  and  $\leq 0.1 \mu\text{m}$ , respectively, cannot be filtered by the respiratory system and penetrate deep into the lungs, remaining active in the human body 40 times longer than the ingredients of cigarette smoke.

These toxic pollutants pose a risk for lung cancer that is 12 times higher than that in passive smokers. Coarse PM and gases cause chronic low-grade inflammation and oxidative stress in human tissues. In bronchial epithelial cells exposed to different concentrations of  $\text{PM}_{2.5}$ , DNA damage and transcriptional changes

occur in hundreds of genes involved in the inflammatory and immune response [19].

Along with liquid- and solid-phase water- and fat-soluble compounds, solid graphite carbon, metals and viscous organic liquids also penetrate into the lung alveoli. They bind at least 500 different chemical classes of organic and inorganic substances that can cause DNA mutations.

Although exposure to both coarse ( $\text{PM}_{10}$ ) and ultrafine ( $\text{PM}_{0.1}$ ) airborne particles can cause detrimental effects on health, long-term exposure to  $\text{PM}_{2.5}$  is the main cause of mortality from cardiovascular, respiratory diseases and cancer [20,21,22].

In 2019, 307,000 premature deaths were estimated to be attributable to  $\text{PM}_{2.5}$  in the 27 European Union Member States. In addition to cancer, combustion products can cause coronary

thrombosis, stroke, pulmonary emphysema, asthma, and pneumonia [23,24].

Our studies have suggested that the smoke from the trench candle burning is a typical ultrafine aerosol containing heavy metals and consisting of a complex mixture of gases, soot, ash, and resinous substances. There are reasons to believe that the presence of chromium, cadmium, and cobalt in solid nanoparticles could have negative consequences on the human body due to their ability to easily cross the air-blood barrier, gain access to the systemic circulation and reach various organs and body systems via the blood flow.

According to the IARC classification, hexavalent chromium (Cr) and cadmium (Cd) are Group 1 (proven) human carcinogens, and cobalt compounds are classified as possibly carcinogenic to humans (Group 2B) [25]. Hexavalent chromium is particularly carcinogenic. Its effects are associated with the development of lung cancer, cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses [26,27,28]. Cadmium and its compound exposures cause lung, kidney and prostate cancer [29,30,31]. Although data on the carcinogenic properties of cobalt are less conclusive, an increased risk for lung cancer has been proven to be cobalt-induced. Like chromium, cobalt can cause cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses [32,33,34].

Other elements that were detected after the trench candle burning, such as silicon (Si), calcium (Ca), tungsten (W), zinc (Zn) in their usual forms and compounds do not have oncogenic effects, but human inhalation exposure to some of their forms (for example, silicon dioxide, crystalline silica) may also be associated with an increased risk for cancer [35].

To minimize adverse health impacts when using trench candles and other similar sources of smoke containing toxic and carcinogenic metals, precautions with a high level of personal protection should be recommended, including P100 respirator filters enable capturing fine particles and metal aerosols.

Epidemiological cohort studies among military personnel and civilians, who were regularly exposed to the trench candle smoke and other toxic substances, to assess the frequency and types of cancer in these risk groups will be relevant in the foreseeable future.

It is also necessary to develop a registry of cancer incidence among the military and compare the indicators with the general Ukrainian population.

Regular medical monitoring should be further provided to detect early manifestations of exposure to toxic substances through blood and urine tests for heavy metal concentrations in the body of military personnel.

So far, our study has shown that the use of trench candles was associated with a significant increase in the concentration of suspended particles within the range of ultrafine and some carcinogenic metals in the air, the impact of which on human health could be very harmful. Our examinations have revealed the maximum indoor air concentrations of suspended particles containing chromium, cadmium, and cobalt of 1712.71 µg/m<sup>3</sup> after only 10 minutes of the trench candle burning, which was 171.3 times higher than the WHO recommended air level of 10 µg/m<sup>3</sup> [36].

The use of trench candles during the Russian–Ukrainian war numbers in the thousands. Alongside mass smoking, this identi-

fies the corresponding category at the high-risk population group and could increase the cancer incidence among the population of our country in a few years.

Unfortunately, people will overlook or tolerate the presence of air pollutants in low concentrations for a long time as they do not pose an imminent threat to their health.

The authors of the paper recognize that long-term prevention programs are hard to implement, and it is a challenge to provide all military personnel with protection against airborne suspended particles and chemical substances at the front line during high-intensity warfare. It should be noted, however, that the study on the impact of wartime carcinogens on the military and civilian Ukrainian population is extremely topical today and requires the development of a distinct primary and secondary program for prevention of oncological diseases at the present moment.

## Conclusions

1. During the trench candle burning, suspended particles of various diameters, including nanoscale ones (from 11.5 nm to 365.2 nm), are released into the indoor air. The maximum particle number concentrations are detected at 1.5 meters above the floor level (breathing zone) 3–985 times exceeding background concentrations before the trench candle use.

2. The composition of ultrafine aerosol generated by the trench candle burning includes carcinogenic metals, according to the IARC classification (chromium, cadmium, and cobalt), in the nanoscale size range, that significantly increases the level of carcinogenic risk.

3. Extremely high concentrations of airborne suspended particles of different chemical composition emitted from the trench candle burning require the use of personal measures to protect the respiratory tract, eyes, and skin, as well as an efficient ventilation system should be used wherever available to reduce the levels of risk for public health impact.

4. Assessment of heavy metal load on the organism of military personnel and certain categories of civilian population, medical monitoring of their health and oncological screening should be built into the national cancer prevention program in Ukraine after the war.

**Prospects for further research.** In the future, it is planned to examine the presence of organic substances in the ultrafine aerosol from the trench candle (CO, polyaromatic hydrocarbon compounds) and detect the presence of hexavalent chromium, a known human carcinogen. Perhaps this will allow to revise the indications for lung cancer screening in some population groups, taking into account not only tobacco smoking risks, but also the facts of exposure to wartime carcinogenic air pollutants, including the duration of inhaling toxic smoke from trench candles.

## Funding

The risk assessment of ultrafine aerosol from trench candles for developing cancer and other chronic diseases is part of the general scientific program “Cancer prevention and screening in the military and civilian Ukrainian population after the war” being developed by Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

**Information about the authors:**

Kovalyov O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8191-3132](https://orcid.org/0000-0001-8191-3132)

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1556-5085](https://orcid.org/0000-0002-1556-5085)

Zub V. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Chernihiv Polytechnic National University; Honored Doctor of Ukraine, People's Deputy of Ukraine of the 9<sup>th</sup> convocation, Chairperson of the Sub-committee on Prevention and Control of Cancer of the Verkhovna Rada of Ukraine Committee on Public Health, Medical Assistance and Medical Insurance, Chairperson of the Public Organization National Association of Ukrainian Oncologists.

ORCID ID: [0000-0001-9823-4216](https://orcid.org/0000-0001-9823-4216)

Sevalniev A. I., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Hygiene, Medical Ecology and Preventive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2559-5501](https://orcid.org/0000-0002-2559-5501)

Sharavara L. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, Medical Ecology and Preventive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9102-3686](https://orcid.org/0000-0001-9102-3686)

Andrusyshyna I. M., PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Sector for the Study of Microelements, SI "Kundiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: [0000-0001-5827-3384](https://orcid.org/0000-0001-5827-3384)

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7339-7078](https://orcid.org/0000-0001-7339-7078)

Kovalov K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0009-2232-3429](https://orcid.org/0009-0009-2232-3429)

**Відомості про авторів:**

Ковальов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України.

Зуб В. О., д-р мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, Національний університет «Чернігівська політехніка»; заслужений лікар України, народний депутат України IX скликання, Голова підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, голова Національної асоціації онкологів України.

Севальнев А. І., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. загальної гігієни, медичної екології та профілактичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Шаравара Л. П., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни, медичної екології та профілактичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Андрюшишина І. М., д-р біол. наук, старший науковий співробітник, зав. сектора з вивчення мікроелементозів, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», м. Київ.

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Ковальов К. О., канд. мед. наук, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

**References**

- van der Vet F. A polluting war: Risk, experts, and the politics of monitoring wartime environmental harm in Eastern Ukraine. *Environ Plan C Politics Space*. 2024. doi: [10.1177/23996544241229553](https://doi.org/10.1177/23996544241229553)
- Wylie AG, Korchevskiy AA. Dimensions of elongate mineral particles and cancer: A review. *Environ Res*. 2023;230:114688. doi: [10.1016/j.envres.2022.114688](https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114688)
- Jester DJ, Assefa MT, Grewal DK, Ibrahim-Biangoro AM, Jennings JS, Adamson MM. Military environmental exposures and risk of breast cancer in active-duty personnel and veterans: a scoping review. *Front Oncol*. 2024;14:1356001. doi: [10.3389/fonc.2024.1356001](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1356001)
- Bytnar JA, McGlynn KA, Nealeigh MD, Shriver CD, Zhu K. Cancer incidence in the US military: An updated analysis. *Cancer*. 2024;130(1):96-106. doi: [10.1002/cncr.34978](https://doi.org/10.1002/cncr.34978)
- Lovejoy LA, Shriver CD, Ellsworth RE. Cancer Incidence and Etiology in the Active Duty Population of U.S. Military. *Mil Med*. 2024;189(1-2):e58-e65. doi: [10.1093/milmed/usac297](https://doi.org/10.1093/milmed/usac297)
- Eberhard Von Breitenbuch *Erinnerungen eines Reserveofficers: 1939-1945*. Bod – Books on Demand; 2011.
- Antomonov M. *Matematycheskaia obrabotka y analizy medyko-byolohycheskykh dannykh* [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: MYTs «Medinform»; 2018. Russian.
- Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia hihienichnykh rehlementiv dopustymoho vmistu khimichnykh i biolohichnykh rehovyn u povitri robochoi zony [On the approval of hygienic regulations for the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area]. Order dated 2020 Jul 14, No. 1596. [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 2]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>
- Adler I. Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi. *JAMA*. 1912;144(6):2334. doi: [10.1001/jama.1912.04270130039026](https://doi.org/10.1001/jama.1912.04270130039026)
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950;2(4682):739-48. doi: [10.1136/bmj.2.4682.739](https://doi.org/10.1136/bmj.2.4682.739)
- Zerbyno DD, Kolinkovskiy OM, Besh DI, Andrusyshyna IM. Kurinnia syharet yak initialnyi stymul poshkodzhennia intymy arterii. *Ukrainskyi kardiolo-hichnyi zhurnal*. 2016;(3):232-3. Ukrainian.
- Wei Y, Wang Y, Wu X, Di Q, Shi L, Koutrakis P, et al. Causal Effects of Air Pollution on Mortality Rate in Massachusetts. *Am J Epidemiol*. 2020;189(11):1316-23. doi: [10.1093/aje/kwaa098](https://doi.org/10.1093/aje/kwaa098)
- Yazdi MD, Wang Y, Di Q, Requia WJ, Wei Y, Shi L, et al. Long-term effect of exposure to lower concentrations of air pollution on mortality among US Medicare participants and vulnerable subgroups: a doubly-robust approach. *Lancet Planet Health*. 2021;5(10):689-97. doi: [10.1016/S2542-5196\(21\)00204-7](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00204-7)
- Harm to human health from air pollution in Europe: burden of disease 2023 [Internet]. European Environment Agency. 2023 [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/harm-to-human-health-from-air-pollution>
- Xiong Y, Du K, Huang Y. One-third of global population at cancer risk due to elevated volatile organic compounds levels. *Npj Clim Atmos Sci*. 2024;7(1):54. doi: [10.1038/s41612-024-00598-1](https://doi.org/10.1038/s41612-024-00598-1)
- Kuye A, Kumar P. A review of the physicochemical characteristics of ultrafine particle emissions from domestic solid fuel combustion during cooking and heating. *Sci Total Environ*. 2023;886:163747. doi: [10.1016/j.scitotenv.2023.163747](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163747)
- Shapiro M, Galperin V. Air classification of solid particles: a review. *Chem Eng Process*. 2005;44(2):279-85. doi: [10.1016/j.ccep.2004.02.022](https://doi.org/10.1016/j.ccep.2004.02.022)
- Chang MC, Chow JC, Watson JG, Hopke PK, Yi SM, England GC. Measurement of ultrafine particle size distributions from coal-, oil-, and gas-fired stationary combustion sources. *J Air Waste Manag Assoc*. 2004;54(12):1494-505. doi: [10.1080/10473289.2004.10471010](https://doi.org/10.1080/10473289.2004.10471010)
- Coleman NC, Burnett RT, Ezzati M, Marshall JD, Robinson AL, Pope CA 3rd. Fine Particulate Matter Exposure and Cancer Incidence: Analysis of SEER Cancer Registry Data from 1992-2016. *Environ Health Perspect*. 2020;128(10):107004. doi: [10.1289/EHP7246](https://doi.org/10.1289/EHP7246)
- Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA 3rd, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(6):460-79. doi: [10.3322/caac.21632](https://doi.org/10.3322/caac.21632)
- Jones RR, Fisher JA, Hasheminassab S, Kaufman JD, Freedman ND, Ward MH, et al. Outdoor Ultrafine Particulate Matter and Risk of Lung Cancer in Southern California. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(3):307-15. doi: [10.1164/rccm.202305-0902OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202305-0902OC)

22. White AJ, Fisher JA, Sweeney MR, Freedman ND, Kaufman JD, Silverman DT, et al. Ambient fine particulate matter and breast cancer incidence in a large prospective US cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2024;116(1):53-60. doi: [10.1093/jnci/djad170](https://doi.org/10.1093/jnci/djad170)
23. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest.* 2019;155(2):417-26. doi: [10.1016/j.chest.2018.10.041](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.041)
24. Li T, Hu R, Chen Z, Li Q, Huang S, Zhu Z, Zhou LF. Fine particulate matter (PM2.5): The culprit for chronic lung diseases in China. *Chronic Dis Transl Med.* 2018;4(3):176-86. doi: [10.1016/j.cdtm.2018.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.07.002)
25. Chen QY, DesMarais T, Costa M. Metals and Mechanisms of Carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:537-54. doi: [10.1146/annurev-pharmtox-010818-021031](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021031)
26. Norseth T. The carcinogenicity of chromium. *Environ Health Perspect.* 1981;40:121-30. doi: [10.1289/ehp.8140121](https://doi.org/10.1289/ehp.8140121)
27. Wang Y, Su H, Gu Y, Song X, Zhao J. Carcinogenicity of chromium and chemoprevention: a brief update. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4065-79. doi: [10.2147/OTT.S139262](https://doi.org/10.2147/OTT.S139262)
28. National Toxicology Program. 15th Report on Carcinogens [Internet]. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2021 Dec 21. Chromium Hexavalent Compounds: CAS No. 18540-29-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK590757/>
29. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res.* 2003 Dec 10;533(1-2):107-20. doi: [10.1016/j.mrfmmm.2003.07.011](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.07.011)
30. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health.* 2007;13(2):202-12. doi: [10.1179/oeht.2007.13.2.202](https://doi.org/10.1179/oeht.2007.13.2.202)
31. Satarug S, Vesey DA, Gobe GC, Phelps KR. Estimation of health risks associated with dietary cadmium exposure. *Arch Toxicol.* 2023;97(2):329-58. doi: [10.1007/s00204-022-03432-w](https://doi.org/10.1007/s00204-022-03432-w)
32. Jensen AA, Tüchsen F. Cobalt exposure and cancer risk. *Crit Rev Toxicol.* 1990;20(6):427-37. doi: [10.3109/10408449009029330](https://doi.org/10.3109/10408449009029330)
33. National Toxicology Program. 15th Report on Carcinogens [Internet]. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2021 Dec 21. Cobalt-Related Exposures. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK590837/>
34. Karagas MR, Wang A, Dorman DC, Hall AL, Pi J, Sergi CM, et al. Carcinogenicity of cobalt, antimony compounds, and weapons-grade tungsten alloy. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):577-8. doi: [10.1016/S1470-2045\(22\)00219-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00219-4)
35. Cassidy A, 't Mannetje A, van Tongeren M, Field JK, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology.* 2007;18(1):36-43. doi: [10.1097/01.ede.0000248515.28903.3c](https://doi.org/10.1097/01.ede.0000248515.28903.3c)
36. WHO global air quality guidelines: Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34662007/>

# Інтраопераційна оксиметрія порожнистих органів при вогнепальних ушкодженнях живота

I. В. Собко \*

Українська військово-медична академія, м. Київ

## Ключові слова:

інтраопераційна оксиметрія, вогнепальні ушкодження живота, порожні органи, тактика DCS.

## Keywords:

intraoperative oximetry, abdominal injuries, wounds gunshot, hollow organs, DCS tactics.

Надійшла до редакції /  
Received: 01.04.2024

Після доопрацювання /  
Revised: 18.06.2024

Схвалено до друку /  
Accepted: 26.06.2024

**Конфлікт інтересів:**  
відсутній.

**Conflicts of interest:**  
authors have no conflict  
of interest to declare.

\*E-mail:  
sobko.i@ukr.net

**Мета роботи** – проаналізувати досвід застосування інтраопераційної оксиметрії для оцінювання життєздатності ділянок порожнистих органів під час реалізації тактики Damage Control Surgery (DCS) у поранених із вогнепальними ушкодженнями живота.

**Матеріали і методи.** У 76 поранених комбатантів із проникними вогнепальними ушкодженнями живота в I фазі DCS виконали інтраопераційну оксиметрію стінок ушкоджених порожнистих органів. Це дало змогу впродовж кількох хвилин визначити стан мікроциркуляції та життєздатність стінки кишки ділянок зони ушкодження та інших сумнівних ділянок. У III фазі DCS інтраопераційну оксиметрію виконували для оцінювання життєздатності сумнівних ділянок і зашитих ран, і куку кишки після обструктивних резекцій.

**Результати.** Доведено високу ефективність інтраопераційної оксиметрії при проникних вогнепальних ушкодженнях живота в I фазі тактики DCS. Показник оксигенації в зоні вимірювання ( $SpO_2$ ) 95 % і більше свідчить про життєздатність тканин кишки та хороші умови для формування анастомозу або зашивання ран. Рівень  $SpO_2$  від 89 % до 95 % свідчить про сумнівну життєздатність стінки кишки, а менше ніж 89 % – про погіршення мікроциркуляції та високий ризик розвитку некрозу стінки кишки. Повторна інтраопераційна оксиметрія в III фазі DCS дала змогу оцінити життєздатність стінок тонкої та ободової кишок, обструктивно заглишених куку тонкої та ободової кишок, а також оптимізувати хірургічну тактику з виконанням повторних резекцій сумнівних і нежиттєздатних ділянок тонкої та ободової кишок. В основній групі формування ілеотрансверзоанастомозів збільшено на 14,6 % ( $p = 0,013$ ), а трансверзосигмоанастомозів – на 9,9 % ( $p = 0,030$ ). Це стало можливим внаслідок обґрунтованої відмови від формування кінцевих стом. В основній групі ілеостоми не формували, у групі порівняння вони сформовані у 5,8 % поранених. Формування колостом також зменшено на 17,7 % ( $p = 0,008$ ). Послідовне застосування інтраопераційної оксиметрії в I та III фазах тактики DCS дало змогу оптимізувати хірургічну тактику, що сприяло зменшенню розвитку ускладнень в основній групі на 12,4 % ( $p = 0,007$ ).

**Висновки.** Інтраопераційна оксиметрія при вогнепальних ушкодженнях порожнистих органів живота – простий, швидкий та ефективний метод, який дає змогу визначити стан мікроциркуляції (її життєздатність) у стінці порожнистого органа й оптимізувати характер хірургічного втручання в I фазі тактики DCS. Інтраопераційна оксиметрія в III фазі DCS дає змогу визначити стан мікроциркуляції в зонах зашитих ушкоджень кишки, куку кишки після обструктивних резекцій зі збільшенням кількості випадків формування міжкишкових анастомозів, а також запобігти розвитку ускладнень.

**Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 175-182**

## Intraoperative oximetry of hollow organs in case of gunshot injuries of the abdomen

I. V. Sobko

**The aim** of the study is to analyze the application of intraoperative oximetry for assessing the viability of hollow organ segments during the implementation of Damage Control Surgery (DCS) in patients with gunshot abdominal injuries.

**Materials and methods.** Intraoperative oximetry of the walls of damaged hollow organs was performed in 76 wounded combatants with penetrating gunshot wounds to the abdomen in phase I of DCS, that allowed to determine the state of microcirculation and the viability of the intestinal wall of the injured and other doubtful areas within a few minutes. In phase III of DCS, intraoperative oximetry was performed to assess the viability of questionable areas of both sutured wounds and intestinal stumps after obstructive resections.

**Results.** The high efficiency of intraoperative oximetry in penetrating gunshot injuries of the abdomen in phase I of DCS tactics has been proven. The oxygenation rate in the  $SpO_2$  measurement zone of 95 % and above indicates the viability of intestinal tissue and good conditions for anastomosis formation or wound suturing. The  $SpO_2$  level from 89 % to 95 % indicates the questionable viability of the intestinal wall, and below 89 % – the deterioration of microcirculation and a high risk of intestinal wall necrosis development. Repeated intraoperative oximetry in phase III of DCS made it possible to assess the viability of the walls of the small intestine and colon, obstructive stumps of the small intestine and colon, and to optimize surgical tactics with repeated resections of

suspicious and non-viable areas of the small intestine and colon. In the main group, the formation of ileo-transverse anastomoses increased by 14.6 % ( $p = 0.013$ ), and transverso-sigmoanastomoses – by 9.9 % ( $p = 0.030$ ). This became possible due to the reasoned refusal to form terminal stomas. In the main group, ileostomies were not formed, and in the comparison group they were formed in 5.8 % of the wounded. At the same time, colostomies formation was also reduced by 17.7 % ( $p = 0.008$ ). The consistent use of intraoperative oximetry in the phase I and III of the DCS tactics made it possible to optimize the surgical tactics, which led to a decrease in complications in the main group by 12.4 % ( $p = 0.007$ ).

**Conclusions.** Intraoperative oximetry for gunshot injuries of the abdominal cavity is a simple, fast and effective method that allows to determine the state of microcirculation in the wall of the hollow organ (its viability) and optimize the nature of surgical intervention in phase I of DCS tactics. Intraoperative oximetry in phase III of DCS allows to determine the state of microcirculation in the areas of sutured intestinal injuries, intestinal stumps after obstructive resections performed in favor of the formation of inter-intestinal anastomoses and prevent the development of complications.

**Modern medical technology. 2024;16(3):175-182**

Післяопераційні ускладнення є однією з головних проблем сучасної хірургії, а їх профілактика – важлива складова і планових, й ургентних хірургічних втручань.

У поранених із вогнепальними ушкодженнями живота (ВУЖ) хірургічні втручання на порожнистих органах черевної порожнини (ЧП) супроводжуються зашиванням ран, резекцією ушкоджених ділянок, формуванням анастомозів або кінцевих стом. Зазначимо, що вкрай важливим питанням для оптимізації хірургічної тактики є визначення життєздатності ушкоджених і тих, що розташовані поруч, ділянок порожнистих органів [1].

Інтраопераційно життєздатність стінки кишки хірурги, як правило, оцінюють *ad oculus* за такими критеріями, як блиск і колір серозної оболонки стінки кишки, наявність перистальтичних рухів, пульсації мезентеріальних судин і кровотечі із зони ушкодження або розрізу. Втім, таке оцінювання є суб'єктивним, ґрунтується передусім на особистому досвіді хірурга [2].

Помилки макроскопічного оцінювання життєздатності стінки кишки призводять в післяопераційному періоді до ускладнень, як-от некрозу кишкової стінки, розвитку неспроможності зашитих поранень кишкової стінки, сформованих анастомозів та стом, що стає основою для утворення внутрішньочеревних абсцесів, внутрішніх, зовнішніх нориць і найбільш загрозливого ускладнення – перитоніту. Це суттєво обтяжує післяопераційний перебіг і нерідко призводить до летальних наслідків [3].

Відтак вкрай важливе значення має інтраопераційне визначення життєздатності ушкоджених тканин, які хірург не може візуалізувати макроскопічно *ad oculus*. Більшість методик, які для цього використовують, ґрунтуються на визначенні стану мікроциркуляції тканин органа [2,4,5]. У різні періоди для оцінювання життєздатності ділянок порожнистих органів інтраопераційно застосовували транслюмінаційну ангіотензометрію, контактну інтраопераційну мікроскопію, лазерну доплерівську флоуметрію, ультразвукову доплерографію, оптичну когерентну томографію тощо [5,6]. Ці методики мають високу ефективність, однак потребують спеціального обладнання, певного часу і для підготовки, і для інтраопераційного застосування, що є неприйнятним у невідкладній хірургії, й передусім у військово-польовій хірургії.

Однією з сучасних оптимальних методик інтраопераційного визначення життєздатності стінки порожнистого

органа та прогнозування спроможності країв зашитих ран, ділянок кишки для формування або сформованих міжкишкових анастомозів стала інтраопераційна оксиметрія. За її допомогою визначають насиченість гемоглобіну киснем у ділянці тіла, яку досліджують, й у такий спосіб оцінюють стан мікроциркуляції у зоні вимірювання [6,7,8,9]. Для цього використовують спеціальний прилад – пульсоксиметр, принцип роботи якого полягає у трансмісійній спектроскопії, що ґрунтується на використанні різних оптичних властивостей окисненого та відновленого гемоглобіну. Деталлю сучасного пульсоксиметра є датчик Дж. Кларка, який прикріплюють на відповідну частину тіла [7,9].

Золотим стандартом під час надання хірургічної допомоги пораненим у військових конфліктах вважають тактику Damage Control Surgery (DCS) [10,11], що складається з трьох фаз. У I фазі DCS зашивають рану у межах життєздатних ділянок, виконують обструктивні резекції нежиттєздатних ділянок з обґрунтованою відмовою від невідкладного видалення умовно сумнівних ділянок порожнистого органа. Остаточне рішення щодо таких ділянок можна ухвалити у строк до 48 год, під час реалізації III фази тактики DCS, після перебування порожнистого органа в комфортних, «природних» для нього умовах тимчасово «закритої» ЧП та повторної оксиметрії цієї ділянки порожнистого органа.

## Мета роботи

Проаналізувати досвід застосування методики інтраопераційної оксиметрії для оцінювання життєздатності ділянок порожнистих органів під час реалізації тактики DCS у поранених із ВУЖ.

## Матеріали і методи дослідження

У I фазі тактики DCS для визначення життєздатності ушкодженої кишки та профілактики післяопераційних ускладнень застосовано методику інтраопераційної оксиметрії у 76 (100 %) поранених комбатантів з ВУЖ, які були госпіталізовані для лікування у передовій хірургічній групі (ПХГ) військового мобільного госпіталю (ВМГ) – II рівень медичного забезпечення (РМЗ). До групи порівняння залучили 87 поранених, які були госпіталізовані у ПХГ ВМГ до впровадження

Таблиця 1. Характер ушкоджень органів черевної порожнини у групах

Ушкоджений орган	Основна група, n = 76		Група порівняння, n = 87		$\chi^2$ Pearson, p
	n	%	n	%	
Діафрагма	9	11,8	14	16,1	0,437
Печінка	10	13,2	14	16,1	0,598
Селезінка	10	13,2	10	11,5	0,747
Підшлункова залоза	4	5,3	8	9,2	0,338
Жовчний міхур	1	1,3	6	6,9	0,080
Шлунок	4	5,3	7	8,0	0,480
Дванадцятипала кишка	2	2,6	7	8,0	0,131
Тонка кишка	57	75,0	68	78,2	0,634
Ободова та пряма кишки	54	71,1	78	89,7	0,003 <sup>#</sup>
Нирка	9	11,8	17	19,5	0,181
Сечовий міхур	3	3,9	6	6,9	0,411
Судини заочеревинного простору	1	1,3	4	4,6	0,225
Заочеревинна й тазова гематома	26	34,2	32	36,8	0,732

<sup>#</sup>: різниця статистично значуща (p < 0,05).

методики прямої оксиметрії. Всі поранені – комбатанти чоловічої статі з проникними ВУЖ та ушкодженнями порожнистих органів. Середній вік поранених в основній групі становив  $37,4 \pm 8,3$  року, у групі порівняння –  $37,5 \pm 10,2$  року (p = 0,946).

Критерії виключення з дослідження – несумісні з життям поранення, поєднані проникні поранення голови та живота, смерть пораненого в період від 1 до 10 доби від наслідків, не пов'язаних із пораненням органів ЧП.

В основній групі 8 (10,5 %) осіб отримали кульове поранення, 68 (89,5 %) – осколкове; у групі порівняння 9 (10,4 %) осіб отримали кульове і 78 (89,7 %) – осколкове (p = 0,969). На різних стадіях шоку госпіталізовано 30 (39,5 %) поранених основної групи та 40 (46,0 %) осіб групи порівняння (p = 0,403).

Тяжкість стану поранених оцінили за допомогою шкали тяжкості AdTS [12], за якою в тяжкому стані на II PM3 госпіталізовано 59 (77,6 %) поранених основної групи та 65 (74,7 %) осіб групи порівняння, у вкрай тяжкому стані – 17 (22,4 %) поранених в основній групі та 22 (25,4 %) – у групі порівняння (p = 0,663). Ізольовані проникні ВУЖ в основній групі діагностовано в 11 (14,5 %) поранених, у групі порівняння – у 24 (27,6 %). Поєднані ушкодження живота та інших анатомо-функціональних ділянок (від 2 до 5) в основній групі виявили у 65 (85,5 %) осіб, у групі порівняння – у 63 (72,4 %) поранених (p = 0,042).

У всіх поранених обох груп діагностовано ушкодження внутрішніх органів ЧП, характер яких наведено в таблиці 1.

Середній час від моменту поранення до початку хірургічного втручання становив  $10,2 \pm 1,5$  год в основній групі та  $6,35 \pm 2,75$  год – у групі порівняння.

Інтраопераційну оксиметрію застосували для ухвалення рішення щодо виконання оптимального обсягу хірургічного втручання.

Для об'єктивізації стану порожнистих органів використали пульсоксиметри Bistos BT-710 (Lifebox) та G1B (Heaco), датчики яких встановлювали на різні ділянки порожнистого органа для виконання оксиметрії. Попередньо прилади стерилізували 96 % спиртом тричі, надалі зберігали в параформаліновій камері.

Методика прямої інтраопераційної пульсоксиметрії проста, дає змогу впродовж кількох хвилин виміряти напругу кисню, а отже і стан мікроциркуляції в тканинах стінки кишкової трубки у ділянці, яка цікавить. Під час застосування методики орієнтувались на такі показники: рівень SpO<sub>2</sub> = 95 % і вище свідчить про надійну життєздатність тканин кишки та хороші умови для формування анастомозу або зашивання ран; рівень SpO<sub>2</sub> від 89 % до 95 % – про умовно сумнівну життєздатність такої ділянки з можливістю відновлення мікроциркуляції у капілярах після завершення спазму, що виникав внаслідок молекулярного струсу під дією ударної хвилі (контузія стінки кишки); рівень SpO<sub>2</sub> нижче ніж 89 % свідчить про різке погіршення мікроциркуляції в зоні вимірювання та розвиток некротичних явищ у стінці кишки [9].

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета статистичного аналізу Stata 12.1 (Serial Number: 40120578442). Описову статистику наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення для кількісних показників – M (SD), як абсолютні числа та відсотки – для якісних параметрів. Для порівняння кількісних параметрів між групами після оцінювання відповідності закону нормального розподілу даних використано критерій Манна-Вітні. Для оцінювання значущості різниці за розподілами якісних ознак використали критерій  $\chi^2$  Пірсона та точний критерій Фішера при малій кількості спостережень у підгрупах (менше ніж 5). Різницю між показниками вважали статистично значущою при p < 0,05.



**Рис. 1.** Оксиметрія ділянки ушкодженої кишки. **а:** у зоні проникного вогнепального ушкодження тонкої кишки ( $SpO_2 = 96\%$ ); **б:** на відстані 2 см від зони ушкодження ( $SpO_2 = 99\%$ ). Кишка життєздатна. Виконали хірургічну обробку країв рани кишки з наступним зашиванням 2-рядним швом в 3/4 за О. Мельниковим. Після стабілізації стану здійснили евакуацію санітарним транспортом послідовно на III та IV рівні медичного забезпечення. Післяопераційний період без ускладнень, одужання.

## Результати

Хірургічні втручання на II РМЗ здійснили в межах I фази тактики DCS в обох групах, а інтраопераційну оксиметрію застосували у всіх 76 (100 %) поранених основної групи.

У разі ушкоджень тонкої та/або ободової кишки послідовно здійснювали вимірювання, починаючи від країв вогнепальної рани кишки з кроком до 2 см, що визначено шириною датчика. Це давало змогу виявити життєздатні зони на мінімальній відстані від місця поранення з зашиванням ушкоджень кишки. При крайових ушкодженнях ділянок кишки така інтраопераційна тактика дала змогу захити рану або сформувати анастомоз в 3/4 за О. Мельниковим (рис. 1).

Якщо виявляли ознаки погіршення мікроциркуляції в стінці кишки та за наявності некротизованих тканин, їх висікали, виконували резекції ділянок кишки з формуванням анастомозів або здійснювали обструктивні резекції залежно від ситуації.

Характер хірургічних операцій в межах I фази тактики DCS у групах порівняння наведено в таблиці 2.

За необхідності в умовно сумнівних щодо життєздатності ділянках кишки результати вимірювання фіксували, акцентовано передавали хірургам наступного етапу для ухвалення рішення щодо лікувальної тактики надалі (рис. 2).

Після виконання хірургічних операцій у межах I фази тактики DCS на II РМЗ всі поранені евакуйовані на наступний РМЗ. Під час евакуації жили заходів зі стабілізації загального стану в обсязі Damage Control Resuscitation (II фаза тактики DCS). На III РМЗ після стабілізації загального стану впродовж 24–48 год усі поранені прооперовані в межах III фази DCS (табл. 3).

Під час виконання III фази тактики DCS інтраопераційну оксиметрію кишки здійснили в 26 (34,2 %) клінічних спосте-

реженнях для контролю раніше зашитих ушкоджень, сформованих анастомозів і в зоні проксимальної, дистальної куку обструктивно резектованих ділянок кишки перед формуванням міжкишкових анастомозів. Стан мікроциркуляції тканин стінки кишки визначали на відстані до 6–8 см із кроком 2 см, починаючи від обструктивно заглушених кінців. У 2 спостереженнях при раніше сформованих ентеро-ентеро- (1) та ілеотрансверзо- (1) анастомозах встановили зниження показника оксигенації  $SpO_2$  до 86 % та 78 % відповідно. Це свідчило про значну недостатність кровообігу в тканинах стінки кишки на цьому рівні з високою ймовірністю розвитку некрозу кишки та неспроможності анастомозу. Такі анастомози потребували резекції з повторним формуванням відповідно ентеро-ентеро- (1) та ілеотрансверзо- (1) анастомозу в межах життєздатних тканин.

Під час інтраопераційного контролю трьох раніше зашитих ушкоджень тонкої кишки та двох раніше зашитих ушкоджень ободової кишки зафіксовано різке зниження оксигенації тканин у ділянках сформованих швів до 84–92 %. Застосування при цьому альтернативного методу, а саме безконтактної термографії, підтвердило сумнівну життєздатність стінки кишки у цій ділянці. Тому необхідно було виконати резекцію цих ділянок із наступним формуванням ентеро-ентероанастомозу «бік у бік» ( $n = 3$ ) апаратним способом із застосуванням лінійних степлерів. Під час виконання резекції нежиттєздатних ділянок ободової кишки в одному клінічному спостереженні сформовано ілеотрансверзоанастомоз «бік у бік», в одному випадку виконана обструктивна резекція з виведенням кінцевої колостоми.

У трьох поранених, оперованих за тактикою DCS, після виконаних обструктивних резекцій під час інтраопераційної контрольної оксиметрії перед формуванням анастомозу у двох випадках виявлено зниження оксигенації в стінці

Таблиця 2. Характер операції на порожнистих органах в I фазі тактики DCS

Орган	Характер операції	Основна група, n = 76		Група порівняння, n = 87		$\chi^2$ Pearson, p
		n	%	n	%	
Тонка кишка	Зашивання кишки	9	11,8	24	27,6	0,013 <sup>#</sup>
	Обструктивна резекція	45*	59,2	57**	65,5	0,407
	Резекція та анастомоз	3	4,0	2	2,3	0,543
Ободова та пряма кишка	Зашивання кишки	6	7,9	9	10,4	0,589
	Зашивання брижі	10	13,2	13	15,0	0,744
	Обструктивна резекція або геміколектомія без формування анастомозу	45	59,2	51	58,6	0,939
	Правобічна геміколектомія, ілеотрансверзоанастомоз	1	1,3	–	–	0,283
	Резекція та колостома	2	2,6	3	3,5	0,763
Шлунок	Зашивання шлунка	4	5,3	7	8,1	0,480
Дванадцятипала кишка	Зашивання дванадцятипалої кишки	1	1,3	5	5,8	0,134
	Циркулярний анастомоз	1	1,3	2	2,3	0,641

\*: резекція 2 ділянок – 4 спостереження; \*\*: резекція 2 ділянок – 5 спостережень, 3 ділянок – 1 спостереження;

<sup>#</sup>: різниця між групами статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 3. Характер операцій на порожнистих органах в III фазі DCS на III рівні медичного забезпечення

Орган	Характер операції	Основна група, n = 76		Група порівняння, n = 87		$\chi^2$ Pearson p
		n	%	n	%	
Тонка кишка	Ентеро-ентероанастомоз	40*	52,6	47**	54,0	0,859
	Резекція кукси, ентеро-ентероанастомоз	2	2,6	2	2,3	0,891
	Резекція зашитої ділянки кишки, ентеро-ентероанастомоз	3	4,0	2	2,3	0,543
	Резекція анастомозу, ентеро-ентероанастомоз	1	1,3	–	–	–
	Кінцева ілеостома	–	–	5	5,8	–
Ободова кишка	Правобічна геміколектомія (резекція), ілеотрансверзоанастомоз	2	2,6	3	3,5	0,763
	Ілеотрансверзоанастомоз	19	25,0	9	10,4	0,013 <sup>#</sup>
	Трансверзосигмоанастомоз	11	14,5	4	4,6	0,030 <sup>#</sup>
	Кінцева колостома	11	14,5	28	32,2	0,008 <sup>#</sup>
	Резекція зашитої ділянки кишки, колостома	1	1,3	1	1,2	0,923
	Резекція кукси, колостома	1	1,3	–	–	–
Шлунок	–	–	–	–	–	
Дванадцятипала кишка	Гастроентероанастомоз	–	–	1	1,2	–

\*: у 4 спостереженнях – 2 анастомози; \*\*: у 5 спостереженнях – 2 анастомози, в 1 спостереженні – 3 анастомози;

<sup>#</sup>: різниця статистично значуща.



**Рис. 2.** Оксиметрія при вогнепальному ушкодженні тонкої кишки – SpO<sub>2</sub> = 94 %, тобто ділянка кишки з ознаками молекулярного струсу на межі оцінена як «сумнівно життєздатна»; зашили ушкоджені ділянки кишки, пораненого евакуйовано на III рівень медичного забезпечення з акцентованою адресною передачею інформації. Під час повторного вимірювання визначено SpO<sub>2</sub> = 96 %, доцільна органозберігальна тактика, за даними динамічного вимірювання SpO<sub>2</sub>.

**Рис. 3.** Оксиметрія в III фазі DCS для визначення мікроциркуляції після обструктивної резекції ободової кишки. Кукса життєздатна.

**Таблиця 4.** Характер хірургічних операцій в III фазі DCS залежно від показників SpO<sub>2</sub>

Характер хірургічних операцій у I фазі DCS, n		Оксиметрія в III фазі DCS, n, %	SpO <sub>2</sub>	Характер хірургічних операцій у III фазі DCS залежно від показника SpO <sub>2</sub> , n	
Обструктивна резекція тонкої кишки	45*	14 (31,1 %)*	>95	Ентеро-ентероанастомоз	16**
			88	Резекція кукси, ентеро-ентероанастомоз	2
			80		
Обструктивна резекція ободової кишки	45	7 (15,6 %)	84	Резекція кукси, колостома	1
			>95	Трансверзосигмоанастомоз	3
			>95	Ілеотрансверзоанастомоз	3
Зашивання тонкої кишки	9	3 (33,3 %)	88	Резекція, ентеро-ентероанастомоз	3
			86		
			90		
Зашивання ободової кишки	6	2 (33,3 %)	86	Резекція, ілеотрансверзоанастомоз	1
			84	Резекція, колостома	1
Ілеотрансверзоанастомоз	1	1 (100 %)	78	Резекція, ілеотрансверзоанастомоз	1
Ентеро-ентероанастомоз	3	3 (100 %)	86	Резекція, ентеро-ентероанастомоз	1
			>95	Ревізія анастомозу	2***
Загалом	109	30 (27,5 %)			34

\*: у 4 спостереженнях – 2 ділянки; \*\*: у 4 спостереженнях – по 2 ентеро-ентероанастомози; \*\*\*: під час ревізії та оксиметрії стан сформованих ентеро-ентероанастомозів задовільний.

Таблиця 5. Характеристика ускладнень

Характер ускладнення	Основна група, n = 76		Група порівняння, n = 87		$\chi^2$ Pearson, p
	n	%	n	%	
Неспроможність ентеро-ентероанастомозу	1	1,3	4	4,6	0,225
Неспроможність швів дванадцятипалої кишки	1	1,3	1	1,2	0,923
Некроз зашитої ділянки тонкої кишки	–	–	1	1,2	–
Некроз зашитої ділянки ободової кишки	–	–	4	4,6	–
Некроз ободової кишки	–	–	1	1,2	–
Некроз колостоми	–	–	2	2,3	–
Загалом	2	2,6	13	15,0	0,007 <sup>#</sup>

<sup>#</sup>: різниця між групами статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

обструктивно заглушених ділянок кукс тонкої кишки до рівня 80 % та 88 %, в одного пацієнта – ободової кишки ( $SpO_2 = 84$  %). Це зумовило необхідність резекції нежиттєздатних ділянок кишки завдовжки 4–10 см із формуванням надалі ентеро-ентероанастомозу ( $n = 2$ ) та колостоми ( $n = 1$ ).

У 18 спостереженнях під час інтраопераційного контролю обструктивно заглушених кукс тонкої та ободової кишок показники оксигенації  $SpO_2$  становили 95 % і більше (рис. 3). Це свідчило про задовільну мікроциркуляцію в стінці кишки та дало змогу сформуванню у 12 клінічних випадках ентеро-ентероанастомоз, у 3 – ілеотрансверзоанастомоз, у 3 – трансверзосигмоанастомоз.

Загалом у 26 поранених обстежили 30 ділянок тонкої і товстої кишок. Характер хірургічних операцій на порожнистих органах в III фазі DCS при застосуванні інтраопераційної оксиметрії наведено в таблиці 4.

У післяопераційному періоді в основній групі ускладнення, як-от неспроможність анастомозу та швів дванадцятипалої кишки зафіксовано у 2 (2,6 %) клінічних спостереженнях. У контрольній групі ускладнення, зокрема неспроможність ентеро-ентероанастомозу, уштитих ділянок кишківника, некрозу ділянок кишківника, зафіксовано в 13 (15,0 %) випадках. Загальну характеристику виявлених ускладнень наведено в таблиці 5.

## Обговорення

Отже, досвід інтраопераційного застосування прямої оксиметрії при ВУЖ довів її високу ефективність як простого, швидкого у виконанні та надійного способу визначення мікроциркуляції (життєздатності) стінок ушкоджених порожнистих органів, що дає змогу оптимізувати обсяг хірургічних втручань у межах тактики DCS.

Аналіз клінічних спостережень дав змогу ґрунтовно підтвердити, що:

– показник оксигенації  $SpO_2$  95 % і вище свідчить про надійну життєздатність тканин кишки та хороші умови для формування анастомозу або зашивання ран;

– рівень оксигенації  $SpO_2$  від 89 % до 95 % свідчить про умовно сумнівну життєздатність стінки кишки, а отже необхідно ухвалити обґрунтоване рішення щодо зберігальної тактики. При органозберігальній тактиці в I фазі DCS імперативом є

адресна передача інформації хірургам наступного етапу з акцентом на контроль ушкодженої ділянки кишки (повторні вимірювання) під час III фази DCS та ухвалення остаточного рішення щодо хірургічної тактики;

– показник оксигенації стінки кишки  $SpO_2$  менше ніж 89 % свідчить про суттєве погіршення мікроциркуляції в зоні вимірювання та високий ризик розвитку некротичних явищ у стінці кишки, що потребує невідкладного видалення некротичних ділянок.

Ці дані зіставні з результатами, що отримані в експерименті [7] та під час застосування прямої оксиметрії в лікуванні гострих захворювань ЧП, зокрема при гострій кишковій непрохідності [8,9].

Методика інтраопераційної оксиметрії в I фазі тактики DCS дала змогу оптимізувати характер хірургічного втручання на порожнистих органах і запобігти розвитку ускладнень на наступних РМЗ.

Застосування інтраопераційної оксиметрії у III фазі тактики DCS у поранених дало змогу визначити стан життєздатності тканин стінки кишки й у такий спосіб оптимізувати характер хірургічного втручання при контролі зашитих ран і після обструктивних резекцій для формування анастомозів. В основній групі формування ілеотрансверзоанастомозів збільшено на 14,6 % ( $p = 0,013$ ), а трансверзосигмоанастомозів – на 9,9 % ( $p = 0,030$ ). Це стало можливим внаслідок обґрунтованої відмови від формування кінцевих стом. В основній групі ілеостоми не формували, у групі порівняння вони сформовані у 5,8 % поранених. Формування колостом також зменшено на 17,7 % ( $p = 0,008$ ).

Послідовне застосування інтраопераційної оксиметрії в I та III фазах тактики Damage Control Surgery дало змогу оптимізувати хірургічну тактику, що сприяло зменшенню розвитку ускладнень в основній групі на 12,4 % ( $p = 0,007$ ).

## Висновки

1. Інтраопераційна оксиметрія при вогнепальних ушкодженнях порожнистих органів живота – простий, швидкий та ефективний метод, який дає змогу визначити життєздатність тканин стінки порожнистого органа.

2. У I фазі тактики Damage Control Surgery інтраопераційна оксиметрія дала змогу чітко визначити стан життєздатності

тканин стінок порожнистих органів та оптимізувати характер хірургічного втручання у поранених у межах зашивання ран або виконання обструктивних резекцій. Крім того, цей метод дав змогу не виконувати резекцію ділянок, які визначені на межі сумнівно життєздатними, а ухвалювати остаточне рішення під час III фази тактики Damage Control Surgery.

3. Інтраопераційна оксиметрія у III фазі тактики Damage Control Surgery дала змогу контролювати стан життєздатності тканин стінки кишки після операцій I фази, й у такий спосіб оптимізувати характер хірургічного втручання під час контролю зашитих ран і після обструктивних резекцій для формування анастомозів (в основній групі формування ілеотрансверзоанастомозів збільшено на 14,6 %,  $p = 0,013$ ; трансверзосигмоанастомозів – на 9,9 %,  $p = 0,030$ ) внаслідок обґрунтованої відмови від формування кінцевих стом (в основній групі ілеостоми не формували, у групі порівняння сформовані в 5,8 % поранених; формування колостом знизено на 17,7 %,  $p = 0,008$ ).

4. Послідовна інтраопераційна оксиметрія в I та III фазах тактики Damage Control Surgery дала змогу оптимізувати хірургічну тактику, сприявши зменшенню розвитку ускладнень в основній групі на 12,4 % ( $p = 0,007$ ).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у ширшому впровадженні інтраопераційної оксиметрії в клінічну практику, продовженні вивчення ефективності її застосування для діагностики життєздатності тканин ушкоджених порожнистих органів та оптимізації хірургічної тактики у разі бойової травми живота.

#### Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Української військово-медичної академії «Розроблення та удосконалення сучасних медичних технологій діагностики та лікування бойової хірургічної травми», державний реєстраційний № 0123U102822 (04.2023–12.2023).

#### Відомості про автора:

Собко І. В., полковник медичної служби, канд. мед. наук, доцент каф. військової хірургії, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0003-9177-0237

#### Information about the author:

Sobko I. V., Colonel of Medical Service, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Military Surgery, Military Medical Academy of Ukraine, Kyiv.

#### References

1. Shaprynskyi VO, Kanikovskiy OE, Shaprynskyi EV, Martsynkovskiy IP, Ordatii AV, Korobko VA, et al. [Analysis of the results of treatment of small and large intestine damage in combat trauma of the abdomen]. *Hospital Surgery. Journal named after L. Kovalchuk*. 2022;(4):74-8. Ukrainian. doi: 10.11603/2414-4533.2022.4.13619
2. Vardhan S, Deshpande SG, Singh A, Aravind Kumar C, Bisen YT, Dighe OR. Techniques for Diagnosing Anastomotic Leaks Intraoperatively in Colorectal Surgeries: A Review. *Cureus*. 2023;15(1):e34168. doi: 10.7759/cureus.34168
3. Lurin IA, Humenyuk KV, Tymchuk OB, Popova OM. [The gun-shot woundings of large bowel as a predictor of severe course of fighting abdominal trauma]. *Klinichna khirurgiia*. 2021;88(7-8):39-43. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2021.7-8.39
4. Jávor P, Donka T, Horváth T, Sándor L, Török L, Szabó A, et al. Impairment

- of Mesenteric Perfusion as a Marker of Major Bleeding in Trauma Patients. *J Clin Med*. 2023;12(10):3571. doi: 10.3390/jcm12103571
5. Bryski MG, Frenzel Sulyok LG, Kaplan L, Singhal S, Keating JJ. Techniques for intraoperative evaluation of bowel viability in mesenteric ischemia: A review. *Am J Surg*. 2020;220(2):309-15. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.01.042
6. Huber W, Zanner R, Schneider G, Schmid R, Lahmer T. Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:50. doi: 10.3389/fmed.2019.00050
7. Suzuki Y, Yamamoto M, Sugiyama K, Akai T, Suzuki K, Kawamura T, et al. Usefulness of a finger-mounted tissue oximeter with near-infrared spectroscopy for evaluating the intestinal oxygenation and viability in rats. *Surg Today*. 2021;51(6):931-40. doi: 10.1007/s00595-020-02171-8
8. Salusjärvi JM, Carpelan-Holmström MA, Louhimo JM, Kruuna O, Scheinin TM. Intraoperative colonic pulse oximetry in left-sided colorectal surgery: can it predict anastomotic leak? *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(3):333-6. doi: 10.1007/s00384-018-2963-4
9. Omar H, Farag A, Sah VP, Mohsen AA, Mashhour AN. Evaluation of the efficacy of wireless sterilizable pulse oximeter in assessment of bowel viability during surgery. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2020;39(4):879-88. doi: 10.4103/ejs.ejs\_100\_20
10. Roberts DJ, Bobrovitz N, Zygum DA, Kirkpatrick AW, Ball CG, Faris PD, et al. Evidence for use of damage control surgery and damage control interventions in civilian trauma patients: a systematic review. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):10. doi: 10.1186/s13017-021-00352-5
11. Kashtalyan MA, Kvasnevsky YA, Kvasnevsky OA, Kolotvin AO, Kolotvina LI, Ilyina-Stognienko VY. [Application of "Damage control surgery" for fire injuries of the intestine]. *Odesa medical journal*. 2021;0(6):38-42. Ukrainian. doi: 10.54229/2226-2008-2021-6-7
12. Zarutskiy YL, Aslanyan SA, Zhovtonozhko OI, Oliinyk YM, Forostyanyi PP, Honcharuk VS, et al. Anatomical-functional scale of estimation of the trauma severity in wounded persons with thoracoabdominal injuries in environment of conduction of The Joint Armed Forces Operation. *Klinichna khirurgiia*. 2020;87(1-2):3-7. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2020.1-2.03

# Вплив оклюзійно-стенотичних уражень артерій голови і шиї на методи та результати хірургічного лікування розривів артеріальних аневризм

В. П. Комарницький<sup>1,А,В,С,D,F</sup>, М. Ю. Орлов<sup>1,А,С,D,E,F</sup>, О. Ю. Полковніков<sup>1,А,С,E,F</sup>,  
О. Є. Скобська<sup>1,А,E,F</sup>, М. В. Єлейник<sup>1,А,С,E,F</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, <sup>2</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

артеріальна аневризма, оклюзійно-стенотичні ураження, артерії головного мозку, брахіоцефальні артерії, хірургічне лікування.

## Keywords:

arterial aneurysm, occlusive-stenotic lesions, cerebral arteries, brachiocephalic trunk, operative surgical procedures.

Надійшла до редакції /  
Received: 02.08.2024

Після доопрацювання /  
Revised: 22.08.2024

Схвалено до друку /  
Accepted: 04.09.2024

Конфлікт інтересів:  
відсутній.

Conflicts of interest:  
authors have no conflict  
of interest to declare.

\*E-mail:  
aupolkovnikov@gmail.com

**Мета роботи** – проаналізувати результати хірургічного лікування пацієнтів із розривами артеріальних аневризм за наявності оклюзійно-стенотичних уражень артерій голови та шиї, оцінити вплив комбінованого ураження на вибір методу хірургічного лікування.

**Матеріали і методи.** Здійснили ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів з аневризматичною хворобою артерій голови та шиї, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» у 2006–2022 рр. До основної групи залучено 63 пацієнти з оклюзійно-стенотичними ураженнями артерій голови та шиї; до групи порівняння – 63 пацієнти без оклюзійно-стенотичних уражень артерій голови та шиї. Усім хворим здійснили комплексне клініко-інструментальне обстеження й оцінювання неврологічного статусу за шкалами, хірургічне лікування при розриві артеріальної аневризми. Аналіз даних виконали, використавши статистичні методи.

**Результати.** Оклюзійно-стенотичні ураження артерій голови та шиї частіше виникають у чоловіків, максимальна різниця за віком виявлена при стенозі 50–75 % (чоловіки – 48,30 ± 2,51 року; жінки – 62,00 ± 5,06 року,  $p < 0,01$ ). Стеноз артерій голови та шиї частіше виявляли при розривах артеріальних аневризм середньої мозкової артерії. В основній групі зафіксовано 5 летальних випадків, у групі порівняння – 2 ( $p = 0,25$ ).

**Висновки.** Розриви артеріальних аневризм діагностують, коли є стеноз середньої мозкової артерії ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з оклюзійно-стенотичними ураженнями артерій голови та шиї розриви аневризм виявляють у середньому віці ( $p = 0,0001$ ). Комбінація стенозу й аневризми ускладнює перебіг захворювання та впливає на вибір хірургічного методу. Пацієнти з комбінованими ураженнями мають вищий ризик ішемічних ускладнень ( $p = 0,03$ ). Основні фактори ризику – оклюзійно-стенотичні ураження артерій голови та шиї, повторні крововиливи та масивні внутрішньочерепні крововиливи.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 183-189

## The influence of occlusive-stenotic lesions of the arteries of the head and neck on the methods and results of surgical treatment of ruptured arterial aneurysms

V. P. Komarnytskyi, M. Yu. Orlov, O. Yu. Polkovnikov, O. Ye. Skobska, M. V. Yelieinyk

**Aim:** to analyze the results of surgical treatment of patients with ruptured arterial aneurysms in the presence of occlusive-stenotic lesions of cerebral arteries and to evaluate the impact of combined lesions on the choice of surgical treatment method.

**Materials and methods.** A retrospective study was conducted on the medical histories of patients with aneurysmal disease of cerebral arteries from 2006 to 2022. The main group consisted of 63 patients with occlusive-stenotic lesions of cerebral arteries who underwent surgery for ruptured arterial aneurysm. The comparison group included 63 patients without occlusive-stenotic lesions. The analysis included an assessment of neurological status, examination results, and statistical data processing.

**Results.** Occlusive-stenotic lesions of the head and neck arteries were more frequently observed in men, the maximum difference in age was found at a stenosis of 50–75 % (men – 48.30 ± 2.51 years; women – 62.00 ± 5.06 years,  $p < 0.01$ ). Cerebral artery stenosis was more commonly observed in cases of ruptured middle cerebral artery aneurysms. The main group had more fatal cases ( $n = 5$ ) compared to the comparison group ( $n = 2$ ),  $p = 0.25$ .

**Conclusions.** Ruptured arterial aneurysms are more frequently diagnosed in the presence of middle cerebral artery stenosis ( $p < 0.05$ ). Ruptured aneurysms in patients with occlusive-stenotic lesions of cerebral arteries

are more often diagnosed in middle age ( $p = 0.0001$ ). The combination of stenosis and aneurysm complicates the disease course and affects the choice of surgical method. Patients with combined lesions have a higher risk of ischemic complications ( $p = 0.03$ ). The greatest life risks arise from ruptured arterial aneurysms in men with concomitant arterial stenosis. The main risk factors are occlusive-stenotic lesions of the arteries, recurrent hemorrhages, and large intracranial hemorrhages.

**Modern medical technology. 2024;16(3):183-189**

Розриви артеріальних аневризм (АА) головного мозку в поєднанні з оклюзійно-стенотичними ураженнями (ОСУ) артерій голови та шиї – тяжкі й досить поширені види цереброваскулярної патології.

На ефективність хірургічного лікування впливають ступінь ОСУ артерій голови та шиї, розвиток компенсаторного колатерального кровотоку, тяжкість неврологічного статусу хворих у передопераційному періоді, анатомічні форми крововиливу при розривах АА, розвиток ангіоспазму, локалізація та розмір аневризми [1], строки хірургічного втручання з моменту розриву АА, вибір оптимальної хірургічної методики (транскраніальної [2,3], ендovasкулярної [4,5,6,] або їх комбінації).

До факторів інтраопераційного ризику належать обсяг і тривалість операції, кількість виключених із кровотоку аневризм, старший вік пацієнтів [7,8,9], більший ступінь стенозу й ангіоспазму, наявність ішемічних ускладнень [7,9,10], об'єм, характер і локалізація внутрішньочерепного крововиливу, тривалість ретракції мозку та застосування під час хірургічного втручання тимчасового кліпуння артерії – носія АА.

Перфузія головного мозку при розривах АА залежить від наявності спазму судин головного мозку [3,8,10] та вираженості і ступеня компенсації ОСУ артерій голови та шиї [1,7,11,12]. ОСУ артерій голови та шиї можуть бути компенсовані та бути випадковою знахідкою під час ангіографії або можуть мати клінічні прояви, і тоді визначають гостре порушення мозкового кровообігу.

Хірургічне лікування забезпечує безпосередній результат (профілактика повторного розриву) та істотно покращує прогноз захворювання при виключенні АА з кровотоку за допомогою кліпуння шийки АА, ендovasкулярної емболізації спіралями, що відокремлюються [3,13,14] (у складних випадках – зі стент- або балон-асистенцією), встановлення потік-скеровуючого стента або шляхом комбінації цих методик із можливістю безпечно відновлення гемодинаміки.

Рішення про вибір хірургічної методики ухвалюють індивідуально, враховуючи багато факторів, як-от вік і загальний стан пацієнта, форма та розмір АА, анатомічна форма геморагічного інсульту, оцінка гемодинамічної ситуації головного мозку [3,11], кваліфікація хірурга тощо. ОСУ артерій голови та шиї можуть призводити до хронічної ішемії мозку. Стенотично змінена шийка АА під час операції може призвести до нерадикального виключення АА з залишковою шийкою або зі зменшення просвіту судини, що несе АА, та розвитком постопераційної ішемії в результаті стенозу. Поєднання АА й ОСУ артерій голови і шиї значно ускладнює перебіг захворювання, впливає на перебіг операції та результати лікування.

Отже, поглиблене вивчення особливостей цієї комбінованої патології сприятиме отриманню більш обґрунтованих теоретичних положень і виробленню прямих рекомендацій щодо поліпшення результатів хірургічного лікування хворих

із розривами артеріальних аневризм головного мозку на тлі ОСУ артерій голови та шиї [2,8,15].

## Мета роботи

Проаналізувати результати хірургічного лікування пацієнтів із розривами артеріальних аневризм за наявності оклюзійно-стенотичних уражень артерій голови та шиї, оцінити вплив комбінованого ураження на вибір методу хірургічного лікування.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із розривами АА судин головного мозку та ОСУ артерій голови та шиї, які перебували на лікуванні у ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» у 2006–2022 рр. До основної групи залучено 63 пацієнти з оклюзійно-стенотичними ураженнями артерій голови та шиї; до групи порівняння – 63 пацієнти без оклюзійно-стенотичних уражень артерій голови та шиї. Усім хворим здійснили комплексне клініко-інструментальне обстеження й оцінювання неврологічного статусу за шкалами, хірургічне лікування при розриві артеріальної аневризми. Аналіз даних виконали, використавши статистичні методи.

Для перевірки припущення про наявність причинно-наслідкових зв'язків між ОСУ артерій голови та шиї з клініко-морфологічними особливостями інсульту здійснили ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із розривами АА у двох паралельних групах за період з 2006 до 2022 рр. Усім хворим здійснили хірургічне лікування при розриві АА.

Клінічне обстеження передбачало оцінювання неврологічного та соматичного статусу, отоневрологічне, нейроофтальмологічне обстеження, ЕКГ, клінічні та біохімічні аналізи крові. Лабораторні дослідження здійснили з акцентом на особливості системи гемостазу, враховуючи параметри гематокриту. Неврологічний статус пацієнтів оцінювали під час госпіталізації, в післяопераційному періоді в динаміці. Для оцінювання тяжкості стану хворих у гострому періоді крововиливу використали шкалу Hunt–Hess (W. Hunt, R. Hess, 1968). Крім визначення тяжкості загального стану, оцінювали стан свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ; G. Teasdale, B. Jennett, 1974), а також вираженість загальнономозкового, осередкового та менінгіального синдромів. Оцінювання загального стану та неврологічного статусу хворих – основа клінічного аналізу, здійснені в динаміці госпітального етапу лікування.

Результати опрацювали за допомогою програмного пакета Statistica 10. Відповідність закону нормального розподілу перевіряли за критерієм Шапіро–Віллка. Нормально розподі-

лені дані (вік) наведено як середнє арифметичне значення (M) та стандартна помилка середнього (m). Для порівняння нормально розподілених даних використали t-критерій Стюдента. Дані, що не підпорядковувались закону нормального розподілу, наведено як медіану та інтерквартильний розмах (Me [Q1; Q2]). Для них застосували непараметричні критерії статистичного аналізу. Для парних порівнянь частот і часток використали критерії Пірсона ( $\chi^2$ ), Фішера (F) та Стюдента (t). У разі порівняння більше ніж двох груп застосували Н-тест Краскела–Волліса: зіставлення груп пацієнтів за віком та статтю, за станом порушення свідомості (ШКГ) і тяжкості хворого з субарахноїдальним крововиливом (шкали Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS) і Hunt–Hess). Рівень значущості під час дослідження –  $\alpha = 0,05$ .

Від усіх пацієнтів отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директивою Європейського товариства 86/609 щодо участі людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказом Міністерства охорони здоров'я України зі змінами від 23.09.2009 р. № 690.

## Результати

Розподіл за віком та статтю у групі дослідження (126 пацієнтів): 76 (60,32 %) чоловіків і 50 (39,68 %) жінок. Вік хворих – від 31 до 77 років. Середній вік хворих (M  $\pm$  m) – 55,90  $\pm$  0,76 року; чоловіки – 54,30  $\pm$  0,94 року, жінки – 58,30  $\pm$  1,19 року ( $p < 0,001$ ).

Під час аналізу ураження артерій головного мозку за ступенем вираженості оклюзійно-стенотичного ураження артерій голови та шиї пацієнтів основної групи поділили на п'ять підгруп: 1 – легкий стеноз, до 50 %; 2 – стеноз 50–75 %; 3 – 75–94 %; 4 – 95–100 %; 5 – оклюзійно-стенотичні зміни стінки артерії у пришийковій ділянці аневризми. Найбільше пацієнтів – у 1 (n = 21, легкий стеноз – до 50 %) та 5 (n = 19, зміни у пришийковій ділянці аневризми) підгрупах (рис. 1).

Статистичний аналіз за Краскелом–Воллісом показав: у загальному масиві хворих основної групи (5 підгруп) та групі порівняння відмінностей за віком не виявлено (H (4, 126) = 1,5,  $p = 0,9$ ).

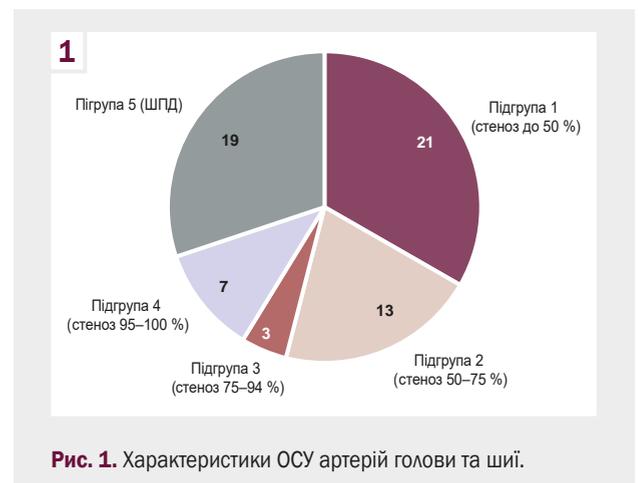
Встановлено, що ОСУ артерій голови та шиї швидше розвиваються у чоловіків (чоловіки – 54,33  $\pm$  0,94 року; жінки – 58,33  $\pm$  1,19 року,  $p < 0,001$ ). Максимально виражена різниця за віком зафіксована в 2 підгрупі основної групи, де вираженість стенозу становила 50–75 %: чоловіки – 48,30  $\pm$  2,51 року – середній вік, за ВООЗ; жінки – 62,00  $\pm$  5,06 року – похилий вік,  $p < 0,001$  (табл. 1).

Розподіл пацієнтів за локалізацією АА у басейнах мозкових артерій в основній групі та групі порівняння наведено на рис. 2. В обох групах переважали аневризми комплексу передньої мозкової – передньої сполучної артерії (ПМА–ПСА). Встановлено, що при розривах АА судин головного мозку ОСУ артерій голови та шиї частіше виявляють у середній мозковій артерії (основна група – 25,4 %, група порівняння – 12,7 %;  $p = 0,07$ ).

**Таблиця 1.** Розподіл пацієнтів за статтю та віком у клінічних групах (за критерієм Стюдента)

Група / стать		Вік, M $\pm$ m (роки)	
		Основна група, n = 63	Група порівняння, n = 63
Підгрупа 1, n = 21	Чоловіки, n = 12	56,40 $\pm$ 2,13	54,30 $\pm$ 0,94
	Жінки, n = 9	56,60 $\pm$ 2,96	58,30 $\pm$ 1,19
p		0,68	0,001*
Підгрупа 2, n = 13	Чоловіки, n = 7	48,30 $\pm$ 2,51	54,30 $\pm$ 0,94
	Жінки, n = 6	62,00 $\pm$ 5,06	58,30 $\pm$ 1,19
p		0,0001*	0,001*
Підгрупа 3, n = 3	Чоловіки, n = 3	56,00 $\pm$ 4,04	54,30 $\pm$ 0,94
	Жінки, n = 0	–	58,30 $\pm$ 1,19
p		–	0,001*
Підгрупа 3, n = 7	Чоловіки, n = 5	58,40 $\pm$ 2,58	54,30 $\pm$ 0,94
	Жінки, n = 2	55,00 $\pm$ 1,00	58,30 $\pm$ 1,19
p		0,14	0,001*
Підгрупа 5, n = 19	Чоловіки, n = 11	53,72 $\pm$ 3,11	54,30 $\pm$ 0,94
	Жінки, n = 8	58,25 $\pm$ 1,85	58,30 $\pm$ 1,19
p		0,019*	0,001*

\*: статистично значуща різниця чоловіків і жінок за віком ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Характеристики ОСУ артерій голови та шиї.

Для об'єктивного оцінювання тяжкості стану пацієнтів під час госпіталізації застосували ШКГ, шкали WFNS і Hunt–Hess (табл. 2, 3, 4).

У результаті оцінювання тяжкості стану хворих за шкалою Hunt–Hess значуща різниця між основною групою та групою порівняння не виявлена. За даними оцінювання за шкалою WFNS, більше пацієнтів у групі порівняння мали легший II ступінь і менше хворих мали III ступінь. Пацієнти в групі порівняння в 36,5 % випадків мали помірне приглушення за ШКГ.

Загальна летальність становила 7 (5,6 %) випадків. Зокрема, констатовано 5 (7,93 %) летальних випадків в основній

2

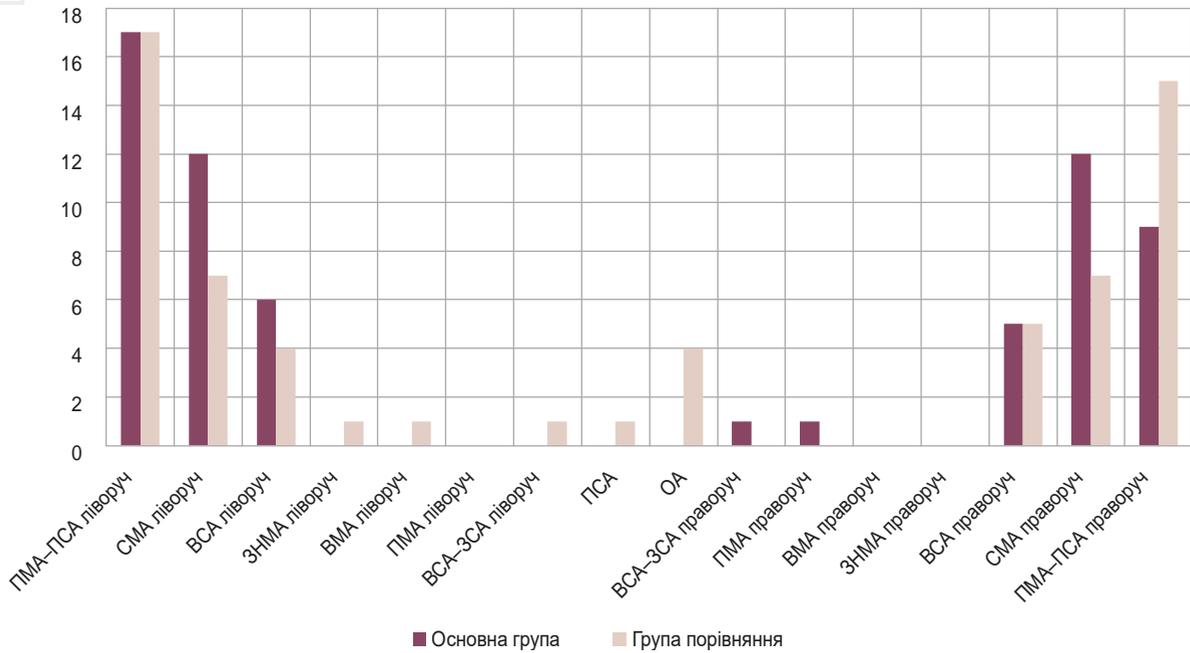


Рис. 2. Розподіл локалізації АА за басейнами мозкових артерій у клінічних групах.

Таблиця 2. Рівень свідомості під час госпіталізації за ШКГ

Рівень свідомості	Основна група, n = 63		Група порівняння, n = 63		Значення статистичного критерію	p
	абс.	%	абс.	%		
Ясна (15 балів)	36	57,1	32	50,8	$\chi^2 = 0,51$	0,47
Помірне приглушення (13–14 балів)	18	28,6	23	36,5	F = 0,007	0,22
Глибоке приглушення (11–12 балів)	7	11,1	7	11,1	–	–
Сопор (9–10 балів)	1	1,6	0	0	–	–
Кома I ст. (7–8 балів)	1	1,6	0	0	–	–
Кома II ст. (5–6 балів)	0	0	1	1,6	–	–
Загалом	63	100	63	100		

Таблиця 3. Оцінювання тяжкості стану за шкалою WFNS

Тяжкість стану	Основна група, n = 63		Група порівняння, n = 63		Значення статистичного критерію	p
	абс.	%	абс.	%		
I ступінь	28	44,4	29	46,0	–	–
II ступінь	9	14,3	17	27,0	$\chi^2 = 3,1$	0,07
III ступінь	18	28,6	9	14,3	$\chi^2 = 3,8$	0,05*
IV ступінь	8	12,7	7	11,1	–	–
V ступінь	0	0,0	1	1,6	–	–
Загалом	63	100	63	100	–	–

\*: різниця статистично значуща, p < 0,05.

Таблиця 4. Оцінювання тяжкості стану за шкалою Hunt-Hess

Тяжкість стану	Основна група, n = 63		Група порівняння, n = 63		Значення статистичного критерію	p
	абс.	%	абс.	%		
I ступінь	15	23,8	20	31,7	$\chi^2 = 0,0$	0,96
II ступінь	27	42,9	24	38,1	$\chi^2 = 0,3$	0,59
III ступінь	18	28,5	17	27	–	–
IV ступінь	2	3,2	1	1,6	–	–
V ступінь	1	1,6	1	1,6	–	–
Загалом	63	100	63	100	–	–

Таблиця 5. Аналіз хірургічного лікування в клінічних групах

Назва хірургічного втручання	Загалом	
	ОГ	ГП
Кліпування АА	19	15
Кліпування АА + відмивання крові з базальних цистерн	7	–
Кліпування АА + видалення в/м гематоми	3	2
Кліпування АА + дренування шлуночкової системи	1	1
Кліпування АА + відмивання крові з базальних цистерн + перфорація кінцевої пластинки	4	11
Кліпування АА + видалення в/м гематоми + відмивання крові з базальних цистерн + перфорація кінцевої пластинки	2	1
Кліпування АА + видалення в/м гематоми + відмивання крові з базальних цистерн + декомпресивна трепанація черепа	1	–
Кліпування АА + відмивання крові з базальних цистерн + дренування шлуночкової системи	9	23
Емболізація АА спіралями	–	2
Дренування шлуночкової системи	1	–
Стентування оклюзійно-стенотичних уражень	1	–
Декомпресивна трепанація черепа	2	1
Імплантація потік-скеровуючого стента	1	–
Деконструктивне виключення АА з кровотоку	–	1
Вентрикулоперитонеостомія	2	–
Кліпування АА + видалення в/м гематоми, екстравасальна фармангіопластика	1	–
Пункція переднього рога бічного шлуночка + санація базальних лікворних цистерн + кліпування АА	1	–
Кліпування АА + укріплення стінки артерії аутом'язом	1	–
Кліпування АА + перфорація кінцевої пластинки + санація базальних лікворних цистерн + пункція переднього рога бічного шлуночка	1	–
Кліпування АА + перфорація кінцевої пластинки	5	1
Кліпування АА + видалення в/м гематоми + відмивання крові з базальних цистерн	1	–
Кліпування АА + ремоделювання біфуркації М1–М2 сегмента СМА + санація базальних цистерн	1	–
Кліпування АА + екстравасальна фармангіопластика + відмивання крові з базальних цистерн	1	2
Ремоделювання ділянки М1–М2 з деваскуляризацією АА СМА dex	1	–
Емболізація АА спіралями + тромбекстракція	1	–
Емболізація АА спіралями з балон-асистувальною технікою	1	2

## Продовження таблиці 5.

Назва хірургічного втручання	Загалом	
	ОГ	ГП
Кліпування множинних АА + ремоделювання біфуркації М1–М2 сегмента СМА + видалення в/м гематоми	1	–
Декомпресія хіазми, часткове видалення гігантської АА	–	1
ЕMBOLІЗАЦІЯ АА спіралями. Фармангіопластика	–	3
Ендоваскулярне стент-асистувальне виключення МА з кровотоку за допомогою спіралей	–	2
Видалення в/м гематоми	–	1
Ремоделювання ВСА з деваскуляризацією МА, розтин кінцевої пластинки	–	1
Локальний фібриноліз внутрішньошлуночкового крововиливу актилізе	–	1
Трахеостомія	2	4
Резекційна трепанація черепа, видалення субдуральної та в/м гематоми	–	1
Резекційна трепанація черепа, видалення субдуральної гематоми	–	1
Пластика дефекту черепа титановим імплантом	–	1
Кліпування множинних АА з ремоделюванням артеріальних фрагментів + відмивання крові з базальних цистерн + перфорація кінцевої пластинки	1	–
ЕMBOLІЗАЦІЯ АА спіралями + стентування оклюзійно-стенотичних уражень	1	–
Загалом	73	78

групі (3 – зі стенозом 50–75 %, 1 – зі стенозом 75–94 %, 1 – зі стенозом 95–100 %). Серед пацієнтів групи порівняння констатовано 2 (3,17 %) летальні випадки.

Хірургічне лікування в клінічних групах описано в таблиці 5.

### Обговорення

На вибір тактики нейрохірургічного лікування (мікрохірургічного [2,3], ендоваскулярного [9,12,15] або їх комбінації) впливають морфологічні характеристики аневризми (кількість, локалізація [3,11,12,15], розміри [1], форма самої аневризми та її шийки), наявність і ступінь ОСУ артерій голови та шиї, розвиток компенсаторно-приспосувального колатерального кровотоку, анатомічна форма, локалізація та розміри крововиливу, хронічна ішемія головного мозку [7,9,10] внаслідок оклюзійно-стенотичних уражень артерій голови та шиї, осередкові неврологічні прояви ураження головного мозку в гострий період розриву артеріальної аневризми [3,8], наявність і вираженість вазоспазму внаслідок субарахноїдального крововиливу. Встановлено, що пацієнти основної групи більш вразливі до ішемічних ускладнень порівняно з групою контролю.

Під час аналізу результатів хірургічного лікування хворих із розривами артеріальних аневризм з ОСУ артерій голови та шиї встановлено, що серед пацієнтів основної групи переважають чоловіки (60,32 %). Середній вік чоловіків з ОСУ артерій голови та шиї менший, ніж у жінок: чоловіки – 54,30 ± 0,94 року, жінки – 58,3 ± 1,19 року. Різниця за віком максимальна у 2 підгрупі основної групи, де вираженість стенозу становила 50–75 %: чоловіки – 48,30 ± 2,51 року; жінки – 62,00 ± 5,06 року. Виявлені особливості за віком [3,7,8]

і статтю [3,7,8,10] можуть свідчити про атерогенний вплив андрогенів та ангіопротекторний ефект естрогенів.

Враховуючи ризик повторного розриву артеріальної аневризми, а також ризик ішемічного інсульту у зв'язку з ОСУ артерій голови та шиї, іноді досить складно обрати правильну стратегію лікування. При комбінації розриву АА та ОСУ артерій голови та шиї доцільним вважаємо невідкладне хірургічне лікування обох уражень, спрямоване передусім на лікування найбільш симптоматичної патології. При невеликих крововиливах та задовільному неврологічному статусі пацієнта перевагу віддають мініінвазивним ендоваскулярним методикам. Одноетапна ендоваскулярна процедура є технічно можливою та ефективною для емболізації АА спіралями [1,11,15] та стентування ОСУ артерій голови та шиї [2,7,11,15].

Доведено, що при розривах АА та невеликих розмірах крововиливів перевагу слід віддавати мініінвазивним ендоваскулярним операціям, а при масивних крововиливах – транскраніальним мікрохірургічним операціям. Ці дані підтверджують відомості сучасної наукової літератури.

### Висновки

1. Розриви артеріальних аневризм при ОСУ артерій голови та шиї діагностують у чоловіків на 4 роки раніше, ніж у жінок, у середньому у віці 54,30 ± 0,94 року ( $p < 0,01$ ).

2. У результаті оцінювання тяжкості стану пацієнтів в передопераційному періоді за шкалою Hunt–Hess статистично значущих відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено; за шкалою WFNS 27,0 % пацієнтів без ОСУ артерій голови та шиї мали II ступінь і 14,3 % пацієнтів мали III ступінь тяжкості стану.

3. Комбінація розриву АА судин головного мозку та ОСУ артерій голови та шиї ускладнює перебіг захворювання та впливає на вибір хірургічного методу.

4. При розривах артеріальних аневризм головного мозку стенози середньої мозкової артерії діагностують у 25,4 % спостережень.

5. ОСУ артерій голови та шиї при розривах артеріальних аневризм спричиняє розвиток ішемічного ураження внаслідок недостатності мозкового кровотоку, ускладнюючи перебіг аневризматичної хвороби.

#### Відомості про авторів:

Комарницький В. П., лікар-нейрохірург, аспірант, молодший науковий співробітник відділення нейрохірургічної патології судин голови і шиї з рентгеноопераційною, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМНУ», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0004-5313-4720

Орлов М. Ю., д-р мед. наук, професор, лікар-нейрохірург, інтервенційний нейрорадіолог, зав. відділення нейрохірургічної патології судин голови і шиї з рентгеноопераційною, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМНУ», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3705-8631

Полковніков О. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2174-9849

Скобська О. Є., д-р мед. наук, професор, лікар-оториноларинголог, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМНУ», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0742-5090

Єлейник М. В., канд. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення нейрохірургічної патології судин голови і шиї з рентгеноопераційною, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМНУ», м. Київ, Україна

ORCID ID: 0000-0001-7290-7785

#### Information about the authors:

Komarntskyi V. P., MD, PhD student, Junior Researcher of the Department of Neurosurgical Pathology of Head and Neck Vessels, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Orlov M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurosurgical Pathology of Head and Neck Vessels, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Polkovnikov O. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Skobaska O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Yelieynyk M. V., MD, PhD, Department of Neurosurgical Pathology of Head and Neck Vessels, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

#### References

- Zhao HY, Fan DS, Han JT. [Management of severe internal carotid stenosis with unruptured intracranial aneurysm]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;51(5):829-834. Chinese. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.05.007
- Tallarita T, Sorenson TJ, Rinaldo L, Oderich GS, Bower TC, Meyer FB, et al. Management of carotid artery stenosis in patients with coexistent unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2019;132(1):94-7. doi: 10.3171/2018.9.JNS182155
- Werner C, Mathkour M, Scullen T, McCormack E, Dumont AS, Amenta PS. Multiple flow-related intracranial aneurysms in the setting of contralateral carotid occlusion: Coincidence or association? *Brain Circ.* 2020;6(2):87-95. doi: 10.4103/bc.bc\_1\_20

- Cortese J, Caroff J, Chalumeau V, Gallas S, Ikka L, Moret J, et al. Determinants of cerebral aneurysm occlusion after embolization with the WEB device: a single-institution series of 215 cases with angiographic follow-up. *J Neurointerv Surg.* 2023;15(5):446-51. doi: 10.1136/neurintsurg-2022-018780
- Fortunel A, Javed K, Holland R, Ahmad S, Haranhalli N, Altschul D. Impact of aneurysm diameter, angulation, and device sizing on complete occlusion rates using the woven endobridge (WEB) device: Single center United States experience. *Interv Neuroradiol.* 2023;29(3):260-7. doi: 10.1177/15910199221084804
- Kewlani B, Ryan DJ, Henry J, Wyse G, Fanning N. A single centre retrospective analysis of short- and medium-term outcomes using the Woven EndoBridge (WEB) device and identification of the device-to-aneurysm volume ratio as a potential predictor of aneurysm occlusion status. *Interv Neuroradiol.* 2023;29(4):393-401. doi: 10.1177/15910199221092578
- Hiramatsu R, Ohnishi H, Yagi R, Kuroiwa T, Wanibuchi M, Miyachi S. A Patient with a Large Aneurysm Complicated by Stenosis of the Internal Carotid Artery Distal to the Aneurysm in Whom Treatment Using a Pipeline Flex Was Performed. *J Neuroendovasc Ther.* 2020;14(11):501-7. doi: 10.5797/jnet.cr.2019-0129
- Yee S, Portalatin M, Sridhar M, Perrone J, Adunbarin A, Guerrero M, et al. Fatal Subarachnoid Hemorrhage From Ruptured Intracerebral Aneurysm After Carotid Endarterectomy. *J Med Cases.* 2020;11(1):12-5. doi: 10.14740/jmc3403
- Cherednychenko Y, Engelhorn T, Miroshnychenko A, Zorin M, Dzyak L, Tsurkalenko O, et al. Endovascular treatment of patient with multiple extracranial large vessel stenosis and coexistent unruptured wide-neck intracranial aneurysm using a WEB device and Szabo-technique. *Radiol Case Rep.* 2020;15(12):2522-9. doi: 10.1016/j.radcr.2020.09.020
- Hurford R, Taveira I, Kuker W, Rothwell PM; Oxford Vascular Study Phenotypic Cohort. Prevalence, predictors and prognosis of incidental intracranial aneurysms in patients with suspected TIA and minor stroke: a population-based study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(5):542-8. doi: 10.1136/jnnp-2020-324418
- Wajima D, Nakagawa I, Wada T, Nakase H. A Trial for an Evaluation of Perianeurysmal Arterial Pressure Change during Carotid Artery Stenting in Patients with Concomitant Severe Extracranial Carotid Artery Stenosis and Ipsilateral Intracranial Aneurysm. *Turk Neurosurg.* 2019;29(5):785-8. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.20418-17.0
- Ni H, Zhong Z, Zhu J, Jiang H, Hu J, Lin D, et al. Single-Stage Endovascular Treatment of Severe Cranial Artery Stenosis Coexisted With Ipsilateral Distal Tandem Intracranial Aneurysm. *Front Neurol.* 2022;13:865540. doi: 10.3389/fneur.2022.865540
- Toki N, Matsumoto H, Nishiyama H, Izawa D. Cerebral Aneurysm Coil Embolization with a Coil-Assisted Technique Using a Small-Diameter Helical Coil. *J Neuroendovasc Ther.* 2022;16(6):335-8. doi: 10.5797/jnet.tn.2021-0016
- Tsuji Y, Kuroda Y, Wanibuchi M. Coil embolization for ruptured distal anterior cerebral artery aneurysm at the supracallosal portion: Two case reports. *Surg Neurol Int.* 2023;14:444. doi: 10.25259/SNI\_810\_2023
- Campos JK, Lin LM, Beaty NB, Bender MT, Jiang B, Zarrin DA, et al. Tandem cervical carotid stenting for stenosis with flow diversion embolisation for the treatment of intracranial aneurysms. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;4(1):43-7. doi: 10.1136/svn-2018-000187

# Changes of eye's functions among patients with age-related macular degeneration during the use of vitamin D medications

T. M. Komarova <sup>\*1,B,C,D,E</sup>, O. P. Vitovska <sup>1,A,E,F</sup>, Yu. I. Komisarenko <sup>1,A,E,F</sup>, Sibylle K. Scholtz <sup>2,A</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, <sup>2</sup>Universität des Saarlandes, Homburg, Germany

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

## Keywords:

age-related macular degeneration, vitamin D, visual acuity, contrast sensitivity.

## Ключові слова:

вікова дегенерація макули, вітамін D, гострота зору, контрастна чутливість.

Надійшла до редакції /  
Received: 13.06.2024

Після доопрацювання /  
Revised: 23.07.2024

Схвалено до друку /  
Accepted: 09.08.2024

Конфлікт інтересів:  
відсутній.

Conflicts of interest:  
authors have no conflict  
of interest to declare.

\*E-mail:  
Bracos17@gmail.com

**Aim.** To increase the effectiveness of the treatment of age-related macular degeneration (AMD), dry form, in postmenopausal women by determining the level of serum vitamin D and correcting its deficiency.

**Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the Department of Ophthalmology at Bogomolets National Medical University, was prospective, case-control, included 88 women (88 eyes) aged  $72.0 \pm 10.1$  years, who were divided into 2 groups: control group – 20 patients (20 eyes) without AMD and study group – 68 patients (68 eyes) with AMD, dry form.

**Results.** Supplemental vitamin D did not significantly improve visual acuity, but slowed the deterioration of contrast sensitivity. Deficiency of vitamin D is associated with lower visual acuity, negatively affects contrast sensitivity, more strongly than its insufficiency. The results of the treatment in the AREDS-2 + vitamin D group after 12 months showed a probable double increase in the content of 25(OH)D in patients with AMD, dry form ( $p < 0.05$ ). Visual acuity after 12 months decreased by 7.56 % (from  $0.19 \pm 0.06$  to  $0.20 \pm 0.06$ ) in women who took only AREDS-2 drugs, and by 6.78 % (from  $0.18 \pm 0.07$  to  $0.19 \pm 0.08$ ) in the group where vitamin D medications were additionally prescribed ( $p > 0.05$ ). Logarithmic indicators of contrast sensitivity after treatment had a slight negative trend in both groups, decreased by 2.80 % in women in the AREDS-2 group, and by 2.25 % in women who additionally took vitamin D medications ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** Irreversible vision loss is a global problem with both medical and socioeconomic consequences. Age-related macular degeneration is one of the main diseases that lead to blindness, especially in people over 50 years old. Additional prescription of vitamin D to AREDS-2 may be beneficial in slowing the progression of AMD. Further studies are needed to confirm these results.

**Modern medical technology. 2024;16(3):190-196**

## Зміни функціональних показників органа зору у пацієнтів із віковою дегенерацією макули за умов застосування вітаміну D

Т. М. Комарова, О. П. Вітовська, Ю. І. Комісаренко, С. К. Шольц

**Мета роботи** – підвищити ефективність лікування вікової дегенерації макули (ВДМ) сухої форми у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.

**Матеріали і методи.** Дослідження здійснили на базі кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Дослідження проспективне, випадок – контроль. Залучено 88 жінок (88 очей) віком  $72,0 \pm 10,1$  року, яких поділили на 2 групи: контрольна – 20 пацієнток (20 очей) без ВДМ; група дослідження – 68 пацієнток (68 очей) з ВДМ сухої форми.

**Результати.** Додаткове приймання вітаміну D не спричинило значного покращення гостроти зору, однак уповільнило погіршення контрастної чутливості. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із нижчими показниками гостроти зору, впливає на контрастну чутливість істотноше, ніж його недостатність. Результати лікування у групі AREDS-2 + вітамін D через 12 місяців показали вірогідне підвищення (вдвічі) вмісту 25(OH)D у пацієнток з ВДМ сухої форми ( $p < 0,05$ ). Гострота зору через 12 місяців знизилася на 7,56 % (з  $0,19 \pm 0,06$  до  $0,20 \pm 0,06$ ) у жінок, які отримували лише препарати AREDS-2, та на 6,78 % (з  $0,18 \pm 0,07$  до  $0,19 \pm 0,08$ ) у групі, де додатково призначали препарати вітаміну D ( $p > 0,05$ ). Логарифмічні показники контрастної чутливості після лікування мали незначну негативну динаміку в обох групах, знизилися на 2,80 % у жінок із групи AREDS-2 та на 2,25 % у жінок, які додатково отримували препарати вітаміну D ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Незворотна втрата зору – глобальна проблема, що має і медичні, й соціально-економічні наслідки. Вікова дегенерація макули є одним з основних захворювань, що призводить до сліпоти, особливо у людей, старших за 50 років. Додаткове приймання вітаміну D разом із AREDS-2 може бути корисним для уповільнення прогресування ВДМ. Потрібні наступні дослідження для підтвердження цих результатів.

**Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 190-196**

Irreversible vision loss is a worldwide problem that goes beyond medical issues and has a profound impact on the socio-economic sphere. People with visual impairment require expensive care, which places a significant burden on both the state budget and their families.

More than 2.2 billion people worldwide suffer from visual impairment, and half of these cases are preventable or treatable [1].

Major diseases leading to visual impairment and blindness include cataracts (94 million cases), refractive anomalies (88.4 million), age-related macular degeneration (8 million), glaucoma (7.7 million), and diabetic retinopathy (3.9 million). These conditions cause significant economic losses, for example, the annual loss of work productivity due to visual impairment is estimated at US \$411 billion [1].

Visual impairment affects people of all age groups but is particularly common in those aged 50 and above [1]. By 2030, the world population aged 60 and over is projected to grow from 962 million in 2017 to 1.4 billion, while the number of people over 80 is expected to increase from 137 million to 202 million [2]. This demographic transition will consequently elevate the prevalence of severe eye diseases.

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in developed countries and is the third leading cause of blindness worldwide, behind cataract and glaucoma. By 2019, approximately 196 million individuals worldwide were diagnosed with AMD [2]. AMD cases are expected to increase 1.5 times in the United States by 2050, despite efforts to prevent and treat neovascular form of AMD [3].

The prevalence of age-related eye diseases is expected to increase. The number of people diagnosed with AMD is projected to increase 1.2 times to approximately 243.3 million by 2030. In Europe, the number of AMD patients was around 67 million in 2020 and is projected to increase to 77 million by 2050 [2]. The prevalence of AMD is projected to increase by 15 % and the incidence by 75 % by 2050 [4]. By 2040, Europe is expected to have 14.9–21.5 million cases of early-stage AMD and 3.9–4.8 million cases of late-stage AMD [5].

Clinical studies indicate that more than 10 % of people aged 65–74 have symptoms of AMD, this figure rises to 25 % among people aged 75 and over and exceeds 30 % among people over 85. Notably, if AMD is diagnosed in one eye, the other eye is usually affected within 5 years [6].

AMD is a complex disease influenced by various factors. Although the role of vitamin D in the development of this disease is widely discussed in the current literature, a definitive conclusion remains inconclusive.

Certain studies suggest a correlation between vitamin D deficiency and an elevated risk of AMD [7,8,9,10,11,12]. On the contrary, other research does not find such an association [13]. The precise mechanism by which vitamin D influences AMD remains unclear and requires further study.

It is critical to recognize that vitamin D deficiency is widespread throughout the world [14]. According to the World Health Organization (WHO), 50–80 % of the world's population have insufficient level of this vitamin [14]. In Poland, nearly 90 % of the population has low level of vitamin D [15]. Similarly, in Ukraine, over 90 % of the population suffers from vitamin D

deficiency, according to Povoroznyuk [16]. Moreover, among 24.6 million women in Ukraine, more than half are postmenopausal [16]. According to WHO data for 2015, women aged 45 years and older accounted for 46 % of the world's total female population [2].

Vitamin D insufficiency can adversely affect health, contributing to the onset of various pathologies, including immune and autoimmune disturbances, cardiovascular diseases, metabolic disorders, and cancer [17].

## Aim

To increase the effectiveness of the treatment of age-related macular degeneration, dry form, in postmenopausal women by determining the level of serum vitamin D and correcting its deficiency.

## Materials and methods

The study was conducted at the clinical base of the Department of Ophthalmology of the Bogomolets National Medical University and was a prospective, case-control study.

All studies were conducted in accordance with the bioethical requirements of the Declaration of Helsinki adopted by the General Assembly of the World Medical Association on the ethical principles of scientific medical research involving human subjects (1964, with subsequent additions, including the 2000 version), the European Convention of Human Rights and Biomedicine (1977), the corresponding provision of the World Health Organization, the International Council of Medical Scientific Societies, the International Code of Medical Ethics (1983), the laws of Ukraine, and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated by 09/23/2009. Conducting of this study was agreed and approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at the Bogomolets National Medical University.

Women (88 people, 88 eyes) aged  $72.0 \pm 10.1$  years were included in the study.

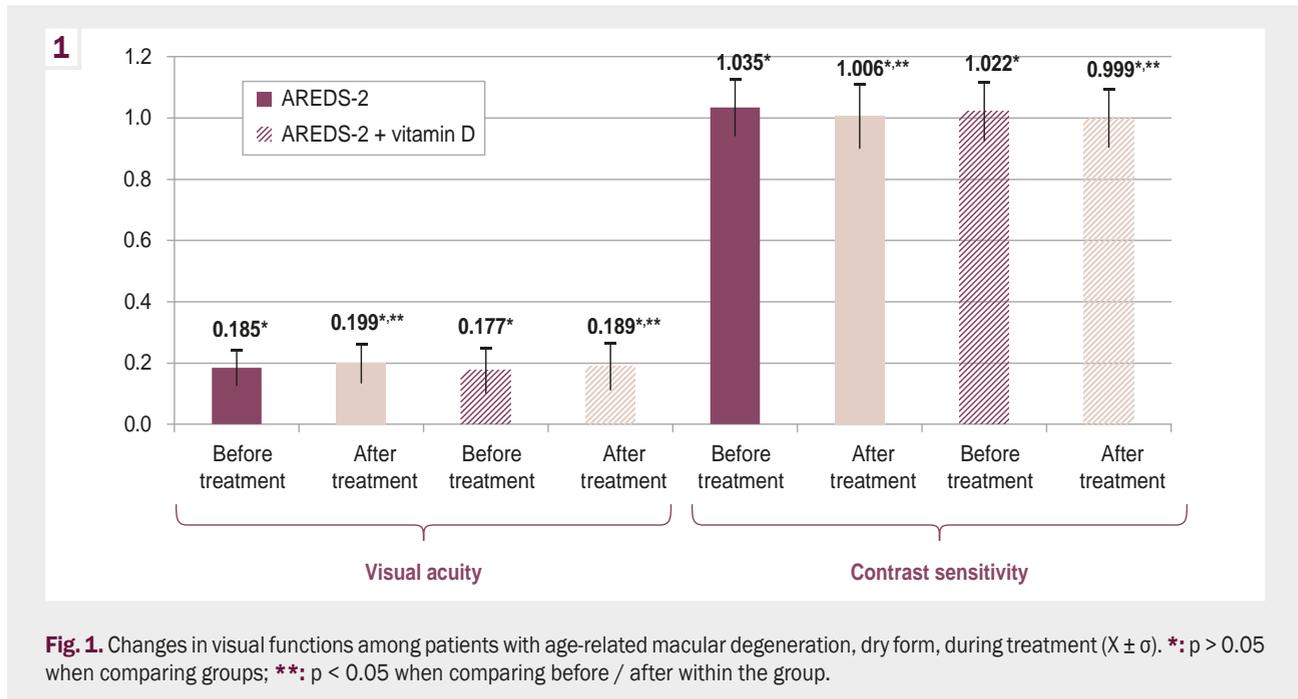
The criteria for including patients in the study were as follows: women in the postmenopausal period; presence of confirmed age-related macular degeneration, dry form (main group) or its absence (control group); presence of confirmed decrease in vitamin D level.

All patients evaluated in the study were divided into the following groups: group I – 20 patients (20 eyes) without age-related macular degeneration in both eyes (control group). We used data obtained from control group patients to establish reference values; group II – 68 patients (68 eyes) with age-related macular degeneration, dry form (study group).

Similarly to patients in the study group, patients in the control group also had vitamin D deficiency and insufficiency in the blood.

Depending on the chosen approach to patient care, individuals with age-related macular degeneration, dry form (study group), were divided into the following groups:

– AREDS-2 group – 34 patients (34 eyes) diagnosed with age-related macular degeneration, dry form, underwent treatment with medications following the AREDS-2 formula. The treatment



**Fig. 1.** Changes in visual functions among patients with age-related macular degeneration, dry form, during treatment ( $X \pm \sigma$ ). \*:  $p > 0.05$  when comparing groups; \*\*\*:  $p < 0.05$  when comparing before / after within the group.

regimen involved taking 1 capsule twice daily for 2 months, with a 3-month interval between courses. This cycle was repeated three times a year;

– AREDS-2 and vitamin D group – 34 patients (34 eyes) diagnosed with age-related macular degeneration, dry form, received a combination of AREDS-2 drugs and vitamin D supplements for treatment purposes. Additionally, to the traditional therapy with AREDS-2 drugs, these patients were also prescribed vitamin D supplements at a dosage of 6000–8000 IU per day for 2 months, with a 3-month interval between courses of treatment. This regimen was maintained until optimal levels of vitamin D in the blood were achieved.

To present the research findings, descriptive statistical methods were used. Quantitative variables taken from the electronic primary database are presented as mean values with standard deviations. The Student's t-test was applied for normally distributed quantitative variables, while non-parametric tests were used for data that did not follow a normal distribution. Specifically, the Mann–Whitney U test assessed the significance of differences between means in independent populations. Also, routine indicators of visibility were used to compare the indicators obtained in different observation groups (to compare indicators in dynamics – growth / decrease rates). For analysing time-based changes in related samples, one-factor ANOVA was used for normally distributed data, and the Wilcoxon signed-rank test for non-normal distributions. Correlation analysis methods included Pearson's linear correlation coefficient for normal distributions and Spearman's rank correlation coefficient for non-normal distributions to determine relationships between quantitative indicators. Statistical significance was evaluated at a threshold of no more than 5 % ( $p < 0.05$ ). Statistical processing of primary data was conducted using MedStat V5.2 and EZR (R-Statistics) software packages.

## Results

Following treatment, the visual acuity of women who received medication according to the AREDS-2 formula was measured at  $0.20 \pm 0.06$  (Fig. 1). Conversely, the visual acuity of women from the AREDS-2 and vitamin D group was recorded at a level of  $0.19 \pm 0.08$  (Fig. 1).

Contrast sensitivity indicators after the course of treatment were  $1.01 \pm 0.10$  and  $1.00 \pm 0.09$ , respectively (Fig. 1).

It can be observed from the data that the visual acuity indicators within the specified research groups showed minor variances, remaining relatively stable compared to the baseline ( $p < 0.05$ ).

There was a decrease of 7.56 % in visual acuity among women who only took AREDS-2 drugs, and a decrease of 6.78 % in the group additionally prescribed with vitamin D drugs. However, no significant differences in the deterioration of visual acuity were noted when comparing the groups ( $p > 0.05$ ) (Fig. 1).

Following the treatment, the logarithmic contrast sensitivity indicators exhibited a slight decline in both groups, although a more pronounced decrease was noted among women in the AREDS-2 group.

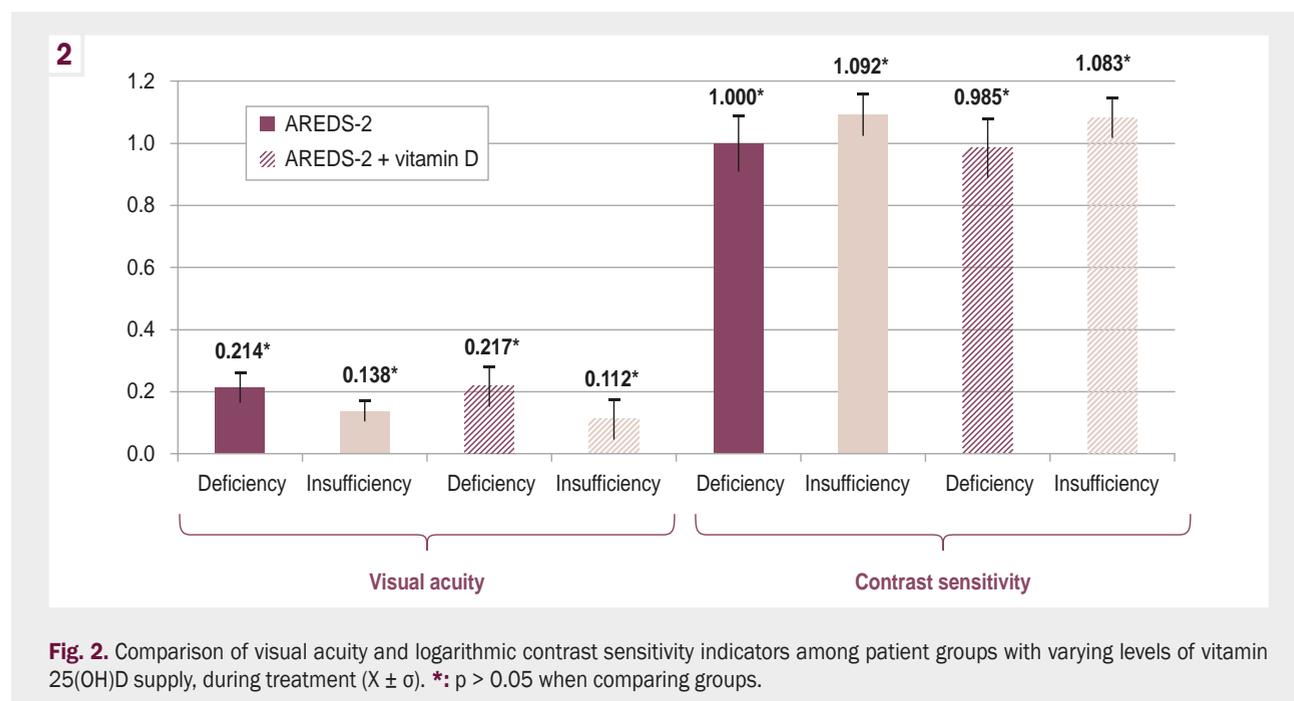
Specifically, contrast sensitivity decreased by 2.80 % among women from the AREDS-2 group, whereas in those who also received vitamin D medications, the decrease was only 2.25 %. Nevertheless, upon comparing the groups, these differences did not reach statistical significance ( $p > 0.05$ ) (Fig. 1).

Upon analyzing the results of the dynamic observation two months after initiating treatment, no significant changes were observed in visual acuity and contrast sensitivity indicators ( $p > 0.05$ ) both within the groups and between them ( $p > 0.05$ ) (Table 1).

However, starting from the fifth month of the study, a notable decline in visual acuity was noted among women who solely received AREDS-2 drugs ( $p < 0.05$ ), whereas women who were additionally administered vitamin D preparations did not

**Table 1.** Observation of visual functions over time in patients with age-related macular degeneration, dry form, during treatment,  $X \pm \sigma$ 

Parameter, units of measurement	Examination terms	AREDS-2 group	AREDS-2 + vitamin D group	Level of difference between groups, p
Visual acuity	In 2 months	0.19 ± 0.06	0.18 ± 0.07	>0.05
	In 5 months	0.19 ± 0.06	0.18 ± 0.09	>0.05
	After 12 months	0.20 ± 0.06	0.19 ± 0.08	>0.05
	Level of difference between groups, p (2 months – 12 months)	<0.05	<0.05	
Contrast sensitivity	In 2 months	1.03 ± 0.10	1.02 ± 0.09	>0.05
	In 5 months	1.02 ± 0.10	1.02 ± 0.10	>0.05
	After 12 months	1.01 ± 0.10	1.00 ± 0.09	>0.05
	Level of difference between groups, p (2 months – 12 months)	<0.05	<0.05	

**Fig. 2.** Comparison of visual acuity and logarithmic contrast sensitivity indicators among patient groups with varying levels of vitamin 25(OH)D supply, during treatment ( $X \pm \sigma$ ). \*:  $p > 0.05$  when comparing groups.

experience alterations in visual acuity. Moreover, no significant alterations were observed in contrast sensitivity indicators, both between groups and within the groups ( $p > 0.05$ ) (Table 1).

Upon examination conducted 12 months after initiating treatment for age-related macular degeneration using the conventional regimen and with the incorporation of vitamin D supplements, it was observed that the progression of visual acuity and contrast sensitivity decline was slightly more pronounced among women receiving only traditional therapy (Table 1).

Upon comparing the visual acuity levels among groups of patients with varying levels of vitamin 25(OH)D, it was observed that in women receiving only traditional treatment, those with vitamin D deficiency exhibited lower acuity compared to those with insufficiency ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

Among women prescribed AREDS-2 formula drugs, maximum corrected visual acuity was  $0.21 \pm 0.05$  for those with

vitamin D deficiency, slightly higher (at  $0.14 \pm 0.03$ ) for those with insufficiency. A similar trend was noted among women who supplemented with additional vitamin D medications:  $0.28 \pm 0.06$  and  $0.11 \pm 0.06$  respectively.

Comparing the groups based on their vitamin D levels, it was observed that visual acuity was lower among individuals with a deficiency compared to those with insufficiency (Fig. 2).

When examining logarithmic contrast sensitivity indicators among patient groups with varying levels of vitamin 25(OH)D supply, we observed differences. In the group receiving vitamin D medications alongside traditional therapy, contrast sensitivity was higher in patients with vitamin D insufficiency ( $1.08 \pm 0.06$ ) compared to those with deficiency ( $0.99 \pm 0.09$ ,  $p < 0.05$ ).

This trend was similarly observed in the group undergoing only traditional therapy ( $1.09 \pm 0.07$  and  $1.00 \pm 0.09$ , respectively,  $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

However, comparing the vitamin D levels between the groups revealed similar levels of contrast sensitivity.

## Discussion

Age-related macular degeneration stands as a significant retinal ailment impacting millions of individuals globally. Its prevalence is on a steady rise, currently reaching 8.7 %. Predictions suggest that by 2040, AMD could afflict up to 288 million people [18].

In the United States, AMD holds a prominent position among the leading causes of blindness, trailing only glaucoma and cataracts [19]. The annual economic toll resulting from AMD-induced vision loss is estimated at \$4.6 billion solely for medical expenses in the US [20].

AMD profoundly impacts quality of life, complicating tasks like reading, using electronic devices, driving, and recognizing familiar faces, potentially leading to depression [20].

In the prospective multicenter randomized clinical trial AREDS (Age-Related Eye Disease Study), it was revealed that over 10 % of individuals aged 65–74 exhibit symptoms and signs of AMD [6]. This figure escalates to 25 % among those over 75 years old and surpasses 30 % among individuals over 85 years old.

The dry form of AMD constitutes 85–90 % of all AMD cases globally. However, approximately 80 % of vision loss is due to the wet form of AMD [21]. Measures that correct pathogenetic changes and slow down the transition of the dry form to the wet form are relevant.

Regrettably, there is a lack of current data regarding the prevalence and incidence of AMD in Ukraine. The most recent official statistics, dating back to 2017 and published on the Ministry of Public Health website, focus on retinal diseases. According to these figures, approximately 1.5 million adults are afflicted with ocular and appendage disorders, with around 30 % of them grappling with retinal ailments [22].

The war in Ukraine has caused serious disruptions in the country's healthcare system, making it difficult for the population to access proper medical care, including ophthalmological care. This can lead to delays in the diagnosis and treatment of AMD, potentially exacerbating its course and increasing the risk of vision loss.

Certain scientific research has established a correlation between vitamin D levels and its protective role against various eye conditions, including refractive errors, diabetic retinopathy, dry eye syndrome, and choroidal inflammation [23]. Nonetheless, the precise mechanism by which vitamin D levels influence the pathogenesis and progression of AMD is still under investigation.

Scientific literature suggests that receptors for vitamin D are distributed across more than 38 tissues in the body. Vitamin D plays a crucial role in regulating essential genes associated with bone metabolism, oxidative stress, chronic ailments, and inflammation [24]. It is also known to affect angiogenesis, reducing its manifestations [25,26].

Receptors for vitamin D are also identified in the retina, particularly in the pigment epithelium and choroid, hinting at the potential involvement of this vitamin in retinal disorders [25]. Thus, we can assume the possibility of a negative effect

of reduced vitamin D level on the retina, limiting its potential protective functions.

In 2007, findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) revealed a potential protective link between vitamin D levels and AMD [27]. Since then, scientists from all over the world have conducted a number of studies, but the results are of the opposite nature [28,29,30].

Experimental research has focused on exploring the impact of vitamin D metabolites on AMD. In 2016, findings were released indicating a notable inverse association between vitamin D levels and advanced stages of AMD [31].

The significance of diet in AMD was initially highlighted in the outcomes of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) conducted in 1988 [32]. This study identified that a diet rich in vitamin A from vegetables and fruits was correlated with a reduced risk of AMD.

Subsequent research has confirmed the significance of dietary factors, prompting clinical trials to assess the impact of specific antioxidant vitamins, omega-3 fatty acids, and minerals such as zinc and copper in AMD management [27,29]. To conduct research in this area, the AREDS was established. Initial clinical investigations from AREDS (AREDS-1) revealed that the administration of a compound containing beta-carotene, vitamins C, E, and zinc decelerates AMD progression, particularly its advanced wet form [33].

Further advancements in nutritional supplements for AMD emerged with the formulation of AREDS-2, comprising 500 mg of vitamin C, 400 IU of vitamin E, 10 mg of lutein, 2 mg of zeaxanthin, 80 mg of zinc as zinc oxide, and 2 mg of copper as copper oxide [33].

Currently, there exists no unanimous consensus on the impact of vitamin D supplements in preventing or slowing down the progression of AMD. The majority of studies are experimental in nature, and clinical findings present varying perspectives on this matter.

Thus, there are currently no unified methods for the primary or secondary prevention of AMD by correcting vitamin D levels, despite the high prevalence of vitamin D deficiency or insufficiency in the general population, especially among people over 65 years of age and postmenopausal women [15,16].

## Conclusions

1. Following 12 months of treatment, the AREDS-2 + vitamin D group showed a likely twofold increase in 25(OH)D levels among patients with age-related macular degeneration, dry form ( $p < 0.05$ ). Visual acuity, however, experienced a decline of 7.56 % (from  $0.19 \pm 0.06$  to  $0.20 \pm 0.06$ ) in individuals receiving only AREDS-2 drugs, and 6.78 % (from  $0.18 \pm 0.07$  to  $0.19 \pm 0.08$ ) in those additionally prescribed vitamin D preparations, although without statistical significance ( $p > 0.05$ ). Contrast sensitivity exhibited a minor downward trend in both groups post-treatment, with a decrease of 2.80 % in the AREDS-2 group and 2.25 % in the group receiving vitamin D supplements ( $p > 0.05$ ).

2. The use of vitamin D preparations slows down the progression of contrast sensitivity, which can be used in the treatment and prevention of age-related macular degeneration.

**Prospects for further research.** The studies should aim to establish definitive evidence on the effectiveness of vitamin D supplementation in improving or maintaining visual functions in AMD patients.

### Funding

The study was performed at the Department of Ophthalmology at Bogomolets National Medical University and is a fragment of research works "Prevention, diagnosis and treatment of vascular, related to industry-endocrinological ophthalmopathology", state registration No. 0117U002678 (2017–2019), "Improvement of early diagnosis and treatment of retinal and optic pathology of vascular, endocrine and traumatic genesis", state registration No. 0120U100810 (2020–2023).

### Information about the authors:

Komarova T. M., PhD, Assistant of the Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0002-7263-4067

Vitovska O. P., MD, PhD, Professor of the Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0002-5786-5166

Komisarenko Yu. I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0001-9912-4879

Scholtz Sibylle K., PhD, Associated Senior Research Fellow, Universität des Saarlandes, Homburg, Germany.  
ORCID ID: 0000-0001-7826-7416

### Відомості про авторів:

Комарова Т. М., д-р філософії, асистент каф. офтальмології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Вітовська О. П., д-р мед. наук, професор каф. офтальмології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Комісаренко Ю. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. ендокринології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Шольц С. К., PhD, старший науковий співробітник, Саарландський університет, Гомбург, Німеччина.

### References

- World Health Organization. Blindness and vision impairment [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
- World Health Organization. World report on vision [Internet]. 2019. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/world-health-report-accessible.pdf>
- Chaudhuri M, Hassan Y, Bakka Vemana PP, Bellary Pattanashetty MS, Abidin ZU, Siddiqui HF. Age-Related Macular Degeneration: An Exponentially Emerging Imminent Threat of Visual Impairment and Irreversible Blindness. *Cureus*. 2023;15(5):e39624. doi: 10.7759/cureus.39624
- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077-84. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422
- Colijn JM, Buitendijk GH, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1753-63. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.035
- National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration. NICE guideline [NG82]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>
- Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko JI, Kohan VM. Age-related macular degeneration – current state of the problem and prophylaxis methods. *Wiad Lek*. 2021;74(3 cz 2):767-72. doi: 10.36740/WLek202103238
- Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko YI, Scholtz SK. Vitamin D level and its link with visual acuity and contrast sensitivity in patients with age-related macular degeneration. *Wiad Lek*. 2023;76(5 pt 2):1173-8. doi: 10.36740/WLek202305206
- Kan E, Kan EK, Yücel ÖE. The Possible Link Between Vitamin D Levels and Exudative Age-related Macular Degeneration. *Oman Med J*. 2020;35(1):e83. doi: 10.5001/omj.2020.01
- Kabataş N, Doğan AŞ, Yılmaz M, Kabataş EU, Biçer T, Çalıřkan S, et al. Association between age-related macular degeneration and 25(OH) vitamin D levels in the Turkish population. *Arq Bras Oftalmol*. 2022;85(1):7-12. doi: 10.5935/0004-2749.20220002
- Mahgoub MY, Abou Ghanima AT, Elmohamady MN, Abdul Basset S. Age-Related Macular Degeneration in Primary Osteoarthritis Egyptian Patients. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:35-40. doi: 10.2147/OARRR.S244838
- Millen AE, Nie J, Mares JA, Lutsey PL, LaMonte MJ, Meuer SM, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(5):1362-71. doi: 10.1167/iov.18-25945
- Christen WG, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Chasman DI, Lee IM, Bubes V, et al. Effect of Vitamin D and  $\omega$ -3 Fatty Acid Supplementation on Risk of Age-Related Macular Degeneration: An Ancillary Study of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(12):1280-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.4409
- Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023.
- Pludowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023;15(3):695. doi: 10.3390/nu15030695
- Povoroznyuk VV, Grigorieva NV. Menopause and osteoporosis. *Reproductive endocrinology*. 2012;2(4):40-7. doi: 10.18370/2309-4117.2012.4.40-47
- Aribi M, Mennechet FJ, Touil-Boukoffa C. Editorial: The role of vitamin D as an immunomodulator. *Front Immunol*. 2023;14:1186635. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186635
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Age-Related Macular Degeneration: Facts & Figures. BrightFocus Foundation [Internet]. Brightfocus.org. 2023. Available from: <https://www.brightfocus.org/macular/article/age-related-macular-facts-figures#>
- Cost of Vision Problems – Medical Costs by Disorder [Internet]. 2023. Available from: <http://costofvision.preventblindness.org/costs/direct-costs/medical-costs-by-disorder>
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2020;127(4S):S122-S132. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.033
- Appell MB, Pejavar J, Pasupathy A, Rompicharla SV, Abbasi S, Malmberg K, Kolodziejcki P, Ensign LM. Next generation therapeutics for retinal neurodegenerative diseases. *J Control Release*. 2024;367:708-36. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.01.063
- Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Zaklady okhorony zdorovia ta Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Zakhvoriuvanist naselennia Ukrainy u 2017 rotsi. Kyiv; 2018 [cited 2024 Sep 2]. Ukrainian. Available from: [https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat\\_u/2018/zb/06/zb\\_zoz\\_17.pdf](https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf)
- Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017;9(3):307. doi: 10.3390/nu9030307
- Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature Genetics*. 2016;48(2):134-43. doi: 10.1038/ng.3448
- Agrón E, Mares J, Clemons TE, Swaroop A, Chew EY, Keenan TD; AREDS and AREDS2 Research Groups. Dietary Nutrient Intake and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology*. 2021;128(3):425-42. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.018
- Jung W, Han K, Kim B, Hwang S, Yoon JM, Park J, et al. Age-Related Macular Degeneration With Visual Disability Is Associated With Cardiovascular Disease Risk in the Korean Nationwide Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(9):e028027. doi: 10.1161/JAHA.122.028027

28. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P1-P65. doi: [10.1016/j.ophtha.2019.09.024](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.024)
29. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(5):661-9. doi: [10.1001/archopht.125.5.661](https://doi.org/10.1001/archopht.125.5.661)
30. Ferreira A, Silva N, Furtado MJ, Carneiro Â, Lume M, Andrade JP. Serum vitamin D and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(2):183-97. doi: [10.1016/j.survophthal.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.07.003)
31. Mousa A, Misso M, Teede H, Scragg R, de Courten B. Effect of vitamin D supplementation on inflammation: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010804. doi: [10.1136/bmjopen-2015-010804](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010804)
32. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1988;128:700-10. doi: [10.1093/oxfordjournals.aje.a115023](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115023)
33. Keenan TD, Agrón E, Domalpally A, Clemons TE, van Asten F, Wong WT, et al. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1913-28. doi: [10.1016/j.ophtha.2018.05.028](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.028)

# Disorders of menstrual function during puberty and the risk of nonalcoholic fatty liver disease with comorbid diseases of the gastrointestinal tract

V. O. Dynnik<sup>1</sup>, O. O. Dynnik<sup>2</sup>, A. Ye. Druzhynina<sup>1</sup>, S. V. Novokhatska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv,

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

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

## Keywords:

menstruation disorders, teenage girls, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic disorders.

## Ключові слова:

розлади менструальної функції, дівчата-підлітки, неалкогольна хвороба печінки, метаболічні порушення.

Надійшла до редакції / Received: 15.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 11.07.2024

Схвалено до друку / Accepted: 15.07.2024

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**\*E-mail:** viktoriadyunik@gmail.com

**The aim** of the study was to determine the relationship between disorders of menstrual function in adolescence and the risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with comorbid gastrointestinal pathology.

**Materials and methods.** We examined 129 adolescent girls aged 12–17 years with menstrual disorders (61 with abnormal uterine bleeding (AUB) and 68 with oligomenorrhea (OM)) and measured anthropometrics, indices of lipid and carbohydrate metabolism and liver enzymes. Data are presented in the form of mean (M), standard deviation (SD) and median (Me), a factorial model was developed.

**Results.** The study shows the peculiarities of the clinical course of menstrual function disorders in girls of puberty age. Patients with AUB were characterized by significantly lower average body mass indices, they were younger compared to patients with OM. The nature of metabolic changes that depended on the type of menstrual disorders in teenage girls was clarified. Adolescents with AUB had statistically significantly higher average levels of immunoreactive insulin, HOMA index, triglycerides, very low-density lipoprotein cholesterol, aspartate aminotransferase. This creates conditions for the formation of nonalcoholic fatty liver disease. A model was created regarding the participation of dyslipoproteinemia, changes in the carbohydrate spectrum and levels of liver enzymes in the formation of nonalcoholic fatty liver disease in girls with menstrual cycle disorders.

**Conclusions.** Disorders of menstrual function are associated with an increased risk of NAFLD formation. Adolescent girls with menstrual disorders need metabolic screening. The atherogenic profile of lipoproteinemia, marked changes in the carbohydrate spectrum and increased serum levels of liver enzymes in girls with menstrual cycle disorders are the basis for the formation of nonalcoholic fatty liver disease.

**Modern medical technology. 2024;16(3):197-205**

## Порушення менструальної функції в періоді пубертату та ризик формування неалкогольної жирової хвороби печінки

В. О. Диннік, О. О. Диннік, А. Є. Дружиніна, С. В. Новохатська

**Мета роботи** – визначити зв'язок між розладами менструальної функції в підлітковому віці та ризиком виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) при коморбідній шлунково-кишковій патології.

**Матеріали і методи.** Обстежили 129 дівчат-підлітків (віком 12–17 років) із розладами менструальної функції: 61 – з аномальними матковими кровотечами (АМК), 68 – з олігоменореєю (ОМ). У пацієнок вивчили показники антропометрії, ліпідного, вуглеводного спектрів, ферментів печінки. Результати наведено як середнє значення (М), стандартне відхилення (SD) та медіану (Me); розроблено факторну модель.

**Результати.** У дослідженні визначено особливості клінічного перебігу розладів менструальної функції в дівчат пубертатного віку. В пацієнок з АМК визначили достовірно нижчі середні показники індексу маси тіла; крім того, ці дівчата молодші за пацієнок з ОМ. Визначили характер метаболічних змін, що залежали від типу порушень менструацій у дівчат-підлітків. У пацієнок з АМК зафіксували статистично значущо вищі середні рівні імунореактивного інсуліну, індексу НОМА, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, аспартат амінотрансферази. Це створює умови для формування НАЖХП. Створено модель щодо участі дисліпопротеїдемії, змін вуглеводного спектра та рівнів ферментів печінки у формуванні НАЖХП у дівчат із розладами менструального циклу.

**Висновки.** Розлади менструальної функції пов'язані з підвищеним ризиком формування НАЖХП. Дівчата-підлітки з порушеннями менструацій потребують метаболічного скринінгу. Атерогенний профіль ліпопротеїдемії, виражені зміни вуглеводного спектра і підвищення рівнів ферментів печінки у сироватці крові дівчат із порушеннями менструального циклу лежать в основі формування НАЖХП.

**Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 197-205**

Menstrual health affects a woman's life from puberty to menopause. Today there are clear parameters of a normal menstrual cycle. Duration of menstrual cycle varies from 21 to 45 days (5 per cent 21 days, 90 per cent 90 days) in adolescence, despite the variability. The duration of uterine bleeding itself is from 2 to 7 days, and the volume of blood loss should not exceed 50 ml [1,2]. This knowledge is necessary for identifying abnormalities and making a clinical assessment of the type of disorder. The most common disorder of menstruation in adolescence is oligomenorrhea (OM). According to ICD-10, it is scanty and/or infrequent menstruation. The most severe pathology of menstrual function is abnormal uterine bleeding (AUB), which is excessive and/or frequent menstruation [3,4,5].

Recently, there has been an increasing number of publications on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in various diseases, including menstrual cycle disorders [6,7,8]. NAFLD is becoming an increasingly common liver disease, with a worldwide prevalence of 25–30 %, and it's projected to rise to 56 %, paralleling the rise in obesity and type 2 diabetes [9,10,11]. The prevalence of NAFLD and the stage of the disease increases with age and have phenotypic expression. Postmenopausal women have a much higher rate of progression of this disease than men. There are a number of comorbidities that are associated with varying degrees with disease progression in patients with NAFLD. The most common is the metabolic syndrome [12]. Obesity is very common among patients with NAFLD, with up to 75 % of overweight patients and 90–95 % of morbidly obese patients having NAFLD [13]. NAFLD is also closely related to insulin resistance and disorders of lipid metabolism [14,15].

The diagnosis of NAFLD requires confirmation of liver steatosis (according to visualization or histology), as well as the absence of secondary causes of fat accumulation in the liver, such as heavy alcohol consumption, long-term use of steatogenic drugs, monogenic hereditary diseases, etc. [16,17]. Liver biopsy has a number of disadvantages, not least related to complications and even very rarely mortality. However, the assessment of dynamic changes using ultrasound and computed tomography is not reliable. The greatest unmet need in this field is a specific biomarker that can diagnose and determine the stage of disease to replace the demand for liver biopsy [9].

Although liver function tests are not specific and very sensitive, they are recommended for determining the risk of NAFLD. Reference values of alanine aminotransferase (ALT) have been revised and updated [18].

Disorders of menstrual function in adolescence may serve as risk factors for the future development of cardiometabolic dysfunction, including insulin resistance, cardiovascular diseases, etc. [8,19], however, there are very few studies on the relationship between menstrual disorders and NAFLD, they mainly concern polycystic ovary syndrome [20,21] and are absent in adolescence.

## Aim

Based on the above, the aim of study was to determine the relationship between disorders of menstrual function in adolescence and the risk of nonalcoholic fatty liver disease with comorbid gastrointestinal pathology.

## Materials and methods

There were 129 girls with menstrual disorders under observation. Examination by a pediatrician and a gastroenterologist revealed changes in the gastrointestinal tract. They revealed: functional disorders of the biliary tract, gastroesophageal reflux disease, gastritis and gastroduodenitis. It should be noted that functional disorders of the biliary tract prevailed, which were registered in 88 % of girls with disorders of menstrual function. There were 68 girls with OM and 61 girls with AUB aged 12–17 years among those examined.

According to the FIGO 2018 classification, AUB is defined as uterine bleeding with an intermenstrual interval up to less than 21 days and/or a duration up to more than 8 days and/or between menstrual bleedings [4]. Blood diseases, thrombocytopenia, blood coagulation insufficiency were excluded in the cohort of girls with AUB that were examined using screening for hemostasis disorders. The diagnosis of oligomenorrhea was defined as spontaneous menstruation with an intermenstrual interval up to more than 45 days with a normal duration [5]. Patients with OM and congenital or postnatal forms of adrenogenital syndrome, gonadal dysgenesis and patients with severe disabling extragenital diseases (diabetes mellitus, idiopathic rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis and others) were excluded from the study.

Anthropometry included determination of height, body weight, and body mass index (BMI) was calculated. Interpretation of the obtained results was carried out using age centile tables [22,23]. Blood samples were taken from the ulnar vein to measure fasting blood glucose, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) on a general-purpose photometer using Cormay sets, with subsequent calculation of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), atherogenic coefficient (AC). Levels of ALT, aspartate aminotransferase (AST) were measured using SpL kits, Ukraine. The concentration of immunoreactive insulin (IRI) was determined by the method of immunoenzymatic analysis (Rayto RT-2100C photometer) using commercial kits of reagents from the company "Best Diagnostics", Kyiv.

Insulin resistance was determined based on the following equation of the homeostatic model of insulin resistance assessment (HOMA-IR):  $\text{insulin in fasting blood } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucose in fasting blood (mmol/L)} / 22.5$ . The threshold point for insulin resistance was determined as HOMA-IR 3.45 (75 per cent) based on the results of the examination of 59 healthy girls of the same age without disorders of menstrual function.

According to the protocol of the Ministry of Health of Ukraine (September 24, 2022 No. 1732) "On the approval of the standards of medical care "Obesity in children", normal diagnostic values of ALT should not exceed 22 IU/L. The levels of aspartate and alanine aminotransferase may to some extent indicate changes in liver function and the formation of NAFLD.

Statistical processing of the research results was carried out by classical mathematical methods of variational statistics using the statistical package "Statgraphics Plus 5.0". Data are presented as mean (M), standard deviation (SD), and median (Me). The Student's t-test, Wilcoxon–Mann–Whitney,  $\chi^2$  was used to compare indicators. The difference in indicators was considered

**Table 1.** Percentage of girls with AUB and OM and different BMI values, %

BMI	Diseases of the gastrointestinal tract	
	AUB	OM
Normative	65.6	60.7
Body weight deficit	18.0	16.9
Excess body weight	11.5	15.7
Obesity	4.9	6.7

reliable at  $p < 0.05$ . System analysis was carried out using factor analysis. The structure of factor models is presented in the form of tables containing information on the informativeness of factors and the value of factor loading coefficients (FLC).

The study was approved by the ethics committee at the SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and was performed in compliance with the requirements, norms and basic provisions of bioethics, meets the ethical principles of medical research with human participation and the requirements of European and local protocols.

## Results

A comparison of the percentage of different BMI values in connection with the type of menstrual dysfunction with comorbid gastrointestinal pathology is shown in *Table 1*.

As shown in *Table 1*, there was no significant difference in BMI between patients with AUB and OM. However, only 61–66 % of patients had normal BMI values. Body weight deficit and its excess occurred with the same frequency.

An excess of androgens can be the factor that provokes NAFLD in the case of a violation of the menstrual cycle [8,24].

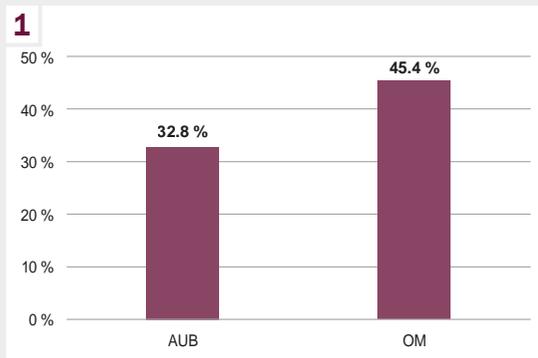
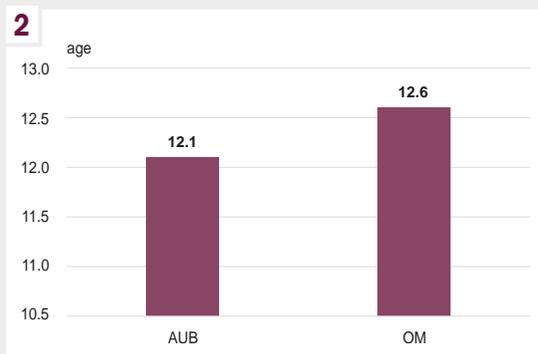
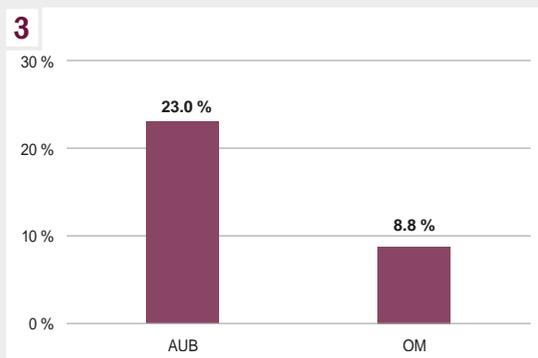
Considering that clinically hyperandrogenism can manifest with hirsutism, acne vulgaris, stretch marks, fatty seborrhea [25], analysis of these signs revealed the presence of clinical manifestations of hyperandrogenism in some girls (*Fig. 1*). Their frequency in patients with OM was slightly higher than in girls with AUB ( $p < 0.06$ ). Moreover, 12.2 % of girls with AUB and 14.6 % with OM had minor manifestations of hirsutism (from 4 to 14 points on the Ferriman–Galway scale), and 19.6 % with AUB and 30.8 % with OM had severe ones (more than 15 points;  $p < 0.05$ ).

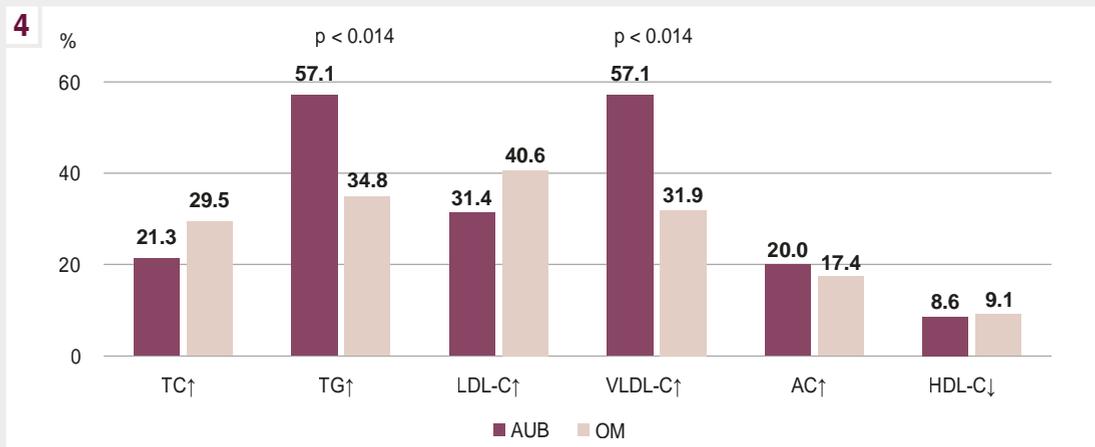
Some researchers believe that the development and progress of NAFLD can be influenced by age of menarche [11]. Menarche is the first menstruation and an event that symbolizes reproductive health and the transition from childhood to womanhood as the final chord of sexual maturation (*Fig. 2*).

It was established that the average age of menarche in adolescents with AUB was significantly lower than in girls with OM ( $p < 0.01$ ).

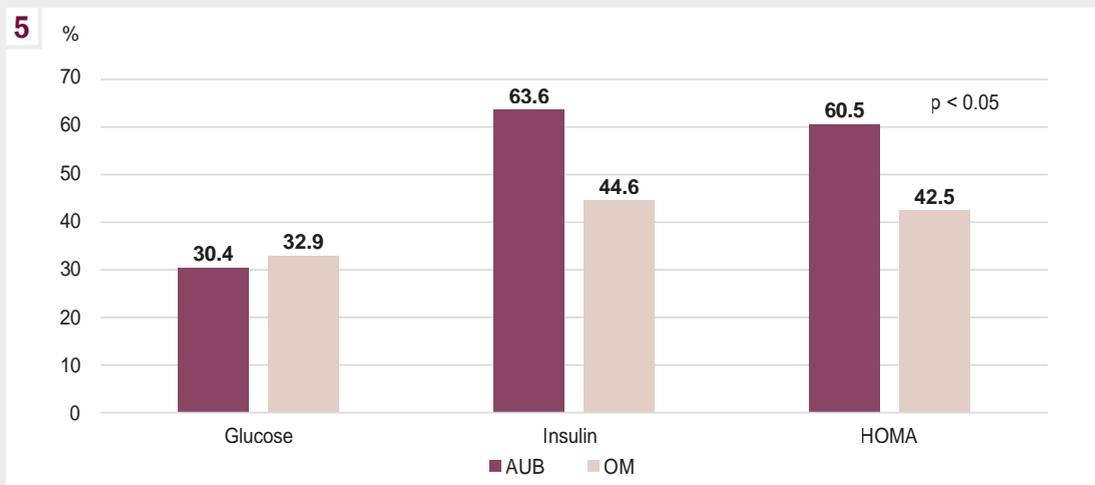
In most teenage girls, menstruation comes at the age of 12–14 years. It should be noted that among adolescents with OM this happened probably more often – 62.6 % than with AUB 49.2 % ( $p < 0.05$ ).

Early menarche is considered an important medical and social problem because it can lead to increased morbidity and mortality

**Fig. 1.** Percentage of girls with manifestations of hyperandrogenism and comorbid gastrointestinal pathology.**Fig. 2.** Average age of menarche in adolescents with various disorders of menstrual function and comorbid gastrointestinal pathology.**Fig. 3.** Percentage of girls with various disorders of menstrual function and comorbid gastrointestinal pathology and early menarche.



**Fig. 4.** Percentage of altered levels of the blood lipid spectrum in adolescent girls with menstrual cycle disorders and comorbid gastrointestinal pathology.



**Fig. 5.** Percentage of girls with elevated values of glucose, insulin and HOMA index (above 75 percent).

in later life [26,27]. Every fourth girl with AUB and one in 10–11 girls with OM had early menarche (Fig. 3;  $p < 0.007$ ).

The liver is a dynamic organ that plays a crucial role in many physiological processes, including the regulation of systemic glucose and lipid metabolism. Dysfunctional lipid metabolism in the liver is the cause of NAFLD, the most common chronic liver disease worldwide [7].

Girls with AUB are characterized by significantly lower mean BMI, they are younger compared to patients with OM. Adolescents with AUB have statistically significantly higher average levels of IRI, HOMA index, TG, VLDL-C, AST (Table 2).

An individual analysis of lipid spectrum levels revealed that the overall frequency of lipid spectrum disorders was 71.4 % in girls with AUB and comorbid pathology and 60.9 % in adolescents with OM and comorbid pathology (Fig. 4). It should be noted that lipidograms without pathological changes were registered in patients with AUB significantly less frequently than in girls with OM (28.6 % vs. 39.1 %, respectively;  $p < 0.05$ ).

About one third of girls with disorders of menstrual function and comorbid pathology of the gastrointestinal tract had elevated fasting glucose level (Fig. 5).

63.6 % of patients with AUB and 44.6 % with OM ( $p < 0.02$ ) had elevated IRI values, and in adolescents with AUB, more than a third (36.4 %) of these figures exceeded 90 percent. In patients with OM, IRI higher than 90 percent was registered much less frequently, in only 7.7 % of girls ( $p < 0.0001$ ). The HOMA index above 90 percent was found in every fifth girl with OM and much more frequently in adolescents with AUB (20.9 % vs. 39.5 %;  $p < 0.02$ ).

The average values of ALT were higher than 22 IU/L both in girls with AUB and OM with comorbid pathology of the gastrointestinal tract (Table 2). Individual analysis revealed that the increase in ALT concentration occurred in 54.2 % of girls with AUB and in 42.5 % with OM. Moreover, it did not depend on age, BMI, insulin resistance, age of menarche. That is, more than half of girls with AUB and almost half of teenagers with OM have elevated levels of liver enzymes, which may be a risk factor for the formation of NAFLD.

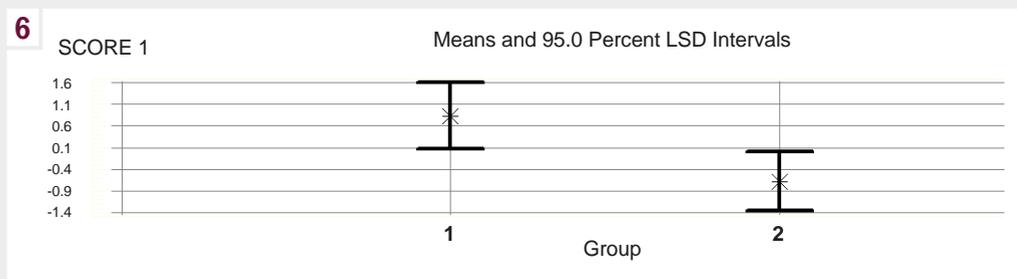
In almost 100 % of cases, abdominal ultrasound revealed deformations of the gallbladder, most often its folds (100 % in patients with AUB and 96.8 % in girls with OM). In 44.4 % of

**Table 2.** Average values of clinical and biochemical indicators in girls with menstrual cycle disorders and comorbid gastrointestinal pathology

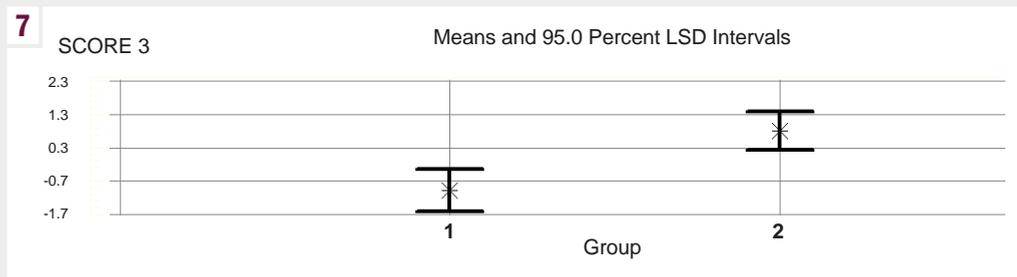
Parameter, units of measurement	Statistical indicator	AUB	OM	p
Age, years	n	61	68	<0.000001
	M ± SD	13.78 ± 1.88	16.25 ± 1.68	
	Me	13.40	15.00	
BMI, unit	n	61	68	<0.001
	M ± SD	20.00 ± 4.45	21.20 ± 4.35	
	Me	18.99	20.58	
Glucose, mmol/L	n	46	68	>0.05
	M ± SD	4.95 ± 0.61	5.02 ± 0.60	
	Me	4.99	4.94	
IRI, cU/ml	n	44	65	<0.01
	M ± SD	19.26 ± 9.15	15.56 ± 7.29	
	Me	17.95	14.98	
HOMA-IR, unit	n	43	62	<0.02
	M ± SD	4.26 ± 2.02	3.49 ± 1.75	
	Me	3.81	3.23	
TC, mmol/L	n	46	68	>0.05
	M ± SD	4.69 ± 0.83	4.91 ± 0.90	
	Me	4.70	4.80	
HDL-C, mmol/L	n	35	68	>0.05
	M ± SD	1.66 ± 0.41	1.79 ± 0.38	
	Me	1.62	1.70	
TG, mmol/L	n	35	68	<0.002
	M ± SD	1.14 ± 0.42	0.93 ± 0.33	
	Me	1.13	0.83	
LDL-C, mmol/L	n	35	69	>0.05
	M ± SD	2.49 ± 0.85	2.76 ± 0.86	
	Me	2.57	2.66	
VLDL-C, mmol/L	n	35	68	<0.002
	M ± SD	0.52 ± 0.19	0.42 ± 0.15	
	Me	0.51	0.38	
AC, conventional units	n	35	68	>0.05
	M ± SD	1.94 ± 0.67	1.88 ± 0.68	
	Me	1.86	1.72	
AST, IU/ml	n	24	40	<0.008
	M ± SD	26.33 ± 5.28	23.78 ± 6.81	
	Me	25.50	23.78	
ALT, IU/ml	n	24	40	>0.05
	M ± SD	23.58 ± 5.80	22.35 ± 5.98	
	Me	23.50	22.00	

**Table 3.** The structure of the factorial model of the relationship between liver enzymes, lipids, and carbohydrates in disorders of menstrual function comorbid with gastrointestinal diseases

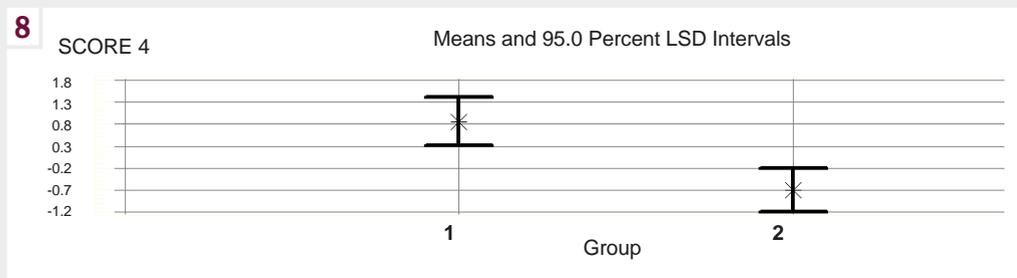
Factors	Percent of variance	Variable names	Factor loadings
F1	33.4	VLDL-C	0.96
		TG	0.96
		HDL-C	-0.57
F2	23.3	IRI	0.98
		HOMA	0.99
F3	17.5	LDL-C	0.93
		TC	0.98
F4	13.8	AST	0.86
		ALT	0.83



**Fig. 6.** Distribution of average eigenvalues of Factor 1 in patients with AUB and OM with comorbid gastrointestinal pathology.



**Fig. 7.** Distribution of average eigenvalues of Factor 3 in patients with AUB and OM with comorbid gastrointestinal pathology.



**Fig. 8.** Distribution of average eigenvalues of Factor 4 in patients with AUB and OM with comorbid gastrointestinal pathology.

adolescents with AUB and in 64.5 % of girls with OM, a flaky suspension from a small amount to 20–30–50 % was visualized in the gallbladder cavity. A moderate increase in the size of the liver was found in 55.6 % of patients with AUB and significantly less often in patients with OM and comorbid gastrointestinal pathology

in 32.3 % ( $p = 0.05$ ). It should be noted that in single cases, small inclusions were noted in the liver parenchyma of the patients with AUB. Dilation of the bile ducts also occurred significantly more often in patients with AUB (27.8 % vs. 16.1 % in patients with OM;  $p < 0.0001$ ). In isolated cases, dilation of the portal vein was

detected. All these changes were more often associated with an increase in liver enzymes levels. That is, almost half of adolescent girls with menstrual cycle disorders and comorbid gastrointestinal diseases are at risk of NAFLD formation.

Currently, the relevance and expediency of applying mathematical methods in medical and biological research is beyond doubt. At the same time, the methods of multivariate statistical analysis become especially relevant, with the help of which it is possible not only to systematize data, but also to reveal the nature and structure of complex relationships between various components of the studied characteristics.

The first main factor (F1), which describes 33.4 % of the variability of the initial data, included TG indicators with a FLC of 0.96, VLDL-C with a factor of 0.96 and HDL-C with a negative FLC of -0.57 (Table 3). The association of variables that are part of this factor indicates that in girls with menstrual disorders, an increased level of TG is associated with a reduced content of HDL-C, which creates preconditions for the development of atherogenic dyslipidemias. The variance analysis of the eigenvalues of the first factor in relation to the observation groups (AUB and OM) indicates that girls with AUB have a probably higher average level of F1 compared to adolescents with OM ( $p < 0.003$ ; Fig. 6).

The F2 structure describes 23.3 % of the variance of the analyzed system of features. It is represented by indicators of the carbohydrate spectrum: IRI with FLC 0.98 and HOMA index with FLC 0.99. It characterizes the fact of a positive relationship between the level of insulin and the HOMA index. Probable differences depending on the observation groups were not found.

The third factor determines 17.5 % of the variance of the variability of the variables and indicates a close relationship between TC (FLC - 0.98) and LDL-C (FLC - 0.93), which may indicate the genetic basis of dyslipidemia. The analysis of variance of eigenvalues revealed that its average level in girls with AUB is significantly lower than in teenagers with OM ( $p < 0.007$ ; Fig. 7).

The decisive factor for F4 is the pronounced relationship between liver transferases, which gives an approximate estimate of its functional state. The dispersion of the eigenvalues of this factor indicates its significant increase in patients with AUB in comparison to girls with OM ( $p < 0.01$ ; Fig. 8).

Thereby, the main factors were established, the combined effect of which explains 87.7 % of the variability of carbohydrate, lipid spectra and liver enzyme indicators in adolescents with menstrual cycle disorders and comorbid pathology of the gastrointestinal tract. The structure of interrelationships of the studied parameters is pathogenetically justified and explains the influence of metabolic disorders on the formation of NAFLD. A difference in the influence of 3 factors was found between patients with OM and AUB. Disturbances of the lipid spectrum of the blood and high levels of liver enzymes, which contribute to the occurrence of NAFLD, had a greater impact on the course of AUB compared to OM.

## Discussion

The results, that were obtained in the study indicate a fairly high risk of NAFLD formation among teenage girls with menstrual disorders and comorbid pathology of the gastrointestinal tract.

Diagnosis of NAFLD currently requires the exclusion of a number of problems associated with the accumulation of excess macrovesicular fat. This indicates that there is still a lack of a specific biological marker that could accurately characterize this condition, distinguishing it from similar pathologies [28]. However, factors contributing to the occurrence of this pathology are discussed in the literature sources. An excess of androgens can be the factor that provokes NAFLD in menstrual cycle disorders [8,24]. Our study shows that clinical manifestations of hyperandrogenism – hirsutism, hypertrichosis, acne vulgaris, stretch marks, seborrhea – were registered in a fairly large group of girls – more than a third of patients with AUB (32.8 %) and 45 % of patients with OM. Moreover, these manifestations were significant in almost every fourth girl with AUB and in a third with OM. This must be taken into account during the clinical examination of girls with menstrual disorders.

Factors affecting the formation of NAFLD include excess body weight, insulin resistance, and the age of menarche [11, 13]. Among the examined girls, about 12–16 % had excess body weight, almost a quarter of teenagers with AUB and every 11 with OM had an early menarche. 64 % of patients with AUB and 45 % with OM had increased IRI and HOMA index. However, in contrast to literature data, the increase in the concentration of liver enzymes was not dependent on age, BMI, insulin resistance, and the age of menarche. It can be assumed that these factors act separately in the case of menstrual disorders in adolescence.

The results of our research and literature data [7] confirm that the leading role in the development and progression of NAFLD due to comorbid pathology of the gastrointestinal tract is played by an increase in the level of triglycerides in the blood. Moreover, such an increase is much more common in AUB than in OM. Lipidograms with atherogenic trend were found in 71.4 % of girls with AUB and in 30.9 % of teenagers with OM.

As follows, in teenage girls with menstrual disorders and comorbid gastrointestinal pathology, atherogenic dyslipidemia and carbohydrate metabolism disorders were registered in more than half of cases, which is a prerequisite for the formation of NAFLD. This confirms the need for metabolic screening in girls with disorders of menstrual function.

Factor analysis showed that there is a close relationship between liver enzymes, lipids, and carbohydrates in the case of disorders of menstrual function in patients comorbid with gastrointestinal diseases, which can be considered as predictors of NAFLD development. A difference in the influence of studied factors was found between patients with OM and AUB. Disturbances of the lipid spectrum of the blood and high levels of liver enzymes, which contribute to the occurrence of NAFLD, had a greater impact on the course of AUB compared to OM. This suggests that AUBs are much more susceptible to hormonal and metabolic shifts than OMs, which create conditions for the formation of complications such as NAFLD.

## Conclusions

1. Disorders of menstrual function are associated with an increased risk of NAFLD formation.

2. The atherogenic profile of lipoproteins, changes in the carbohydrate spectrum and increased serum levels of liver transaminases in girls with menstrual cycle disorders are associated with the occurrence of NAFLD. Only in 28.6 % of patients with AUB and 39.1 % with OM had lipidograms that were within normal limits. 63.6 % of patients with AUB and 44.6 % with OM ( $p < 0.02$ ) had elevated IRI values, and 54.2 % of girls with AUB and 42.5 % with OM showed an increase in ALT concentration.

3. A model of the interrelationships of lipids, carbohydrates, and liver enzymes involved in the pathogenesis of menstrual function disorders and associated with the formation of NAFLD was created, consisting of four factors that together describe 88 % of the variance.

4. Early diagnosis of NAFLD in teenage girls with menstrual cycle disorders and risk factors is very important to prevent severe and irreversible complications from the hepatobiliary system.

**Prospects for further research** in this area – the study of the relationship between menstrual function disorders and various comorbid pathologies and the risk of NAFLD formation, taking into account not only metabolic abnormalities, but also the influence of hormonal background.

#### Information about the authors:

Dynnik V. O., MD, PhD, DSc, Deputy Director (Scientific Director), SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.  
ORCID ID: 0000-0002-7692-1856

Dynnik O. O., PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0002-2410-2760

Druzhynina A. Ye., PhD, Junior Researcher of the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.  
ORCID ID: 0000-0002-6699-7865

Novokhatska S. V., Postgraduate Student of the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.  
ORCID ID: 0000-0003-1623-973X

#### Відомості про авторів:

Диннік В. О., д-р мед. наук, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.  
Диннік О. О., канд. мед. наук, доцент, каф. акушерства та гінекології № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.

Дружиніна А. Є., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

Новохатська С. В., аспірантка відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

#### References

- De Sanctis V, Soliman AT, Tzoulis P, Daar S, Di Maio S, Millimaggi G, et al. Hypomenorrhea in Adolescents and Youths: Normal Variant or Menstrual Disorder? Revision of Literature and Personal Experience. *Acta Biomed.* 2022;93(1):e2022157. doi: [10.23750/abm.v93i1.12804](https://doi.org/10.23750/abm.v93i1.12804)
- Gruber N, Modan-Moses D. Menstrual Cycle in Adolescents: Updating the Normal Pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e372-4. doi: [10.1210/clinem/dgaa688](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa688)
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi: [10.1002/ijgo.12666](https://doi.org/10.1002/ijgo.12666)
- Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):1-6. doi: [10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200](https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200)
- Hillard PJ. Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign: What We Still Want to Know about Adolescent Menstrual Cycles. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022;35(4):413-4. doi: [10.1016/j.jpag.2022.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2022.06.004)
- Kim W. Epidemiologic Landscape of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Changed During Lifetime by Menstrual and Reproductive Status and Sex Hormonal Factors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(6):1114-6. doi: [10.1016/j.cgh.2020.10.054](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.054)
- Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1367-93. doi: [10.1210/er.2019-00034](https://doi.org/10.1210/er.2019-00034)
- Cho IY, Chang Y, Kang JH, Kim Y, Sung E, Shin H, et al. Long or Irregular Menstrual Cycles and Risk of Prevalent and Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):e2309-17. doi: [10.1210/clinem/dgac068](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac068)
- Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1851-64. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.052](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052)
- Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019;25(11):1307-26. doi: [10.3748/wjg.v25.i11.1307](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1307)
- Eng PC, Forlano R, Tan T, Manousou P, Dhillo WS, Izzi-Engbeaya C. Non-alcoholic fatty liver disease in women – Current knowledge and emerging concepts. *JHEP Rep.* 2023;5(10):100835. doi: [10.1016/j.jhepr.2023.100835](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100835)
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. doi: [10.1016/j.jhep.2020.03.039](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039)
- Roeb E. Excess Body Weight and Metabolic (Dysfunction)-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Visc Med.* 2021;37(4):273-80. doi: [10.1159/000515445](https://doi.org/10.1159/000515445)
- Giannouli A, Efthymiou V, Konidari M, Mani I, Aravantinos L, Dourakis SP, et al. The Burden of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Med.* 2023;12(2):557. doi: [10.3390/jcm12020557](https://doi.org/10.3390/jcm12020557)
- Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123-33. doi: [10.1002/hep.29466](https://doi.org/10.1002/hep.29466)
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57. doi: [10.1002/hep.29367](https://doi.org/10.1002/hep.29367)
- Mazhar K. The Future of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treatment. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):57-69. doi: [10.1016/j.mcna.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.005)
- Lu Y, Wang Q, Yu L, Yin X, Yang H, Xu X, et al. Revision of serum ALT upper limits of normal facilitates assessment of mild liver injury in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(7):e23285. doi: [10.1002/jcla.23285](https://doi.org/10.1002/jcla.23285)
- Huang C, Lin B, Yuan Y, Li K, Xu B, Zhang P, et al. Associations of Menstrual Cycle Regularity and Length With Cardiovascular Diseases: A Prospective Study From UK Biobank. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(11):e029020. doi: [10.1161/JAHA.122.029020](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029020)
- Carreau AM, Pyle L, Garcia-Reyes Y, Rahat H, Vigers T, Jensen T, et al. Clinical prediction score of nonalcoholic fatty liver disease in adolescent girls with polycystic ovary syndrome (PCOS-HS index). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(4):544-52. doi: [10.1111/cen.14062](https://doi.org/10.1111/cen.14062)
- Zhang J, Hu J, Zhang C, Jiao Y, Kong X, Wang W. Analyses of risk factors for polycystic ovary syndrome complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med.* 2018;15(5):4259-64. doi: [10.3892/etm.2018.5932](https://doi.org/10.3892/etm.2018.5932)
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the standards of medical care "Obesity in children"]. Order dated 2022 Sep 24, No. 1732. [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 12]. Ukrainian. Available from: <http://surf.li/sogccq>
- Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985;107(3):317-29. doi: [10.1016/s0022-3476\(85\)80501-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80501-1)

24. Song MJ, Choi JY. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1053709. doi: [10.3389/fendo.2022.1053709](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1053709)
25. Guo Z, Jin F, Chen S, Hu P, Hao Y, Yu Q. Correlation between biochemical and clinical hyperandrogenism parameter in polycystic ovary syndrome in relation to age. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):89. doi: [10.1186/s12902-023-01346-x](https://doi.org/10.1186/s12902-023-01346-x)
26. SadrAzar A, Sanaie S, Tutunchi H, Sheikh B, Faramarzi E, Jourabchi-Ghadim N. Is early age at menarche associated with multimorbidity? Findings from the Azar Cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;287:46-51. doi: [10.1016/j.ejogrb.2023.05.029](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.05.029)
27. Lee JS, Lee YA, Shin CH, Suh DI, Lee YJ, Yon DK. Long-term health outcomes of early menarche in women: an umbrella review. *QJM*. 2022;115(12):837-47. doi: [10.1093/qjmed/hcac187](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac187)
28. Monelli F, Venturelli F, Bonilauri L, Manicardi E, Manicardi V, Rossi PG, et al. Systematic review of existing guidelines for NAFLD assessment. *Hepatoma Research*. 2021;7:25-37. doi: [10.20517/2394-5079.2021.03](https://doi.org/10.20517/2394-5079.2021.03)

# Оцінювання антизапальних властивостей поверхні дентальних імплантатів залежно від типу обробки (частина II)

С. Д. Варжапетян<sup>1</sup>\*, А. В. С. Д. Ф., М. А. Шишкін<sup>1</sup> А. С. Ф., Т. В. Строгонова<sup>1</sup> С. Д. Е., О. О. Кокарь<sup>1</sup> С. Е.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

титановий імплантат, обробка поверхні, періімплантит, метод обробки поверхні, коефіцієнт стабільності, запальне захворювання, комплексне лікування.

## Keywords:

dental implant, titanium, surface treatment, peri-implantitis, method of surface treatment, stability factor, inflammatory disease, complex treatment.

Надійшла до редакції / Received: 04.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 23.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.05.2024

## Конфлікт інтересів:

відсутній.

## Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

## \*E-mail:

sw050773@gmail.com

**Мета роботи** – дослідження антизапальних властивостей поверхні комерційних дентальних імплантатів зі сплавів цирконію і титану із різним методом обробки на прикладі перебігу першого етапу імплантації.

**Матеріали і методи.** Досліджено структурні (мікроструктура поверхні, біосумісність, корозія поверхні, елементні структури поверхні) та клінічні (тяжкість періімплантиту та мукозиту, коефіцієнт стабільності імплантатів) характеристики дентальних імплантатів із цирконію з обробкою поверхні методом PEO та імплантатів з титану поверхнею з обробкою DAE. Використано медіанний тест ( $\chi^2$ ), тест Краскала–Волліса (H), однофакторний дисперсійний аналіз (F). Різницю параметрів вважали статистично значущою на рівні  $p \leq 0,05$ .

**Результати.** Поверхня PEO мала монолітний шар поверхні з порами округлої форми у середньому 4,51 мкм<sup>2</sup>. Поверхня DAE мала багатогранну неправильну форму, майже 7–12 мкм<sup>2</sup>. На поверхні DAE виявлено вуглець (4,59 ваг%), кисень (6,16 ваг%) і сліди цинку. Суттєва відмінність елементного складу імплантатів PEO полягала в наявності хлору (0,93 ваг%), силіцію (0,14 ваг%), алюмінію (0,23 ваг%), калію (0,47 ваг%) та магнію (0,07 ваг%). Результати порівняння контактного кута зразків DAE ( $29,2 \pm 5,9^\circ$ ) та PEO ( $21,5 \pm 3,3^\circ$ ) не мали статистично значущої відмінності ( $p > 0,05$ ). Після 7 днів експозиції в розчині SBF у цирконієвих імплантатів із поверхнею PEO визначено збільшення кальцію (на 21,87 ваг%), фосфору (на 35,68 ваг%), натрію (на 72,89 ваг%) та хлору (на 76,21 ваг%). Більше не визначали алюміній, силіцій, цинк. Особливість зразка титанового імплантату з поверхнею DAE – лише фоновий рівень кальцію (0,06 ваг%) та відсутність фосфору; найбільш вагомо представлені кисень (16,71 ваг%), вуглець (12,37 ваг%), натрій (6,47 ваг%) і хлор (5,90 ваг%). Оцінювання адгезії клітин до поверхні зразків Zircon-Prior та V&B Dental ні на першу, ні на сьому добу інкубації не виявило статистично значущої відмінності.

Клінічні ознаки резорбції кісткової тканини визначені навколо 30,8 % імплантатів Zircon-Prior з поверхнею PEO, 27,3 % – V&B Dental з поверхнею DAE ( $p = 0,8$ ); запалення слизової оболонки – у ділянках встановлення 34,6 % імплантатів PEO і 72,7 % DAE ( $p = 0,009$ ). Втрачено 3,8 % імплантатів PEO і 9,1 % імплантатів DAE ( $p = 0,44$ ). Середні показники стабільності (KCI) достовірно відрізнялися:  $59,2 \pm 4,1$  для імплантатів DAE порівняно з  $64,4 \pm 4,9$  для імплантатів PEO,  $p = 0,003$ .

**Висновки.** Резорбцію кісткової тканини навколо цирконієвих імплантатів із поверхнею PEO (30,8 %) визначали частіше, ніж навколо титанових імплантатів з обробкою поверхні методом DAE (27,3 %,  $p = 0,8$ ). Клінічні ознаки бактеріального ураження з'являлися частіше та мали тяжчий перебіг навколо імплантатів із покриттям DAE (72,7 %), ніж у ділянках встановлення імплантатів PEO (34,6 %,  $p = 0,009$ ). У цирконієвих імплантатів з обробкою поверхні методом PEO ( $64,4 \pm 4,9$  од.) показник стабільності (KCI) достовірно вищий, ніж у титанових імплантатів з обробкою поверхні методом DAE ( $59,2 \pm 4,1$  од.,  $p = 0,003$ ). Імовірність «втрати» титанових імплантатів з обробкою поверхні методом DAE (9,1 %) на хірургічних етапах імплантації вища, ніж цирконієвих імплантатів з обробкою поверхні методом PEO (3,8 %,  $p = 0,44$ ).

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 206-213

## Evaluation of anti-inflammatory properties on the surface of dental implants depending on the type of processing (Part II)

S. D. Varzhapetian, M. A. Shyshkin, T. V. Strohonova, O. O. Kokar

**The aim.** Study of the anti-inflammatory properties of the surface of commercial dental implants made of zirconium and titanium with different processing methods using the example of the course of the first stage of implantation.

**Materials and methods.** The structural (microstructure of the surface, biocompatibility, surface corrosion, elemental surface structures) and clinical (severity of peri-implantitis and mucositis, coefficient of implant stability) characteristics of dental implants made of zirconium with surface treatment by the PEO method and implants made of titanium with DAE surface treatment were studied. Median test ( $\chi^2$ ), Kruskal–Wallis test (H), univariate variance analysis (F) were used. The difference in parameters was considered statistically significant at the  $p \leq 0.05$  level.

**Results.** The PEO surface had a monolithic surface layer with rounded pores averaging  $4.51 \mu\text{m}^2$ . The DAE surface had a polyhedral irregular shape, about  $7\text{--}12 \mu\text{m}^2$ . On the DAE surface: carbon – 4.59 wt%, oxygen – 6.16 wt% and traces of zinc were found. A significant difference in the elemental composition of PEO implants was the presence of chlorine (0.93 wt%), silicon (0.14 wt%), aluminum (0.23 wt%), potassium (0.47 wt%) and magnesium (0.07 wt%). The results of comparing the contact angle of the B&B Dental  $29.2 \pm 5.9^\circ$  and Zircon-Prior  $21.5 \pm 3.3^\circ$  samples had no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ). After 7 days of exposure in the SBF solution, zirconium implants with a PEO surface increased calcium by 21.87 wt%, phosphorus by 35.68 wt%, sodium by 72.89 wt%, and chlorine by 76.21 wt%. Aluminum, silicon, and zinc were no longer detected. The peculiarity of the titanium implant sample with the DAE surface was only the background level of calcium – 0.06 wt% and the complete absence of phosphorus; the most significant components were oxygen – 16.71 wt%, carbon – 12.37 wt%, sodium – 6.47 wt%, and chlorine – 5.90 wt%. Assessment of cell adhesion to the surface of Zircon-Prior and B&B Dental samples neither on the first nor on the seventh day of incubation did not demonstrate a statistically significant difference. Clinical signs of bone tissue resorption were identified around 30.8 % of implants with a PEO surface and 27.3 % of implants with a DAE surface ( $p = 0.8$ ); inflammation of the mucous membrane – in the areas of installation of 34.6 % of PEO implants and 72.7 % of DAE ( $p = 0.009$ ). 3.8 % of PEO implants and 9.1 % of DAE implants were lost ( $p = 0.44$ ). The average ISQ were significantly different:  $59.2 \pm 4.1$  DAE implants versus  $64.4 \pm 4.9$  PEO implants,  $p = 0.003$ .

**Conclusions.** Resorption of bone tissue around zirconium implants with a PEO surface (30.8 %) was more common than around titanium implants with DAE surface treatment (27.3 %),  $p = 0.8$ . Clinical signs of bacterial damage were more frequent and more severe around DAE-coated implants (72.7 %) than in the areas of PEO implants (34.6 %),  $p = 0.009$ . In zirconium implants with surface treatment by the PEO method ( $64.4 \pm 4.9$  units), the index of stability (ISQ) was significantly higher than in titanium implants with surface treatment by the DAE method ( $59.2 \pm 4.1$  units,  $p = 0.003$ ). The probability of “loss” of titanium implants with DAE surface treatment (9.1 %) at the surgical stages of implantation is higher than that of zirconium implants with PEO surface treatment (3.8 %,  $p = 0.44$ ).

**Modern medical technology. 2024;16(3):206-213**

У стоматології основний матеріал для дентальних імплантатів – титан (Ti), це обґрунтовано його винятковою біосумісністю та механічними властивостями [1,2]. Незважаючи на постійну появу на ринку нових комерційних систем імплантатів із покращеними фізико-хімічними та механічними характеристиками, кількість запальних ускладнень не зменшується і становить від 4,5 % до 10,0 % [3].

Однією з найпоширеніших причин невдалої імплантації вважають чутливість сплавів Ti до мікроорганізмів, що збільшує ризик післяопераційних інфекцій і загрожує позитивному прогнозу лікування [4]. Імплантат-асоційовані інфекції зазвичай виникають через кілька тижнів після операції [5]. Для вирішення цих проблем дослідники продовжують вивчати різні модифікації обробки поверхні [6,7]. Саме топографія поверхні дентальних імплантатів є важливим фактором стимуляції проліферації клітин, що прискорює процес остеоінтеграції, а також запобігає адгезії бактерій, а відтак і розвитку запальних ускладнень [8].

Поверхні для доступних на ринку імплантатів модифікують різними методами механічної та хімічної обробки [9]. Технологія обробки поверхні імплантатів SLA (Sand-blasted, Large grit, Acid-etched) – одна з перших і найбільш поширених, складається з двох етапів: піскоструминна обробка великої зернистості  $\text{Al}_2\text{O}_3$  та кислотне травлення  $\text{HCl}$  і  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Поєднання великих западин від піскоструминної обробки та малих западин від кислотного травлення сприяє процесу остеоінтеграції шляхом створення оптимальної шорсткості поверхні. Більш пізнім і сучасним методом обробки поверхні імплантатів вважають плазмову електролітичну оксидацію (Plasma electrolytic oxidation, PEO) [10]. Доведено ефективність PEO-покривів через створення шару плівки пористого

оксиду різної товщини, більш сприятливого для адгезії клітин [11].

Однак жорсткість сплавів з Ti більша, ніж у кісткової тканини; це призводить до розсмоктування кістки навколо імплантату [12]. Нижчий модуль пружності мають сплави  $\beta$ -типу Ti. Для підвищення біосумісності до титану додають також Nb, Mo, Zr, Sn та Ta [13]. У кількох сучасних дослідженнях вивчали цирконій як оптимальну альтернативу титану в стоматологічній імплантології [14,15]. Встановили, що сплави цирконію та ніобію (Zr – Nb) мають кращу корозійну стійкість і подібну біосумісність, порівняно з Ti – 6Al – 4V та чистим Ti [15]. Ба більше, в окремих дослідженнях показано, що бактерії гірше прикріплюються до імплантатів із цирконію порівняно з титановими [16].

Незважаючи на те, що альтернативні матеріали, як-от діоксид цирконію та PEEK (Polyether ether ketone), вже вивчали, складно зробити остаточні висновки щодо їхніх переваг порівняно з титаном. Значним недоліком деяких досліджень є те, що з багатьма різними змінними й обмеженими прямими зіставленнями більшість порівняльних досліджень здійснили *in vitro* з використанням дисків, а не *in vivo* з формою зубного імплантату, яка враховує характеристики макрорівня.

Важливо проаналізувати новіші дослідження з прямим порівнянням різних модифікацій поверхні з короткостроковим і віддаленим спостереженням, щоб краще зрозуміти показання, а також ризики й переваги для кожного варіанта [8].

## Мета роботи

Дослідження антизапальних властивостей комерційних дентальних імплантатів зі сплавів цирконію і титану з різним

методом обробки поверхні на прикладі перебігу першого етапу імплантації.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідили комерційні гвинтові інтраосальні дентальні імплантати зі сплаву Zr – Ti – Nb, який складається з  $\beta$ -Ti та  $\beta$ -Zr фаз, з обробкою поверхні методом плазмової електролітичної оксидації – PEO; а також імплантати, що виготовлені з титану марки Grade 4 з ексклюзивним методом обробки поверхні BioActive шляхом подвійного травлення мінеральними кислотами – DAE (Double acid etching).

Пацієнтам віком від 25 до 60 років встановлено 48 внутрішньокісткових гвинтових імплантатів: 22 (45,8 %) – з поверхнею DAE, 26 (54,2 %) – PEO.

Детально матеріали і методи дослідження, умови інкубування, реактиви та обладнання описано в частині I, у статті [17]. Всі етапи дослідження поверхні імплантатів здійснили у лабораторії на базі Центру колективного користування науковим обладнанням Сумського державного університету.

Для дослідження мікроструктури поверхні зразків використали сканувальний електронний мікроскоп SEO-SEM Inspect S50-B FEI Company (Чеська Республіка). Рельєф поверхні, наявність і розміри пористих структур оцінили, виконавши сканувальну електронну мікроскопію (Scanning electron microscope, SEM) за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.51w (University of Wisconsin, Madison, WI, USA).

Елементний аналіз поверхні зразків виконали шляхом дисперсійної рентгенівської спектроскопії з використанням X-ray spectrometer (AZ-tecOne with X-MaxN20, Oxford Instruments plc, Abingdon, UK). Корозію поверхні зразків *in vitro* оцінювали в розчині Simulated Body Fluid (SBF), що містить концентрації іонів, еквівалентні таким у плазмі крові людини. Результати порівняли з даними, що отримали до початку деградації. Біосумісність матеріалів визначали, використовуючи культуру мезенхімальних стовбурових клітин в CO<sub>2</sub> інкубаторі (Biosan, Латвія); використали середовище Ігла в модифікації Дульбеко.

Поглинання оцінювали за допомогою Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) при довжинах хвиль 570 нм і 600 нм. Редукцію резазурину визначали на 1, 3 та 7 добу, виконали три повтори для кожного виду зразків.

Після дослідження цитотоксичності зразки поділили на дві групи. Зразки першої групи відмивали від середовищ DMEM/F12 розчином PBS і фіксували клітини на поверхні зразків 2,5 % розчином глутаральдегіду протягом 1 год. Далі зневоднювали в спиртах висхідної концентрації, висушували та готували до СЕМ шляхом напилення срібла. Зразки другої групи після промивання фіксували в 4 % забуференого формальдегіду протягом 20 хв, промивали розчином PBS. Надалі зразки занурювали у розчин DAPI в розведенні 1 : 10 000 для забарвлення життєздатних ядер клітин. Фотографували за допомогою флуоресцентного мікроскопа Carl Zeiss AG та програмного забезпечення ZEN 3.0.

Клінічні етапи дослідження пацієнтів здійснили на базі КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, приватних стоматологічних клінік (м. Запоріжжя, Україна).

Діагностичні параметри оцінювання тяжкості періімплантиту та мукозиту – глибина періімплантатної кишені та кровотеча при зондуванні [14]. Ступеням періімплантиту надано ранги: 1 – легка форма; 2 – помірна; 3 – тяжка; 4 – втрата імплантату. Коефіцієнт стабільності імплантатів (KCI) оцінювали з використанням приладу AnyCheck (NeoBiotech, Південна Корея).

Результати опрацювали за допомогою статистичного пакета Statistica 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Для оцінювання значущості різниці рангів побудували й порівняли 95 % довірчі інтервали [95 % CI] для рангів. Дані вибірок наведено як середні та стандартні відхилення ( $M \pm m$ ), 95 % довірчі інтервали, медіани, 25 % і 75 % квантилі (Me [Q1; Q2]). Для множинного порівняння вибірок використали медіанний тест  $\chi^2$ , тест Краскела–Волліса (H), однофакторний дисперсійний аналіз (F). Різницю параметрів вважали статистично значущою на рівні  $p \leq 0,05$ .

## Результати

Характер поверхні дентальних імплантатів на зображенні СЕМ-зразків з обробкою поверхні PEO суттєво відрізняється від зразків з обробкою поверхні DAE (рис. 1).

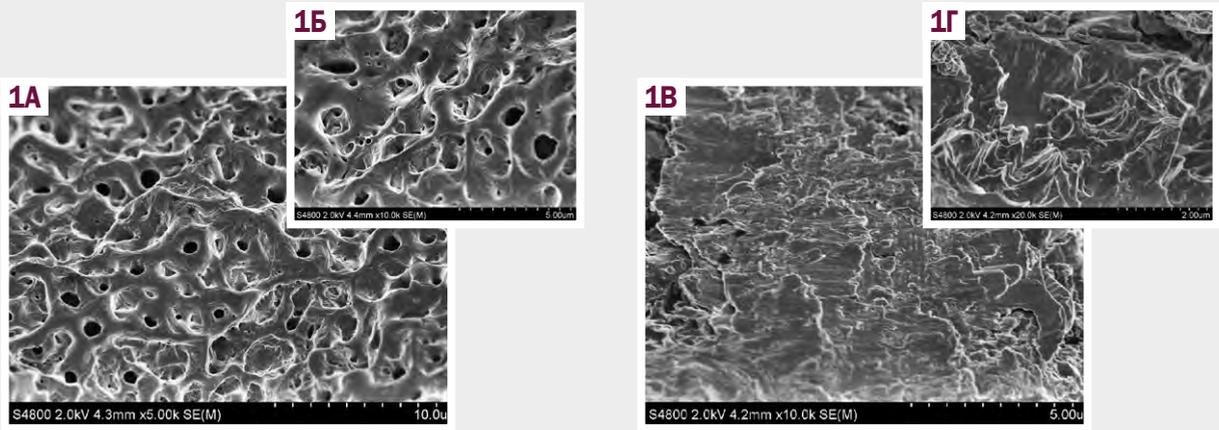
Так, імплантати з поверхнею PEO мали монолітний шар модифікованої поверхні порами округлої форми – лунками різного діаметра та глибини. Середня площа перерізу пор – 4,51 км<sup>2</sup> із великим діапазоном значень: від 0,04 км<sup>2</sup> (мінімальний) до 820,71 км<sup>2</sup> (максимальний). Проте 92,0 % усіх вимірювань пор припадало на площу горизонтального перерізу, що становила менше ніж 10 км<sup>2</sup>. Дрібні пори відкривались на поверхні зразка, зливаючись, утворювали великі пори. Середня товщина балок між порами становила 12,3 ± 4,5 мкм.

Поверхня імплантату з обробкою поверхні DAE при малих збільшеннях мала монолітну структуру із загостреними пелюсткоподібними гранями на поверхні. На зображеннях великого збільшення структури поверхні зразка мали багатогранну неправильну форму та розміри близько 7–12 км<sup>2</sup>. У багатьох місцях вони мали вигляд нашарувань із тріщинами, що німічно пов'язані з поверхнею.

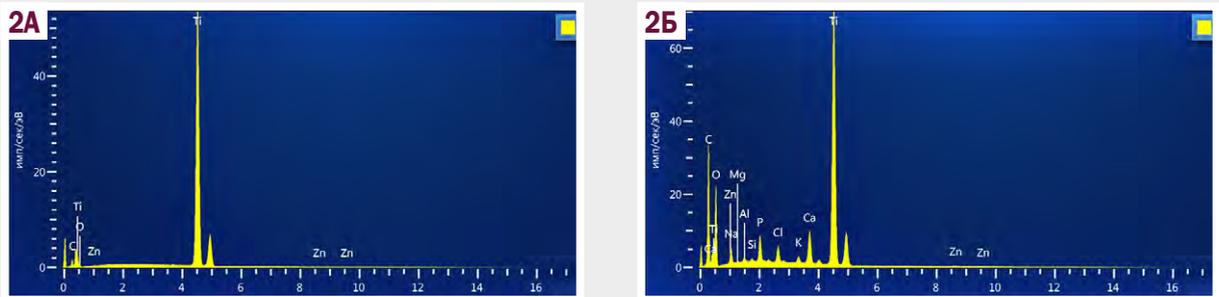
Елементний аналіз методом дисперсійної рентгенівської спектроскопії дав змогу встановити, що основним елементом на поверхні обох зразків був титан. Диференційовано найменшу кількість елементів на поверхні DAE: вуглець – 4,59 ваг%, кисень – 6,16 ваг% та сліди цинку. Суттєва відмінність елементного складу імплантатів PEO полягала в наявності хлору (0,93 ваг%), силіцію (0,14 ваг%), алюмінію (0,23 ваг%) (рис. 2). Наголосимо на значній перевазі імплантатів PEO за наявністю калію (0,47 ваг%) та магнію (0,07 ваг%).

Відмінності результатів порівняння контактного кута зразків DAE (29,2 ± 5,9°) та PEO (21,5 ± 3,3°) статистично недостовірні ( $p > 0,05$ ).

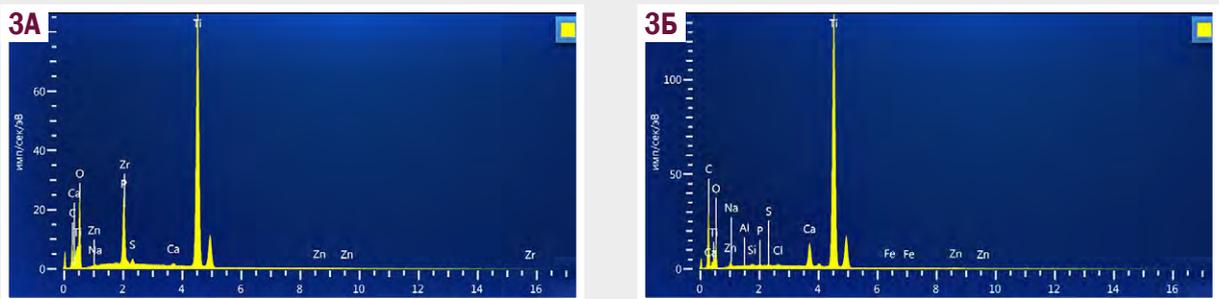
Після 7 діб дослідження корозії дентальних імплантатів у розчині SBF для імплантатів із поверхнею PEO характерне зменшення глибини пор, стоншення або часткове руйнування балок. Середня площа перерізу пор становила 3,08 км<sup>2</sup>. Незважаючи на зменшення площі поперечного перерізу малих пор для PEO та DAE, процеси корозії призвели до збільшення



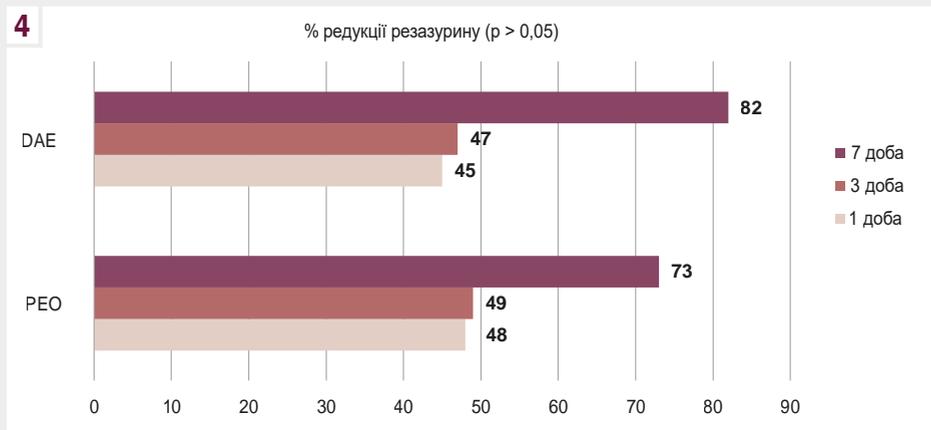
**Рис. 1.** Знімки SEM поверхні дентальних імплантатів із різним типом поверхні. **1А:** PEO (10.0 um), **1Б:** PEO (15.00 um), **1В:** DAE (10.0 um), **1Г:** DAE (5.00 um).



**Рис. 2.** Елементний склад поверхні імплантатів. **2А:** DAE; **2Б:** PEO.



**Рис. 3.** Елементний склад поверхні зразків після 7 дів корозії в розчині SBF. **3А:** DAE; **3Б:** PEO.



**Рис. 4.** Дослідження біосумісності за допомогою визначення рівня редукції резазурину в динаміці.

Таблиця 1. Коефіцієнт стабільності імплантатів

Статистичний показник	DAE, n = 26	PEO, n = 22
M ± m	59,2 ± 4,1	64,4 ± 4,9
Me [Q1; Q2]	58,0 [56,0;61,0]	65,0 [62,0; 67,0]
Mo	58,0	65,0
p	0,003	

кількості та площі великих пор шляхом зменшення кількості пор найменшої площі перерізу. Це призвело до достовірного збільшення пористості: до  $29,97 \pm 1,91$  % ( $p < 0,001$ ) – для PEO,  $32,03 \pm 1,07$  % ( $p < 0,001$ ) – для DAE.

Елементний склад поверхні зразків після 7 діб експозиції в розчині SBF мав значні відмінності (рис. 3). Так, імплантати PEO характеризувалися збільшенням кальцію (на 21,87 ваг%) та фосфору (на 35,68 ваг%); більше не визначали алюміній, силіцій і цинк. Крім того, виявили значне збільшення натрію (на 72,89 ваг%) та хлору (на 76,21 ваг%).

Особливістю зразка з поверхнею DAE був лише фоновий рівень кальцію (0,06 ваг%) та відсутність фосфору. Найбільш вагомо представлені кисень (16,71 ваг%), вуглець (12,37 ваг%), натрій (6,47 ваг%) і хлор (5,90 ваг%).

У результаті визначення цитотоксичності дентальних зразків встановили відсоток редукції резазурину, що відповідає кількості життєздатних клітин. Оцінювання адгезії клітин до поверхні зразків PEO та DAE ні на першу, ні на сьому добу інкубації не виявило статистично значущих відмінностей (рис. 4).

На 7 добу інкубації найвищий рівень редукції резазурину мав зразок DAE – 82,5 % ( $p > 0,05$ ). У всіх зразках не виявлена цитотоксична дія. До 7 доби експерименту рівень редукції резазурину зразків DAE суттєво підвищився – до 40 %. На поверхні зразків PEO визначили більш рівномірний ріст клітин на 7 добу інкубації.

На поверхні зразків PEO визначили нерівномірні скупчення клітин, а на поверхні зразків DAE такі скупчення не виявлені, клітини розміщувались на більшій відстані одна від одної та більш рівномірно вкривали поверхню. Розмір ядер та округла форма однакові для всіх видів зразків, без візуальної різниці. Складний рельєф імплантатів не дав змоги обрахувати кількість клітин на  $\text{см}^2$ .

Після 7 діб інкубації клітини на поверхні імплантатів мали правильну форму та міцний контакт. Особливістю зразків PEO було утворення клітинних конгломератів і відкладення білка. У деяких місцях моношар клітин перетворювався у багаточарову структуру без чіткої диференціації меж клітин.

На поверхні зразків DAE мезенхімальні стовбурові клітини розташовувалися рідше, клітини своїми відростками займали велику площу та мали добре розвинені міжклітинні контакти. Розміри клітин, незалежно від виду зразка, не мали статистично значущих відмінностей.

У результаті клінічного дослідження виявили резорбцію кісткової тканини навколо 30,8 % ( $n = 8$ ) імплантатів із поверхнею PEO, навколо 27,3 % ( $n = 6$ ) імплантатів із поверхнею DAE ( $p = 0,8$ ); запалення слизової оболонки зафіксовано у ділянках встановлення 34,6 % ( $n = 9$ ) імплантатів PEO і 72,7 % ( $n = 16$ ) DAE ( $p = 0,009$ ).

Резорбція кісткової тканини навколо імплантатів PEO тільки горизонтальна. У 87,5 % ( $n = 7$ ) випадків резорбції глибина дефекту кістки навколо імплантату відповідала легкій формі періімплантиту (< 25 % довжини імплантату,  $p = 0,036$ ); у 12,5 % ( $n = 1$ ) випадків – помірній формі (< 25–50 % довжини імплантату,  $p = 0,13$ ); випадки тяжкої форми не зафіксовані.

Навколо імплантатів DAE вертикальну резорбцію встановили у 9,1 % випадків, що відповідало 33,3 % випадків періімплантиту. Резорбція кісткової тканини горизонтальна навколо 18,2 % ( $n = 4$ ) імплантатів. Загалом легкої форми періімплантиту за глибиною періімплантної кишені зафіксовано у 33,4 % випадків резорбції, помірної форми – у 50,0 %, тяжкої – у 16,7 %.

Втрачено 3,8 % імплантатів PEO і 9,1 % імплантатів DAE ( $p = 0,44$ ).

У місцях встановлення імплантатів із поверхнею PEO мукозит легкого ступеня діагностовано у 77,8 % ( $n = 7$ ) випадків, помірного – у 22,3 % ( $n = 2$ ); випадки мукозиту тяжкого ступеня не виявлені. У 31,2 % випадків встановлення імплантатів з поверхнею DAE інтенсивність кровотечі відповідала легкому ступеню мукозиту, у 43,7 % – помірному, у 12,5 % – тяжкому.

Результати дослідження стабільності імплантатів наведено в таблиці 1. Згідно з даними, що наведено, середні показники стабільності достовірно відрізнялися –  $p = 0,003$ .

## Обговорення

Різні поверхневі модифікації імплантату відрізняються за балансом між посиленням остеointegraції шляхом залучення, адгезії та проліферації остеогенних і фібробластичних клітин, мінімізацією бактеріальної адгезії й утворення біоплівки. Шорсткість поверхні, що безпосередньо впливає і на остеointegraцію, й на формування біоплівки, є основною мішенню для всіх видів поверхневих модифікацій. Однак складно визначити оптимальний метод, оскільки для досягнення міцнішої фіксації кістки потрібна шорсткість поверхні принаймні 1,0–1,5 мкм, а межа утримання бактерій становить 0,2 мкм (якщо показники шорсткості вищі, посилюється накопичення бактерій). Серед фізичних модифікацій титану мікрорівневі досягають найнадійнішої остеointegraції, а нанорівневі модифікації ефективніше знижують бактеріальну адгезію [8].

Імплантати, що містять титан, обмежено використовують у сучасній імплантології, оскільки вони не можуть повністю досягти остеointegraції та не запобігають утворенню біоплівки. Титанова поверхня імплантату реактивна під час впливу біологічних рідин (наприклад, слини та крові) або повітря, бо утворюється діоксид титану, що є пасивуючим шаром і визначає біосумісність імплантату [8].

Будучи матеріалом кольору зуба, діоксид цирконію може покращити естетичний результат у пацієнта на рівні м'яких тканин і на рівні реставрації [18]. Подібно до титану, діоксид цирконію є остеокондуктивним і біосумісним, спричиняє меншу реакцію тканин і вивільнення токсичних іонів у навколишні тканини [19]. Так, сплав цирконію з ітрієм, який утворює стійку структуру полікристалічного тетрагонального діоксиду цирконію, стабілізованого оксидом ітрію (Y-TZP), при кімнатній температурі мав переваги за біологічними та механічними властивостями [19,20]. Так, Y-TZP забезпечує стимуляцію проліферації остеогенних клітин під час остеointegraції, характеризується високою стійкістю до втоми, має хороший модуль пружності, міцний на розрив і на вигин, стійкий до корозії, рентгеноконтрастний [20].

Розрізняють макро-, мікро- та нанорівні фізичної модифікації імплантатів [21]. Модифікації макrorівня визначаються видимою геометрією в міліметровому масштабі. Такі особливості, як форма тіла імплантату та різні візерунки різьби можуть покращити первинну фіксацію та тривалу стабільність імплантату. Модифікації на мікрорівні можуть збільшити площу поверхні імплантатів у мікрометричному масштабі, посилюючи формування фібринового матриксу як остеокондуктивного каркаса для остеогенних клітин і відкладення кісткового матриксу. Посилена шорсткість поверхні також призводить до більш стабілізованого зв'язку мікроб – субстрат шляхом збільшення площі поверхні для прикріплення бактерій і захисту бактерій від сили зсуву рідини [22]. Відомо, що певні топографії, яких зазвичай досягають у наномасштабі, зменшують адгезію бактерій та обмежують поширення інфекції [23].

Конструкція зубних імплантатів на макrorівні враховує форму (конусну або паралельну), візерунок різьби та загальні нерівності на макrorівні. Кут між лицевим боком різьби та площиною, що перпендикулярна до довгої осі імплантату, називають «лицевим кутом». Він є специфічною характеристикою різьби, що визначає силу зсуву. Зі зменшенням торцевого кута завитка сила зсуву зменшується [20].

Модифікації мікрорівня поверхонь імплантатів коливаються у масштабі від 1 мкм до 100 мкм. Ріст кісток стимулюється на клітинному рівні, оскільки мікронерівності сприяють диференціації остеогенних клітин [24]. Модифікована поверхня на мікрорівні спонукає тромбоцити виділяти різні медіатори, що допомагають стабілізувати тромб і сформувати фібринову матрицю на імплантаті. Саме цей фібриновий матрикс відіграє роль остеокондуктивного скелета для міграції остеогенних клітин, що зрештою зумовлює формування кістки на поверхні імплантату [20]. Поверхневі особливості, створені в мікромасштабі, можуть істотно впливати на формування біоплівки, оскільки вони мають топографічний розмір, подібний до колонізаційних мікроорганізмів (~1 мкм), а фізико-хімічні властивості (наприклад, шорсткість і змочуваність) також можуть бути різко змінені.

Коли імплантат модифікують на нанорівні, то розмір матеріалів, що використовують для модифікацій, коливається у межах 1–100 нм. Ці поверхні можуть підвищити змочуваність для осадження кісткової матриці та факторів росту. Зауважимо: модифікації на нанорівні знижують адгезію бактерій

і зменшують інфекцію, що збігається з порогом шорсткості поверхні 0,2 мкм [25].

Нанокompозитні покриття також використовували на зубних імплантатах для маніпулювання механічними властивостями матеріалів, щоб вони краще відповідали характеристикам природної кістки. Наприклад, срібло є найперспективнішим елементом у покритті з наночастинок для імплантатів завдяки його широкому спектру та тривалій антимікробній дії. Покриття наночастинок срібла на титанових поверхнях забезпечує статистично значущі антибактеріальні властивості проти *Staphylococcus aureus*, допомагаючи запобігати періімплантиту [24].

Встановлено, що механічно оброблені цирконієві імплантати мають зівану продуктивність з механічно обробленими титановими імплантатами, оскільки механічно оброблений цирконієвий діоксид має значення контакту між кісткою та імплантатом 33,74–84,17 %, а значення механічно обробленого титану становить 31,80–87,95 %. Подібно до титану, цирконієву поверхню можна модифікувати піскоструминною обробкою та кислотним травленням, щоб збільшити площу поверхні для остеointegraції. Піскоструминна обробка діоксиду цирконію з частинками розміром 250 мкм призвела до найбільш посиленої адгезії клітин остеобластів *in vitro* [19]. Крім того, поверхні з діоксиду цирконію, модифіковані піскоструминною обробкою з кислотним травленням або без нього, значною мірою перешкоджали утворенню біоплівки *S. sanguis* і *P. gingivalis*, що суперечить попереднім спостереженням на поверхні титану SLA [26] і підкреслює перевагу матеріалів із діоксиду цирконію.

Різні матеріали для покриття (кремнезем, магній, азот, вуглець і ГК) покращують біологічні властивості діоксиду цирконію [19]. Наночастинки ZnO можна використовувати для покриття імплантатів для забезпечення антибактеріальної активності та запобігання корозії. Наприклад, при рівні pH 13,2 покриття PEO/ZnO на імплантаті зі сплаву AZ31B показало відновну активність щодо колоній *E. coli* та *S. aureus* [27].

Мікротопографічно складні поверхні можуть потенціювати активацію тромбоцитів, які вироблятимуть цитокіни та фактори росту, що модулюють остеointegraцію. Ці поверхні також сприятимуть остеокондукції, збільшуючи доступну площу поверхні для прикріплення фібрину та збільшуючи утримання тимчасової структурної матриці згустку крові на основі фібрину, через яку остеогенні клітини мають мігрувати, щоб досягти поверхні імплантату після його введення. Зазначимо, що в окремих роботах науковий інтерес зосереджений на імплантатах із поверхнями, що протравлені подвійною кислотою (DAE). Їхні властивості порівнюють із характеристиками поверхонь, що оброблені традиційними методами. В іншому дослідженні показано: рельєф і хімічний склад поверхні титану істотно впливають на активацію тромбоцитів і вивільнення хемокинів [28].

Через низький опір зсуву оксидного шару титанові імплантати мають погані трибологічні властивості, що не дають змоги використовувати їх у біомедицині. Нанесення покриття ZnO золь-гель методом покращило їхні трибологічні властивості та захистило від зношування [29]. Нанокompозитні покриття з тонких плівок Ag<sub>2</sub>O / ZnO / NiO можуть підвищити стійкість до корозії [30,31].

## Висновки

1. Резорбцію кісткової тканини навколо цирконієвих імплантатів із поверхнею PEO визначили частіше, ніж навколо титанових імплантатів з обробкою поверхні методом DAE (30,8 % та 27,3 % відповідно,  $p = 0,8$ ).
2. Запалення слизової оболонки виникає частіше та має тяжчий перебіг навколо імплантатів з покриттям DAE (72,7 %), ніж у ділянках встановлення імплантатів PEO (34,6 %,  $p = 0,009$ ).
3. У цирконієвих імплантатів з обробкою поверхні методом PEO показник стабільності (KCI) є достовірно вищим ( $64,4 \pm 4,9$  од.), ніж у титанових імплантатів з обробкою поверхні методом DAE ( $59,2 \pm 4,1$  од.,  $p = 0,003$ ).
4. Імовірність «втрати» титанових імплантатів з обробкою поверхні методом DAE на хірургічних етапах імплантації більша (9,1 %), ніж цирконієвих імплантатів з обробкою поверхні методом PEO (3,8 %,  $p = 0,44$ ).

## Відомості про авторів:

Варжапетян С. Д., д-р мед. наук, доцент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5649-1126](https://orcid.org/0000-0001-5649-1126), [0000-0003-0464-6127](https://orcid.org/0000-0003-0464-6127)

Шишкін М. А., д-р мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8979-8463](https://orcid.org/0000-0002-8979-8463)

Строгонова Т. В., канд. екон. наук, доцент каф. медичної фізики, біофізики та вищої математики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5510-2176](https://orcid.org/0000-0001-5510-2176)

Кокарь О. О., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7195-6999](https://orcid.org/0000-0001-7195-6999)

## Information about authors:

Varzhapetian S. D., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Shyshkin M. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Strohonova T. V., PhD, Associate Professor of the Department of Medical Physics, Biophysics, and Further Mathematics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kokar O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Jing Z, Zhang T, Xiu P, Cai H, Wei Q, Fan D, et al. Functionalization of 3D-printed titanium alloy orthopedic implants: a literature review. *Biomed Mater*. 2020;15(5):052003. doi: [10.1088/1748-605X/ab9078](https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab9078)
2. Hoque ME, Showva NN, Ahmed M, Rashid AB, Sadique SE, El-Bialy T, et al. Titanium and titanium alloys in dentistry: current trends, recent developments, and future prospects. *Heliyon*. 2022;8(11):e11300. doi: [10.1016/j.heliyon.2022.e11300](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11300)
3. Bandyopadhyay A, Mitra I, Goodman SB, Kumar M, Bose S. Improving Biocompatibility for Next Generation of Metallic Implants. *Prog Mater Sci*. 2023;133:101053. doi: [10.1016/j.pmatsci.2022.101053](https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2022.101053)
4. Franasiak JM, Alecsandru D, Forman EJ, Gemmell LC, Goldberg JM, Llarerna N, et al. A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1436-48. doi: [10.1016/j.fertnstert.2021.09.014](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.014)
5. Akshaya S, Rowlo PK, Dukle A, Nathanael AJ. Antibacterial Coatings for Titanium Implants: Recent Trends and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(12):1719. doi: [10.3390/antibiotics11121719](https://doi.org/10.3390/antibiotics11121719)
6. Jimenez-Marcos C, Mirza-Rosca JC, Baltatu MS, Vizureanu P. Experimental Research on New Developed Titanium Alloys for Biomedical Applications. *Bioengineering (Basel)*. 2022;9(11):686. doi: [10.3390/bioengineering9110686](https://doi.org/10.3390/bioengineering9110686)
7. Zhang Z, He D, Zheng Y, Wu Y, Li Q, Gong H, et al. Microstructure and mechanical properties of hot-extruded Mg-2Zn-xGa (x=1, 3, 5 and 7 wt.%) alloys. *Materials science and engineering A*. 2022;859:144208. doi: [10.1016/j.msea.2022.144208](https://doi.org/10.1016/j.msea.2022.144208)
8. Kligman S, Ren Z, Chung CH, Perillo MA, Chang YC, Koo H, et al. The Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration and Biofilm Formation. *J Clin Med*. 2021;10(8):1641. doi: [10.3390/jcm10081641](https://doi.org/10.3390/jcm10081641)
9. Velasco-Ortega E, Ortiz-García I, Jiménez-Guerra A, Monsalve-Guil L, Muñoz-Guzón F, Perez RA, et al. Comparison between Sandblasted Acid-Etched and Oxidized Titanium Dental Implants: In Vivo Study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3267. doi: [10.3390/ijms20133267](https://doi.org/10.3390/ijms20133267)
10. Michalska J, Sowa M, Piotrowska M, Widziółek M, Tylko G, Dercz G, et al. Incorporation of Ca ions into anodic oxide coatings on the Ti-13Nb-13Zr alloy by plasma electrolytic oxidation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;104:109957. doi: [10.1016/j.msec.2019.109957](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109957)
11. Aliofkhaezai M, Macdonald DD, Matytkina E, Parfenov EV, Egorkin VS, Curran JA, et al. Review of plasma electrolytic oxidation of titanium substrates: Mechanism, properties, applications and limitations. *Applied Surface Science Advances*. 2021;5:100121. doi: [10.1016/j.apsadv.2021.100121](https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2021.100121)
12. Risse L, Woodcock S, Brüggemann JP, Kullmer G, Richard HA. Stiffness optimization and reliable design of a hip implant by using the potential of additive manufacturing processes. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):23. doi: [10.1186/s12938-022-00990-z](https://doi.org/10.1186/s12938-022-00990-z)
13. Pesode P, Barve S. A review—metastable  $\beta$  titanium alloy for biomedical applications. *J Eng Appl Sci*. 2023;70(1):25-36. doi: [10.1186/s44147-023-00196-7](https://doi.org/10.1186/s44147-023-00196-7)
14. Vaghela H, Eaton K. Is Zirconia a Viable Alternative to Titanium for Dental Implantology? *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2022;30(1):1-13. doi: [10.1922/EJPRD\\_2166Vaghela14](https://doi.org/10.1922/EJPRD_2166Vaghela14)
15. Mishchenko O, Ovchynnykov O, Kapustian O, Pogorielov M. New Zr-Ti-Nb Alloy for Medical Application: Development, Chemical and Mechanical Properties, and Biocompatibility. *Materials (Basel)*. 2020;13(6):1306. doi: [10.3390/ma13061306](https://doi.org/10.3390/ma13061306)
16. Chiou LL, Panariello BH, Hamada Y, Gregory RL, Blanchard S, Duarte S. Comparison of *In Vitro* Biofilm Formation on Titanium and Zirconia Implants. *Biomed Res Int*. 2023;2023:8728499. doi: [10.1155/2023/8728499](https://doi.org/10.1155/2023/8728499)
17. Varzhapetian SD, Shyshkin MA, Strogonova TV [Evaluation of antibacterial properties on the surface of dental implants depending on the type of processing (Part 1)]. *Pathologia*. 2024;21(1):14-22. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2024.1.296397](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.296397)
18. Kormas I, Pedercini C, Pedercini A, Raptopoulos M, Alassy H, Wolff LF. Peri-Implant Diseases: Diagnosis, Clinical, Histological, Microbiological Characteristics and Treatment Strategies. A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):835. doi: [10.3390/antibiotics9110835](https://doi.org/10.3390/antibiotics9110835)
19. Kniha K, Kniha H, Grunert I, Edelhoff D, Hölzle F, Modabber A. Esthetic Evaluation of Maxillary Single-Tooth Zirconia Implants in the Esthetic Zone. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019;39(5):e195-e201. doi: [10.11607/prd.3282](https://doi.org/10.11607/prd.3282)
20. Schünemann FH, Galárraga-Vinueza ME, Magini R, Fredel M, Silva F, Souza JC, et al. Zirconia surface modifications for implant dentistry. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;98:1294-305. doi: [10.1016/j.msec.2019.01.062](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.062)
21. Almas K, Smith S, Kutkut A. What is the Best Micro and Macro Dental Implant Topography? *Dent Clin North Am*. 2019;63(3):447-60. doi: [10.1016/j.cden.2019.02.010](https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.02.010)
22. Yeo IL. Modifications of Dental Implant Surfaces at the Micro- and Nano-Level for Enhanced Osseointegration. *Materials (Basel)*. 2019;13(1):89. doi: [10.3390/ma13010089](https://doi.org/10.3390/ma13010089)
23. Achinas S, Charalampogiannis N, Euerink GJ. A brief recap of microbial adhesion and biofilms. *Applied Sciences*. 2019;9(14):2801. doi: [10.3390/app9142801](https://doi.org/10.3390/app9142801)
24. Hickok NJ, Shapiro IM, Chen AF. The Impact of Incorporating Antimicrobials into Implant Surfaces. *J Dent Res*. 2018;97(1):14-22. doi: [10.1177/0022034517731768](https://doi.org/10.1177/0022034517731768)

25. Khurshid Z, Saudah Hafeji, Tekin S, Syed Shahid Habib, Ullah R, Farshid Sefat, et al. Titanium, zirconia, and polyetheretherketone (PEEK) as a dental implant material. In: *Dental Implants: Materials, Coatings, Surface Modifications and Interfaces with Oral Tissues*. Elsevier; 2020. p. 5-35. doi: [10.1016/B978-0-12-819586-4.00002-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819586-4.00002-0)
26. Lampé I, Beke D, Biri S, Csarnovics I, Csik A, Dombrádi Z, et al. Investigation of silver nanoparticles on titanium surface created by ion implantation technology. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:4709-21. doi: [10.2147/IJN.S197782](https://doi.org/10.2147/IJN.S197782)
27. Cai Z, Li Y, Wang Y, Chen S, Jiang S, Ge H, et al. Disinfect *Porphyromonas gingivalis* Biofilm on Titanium Surface with Combined Application of Chlorhexidine and Antimicrobial Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol*. 2019;95(3):839-45. doi: [10.1111/php.13060](https://doi.org/10.1111/php.13060)
28. Seyfi M, Fattah-alhosseini A, Pajohi-Alamoti M, Nikoomanzari E. Effect of ZnO nanoparticles addition to PEO coatings on AZ31B Mg alloy: antibacterial effect and corrosion behavior of coatings in Ringer's physiological solution. *Journal of Asian Ceramic Societies*. 2021;9(3):1114-27. doi: [10.1080/21870764.2021.1940728](https://doi.org/10.1080/21870764.2021.1940728)
29. Alfarsi MA, Hamlet SM, Ivanovski S. Titanium surface hydrophilicity enhances platelet activation. *Dent Mater J*. 2014;33(6):749-56. doi: [10.4012/dmj.2013-221](https://doi.org/10.4012/dmj.2013-221)
30. Çomaklı O, Yazıcı M, Yetim T, Yetim F, Celik A. Tribological and Electrochemical Behavior of Ag<sub>2</sub>O/ZnO/NiO Nanocomposite Coating on Commercial Pure Titanium for Biomedical Applications. *Industrial Lubrication and Tribology*. 2019;71(10):1166-76. doi: [10.1108/ILT-11-2018-0414](https://doi.org/10.1108/ILT-11-2018-0414)
31. Varshney S, Nigam A, Singh A, Samanta SK, Mishra N, Tewari RP. Antibacterial, Structural, and Mechanical Properties of MgO/ZnO Nanocomposites and its HA-Based Bio-Ceramics; Synthesized via Physio-Chemical Route for Biomedical Applications. *Materials Technology*. 2022;37(13):2503-16. doi: [10.1080/10667857.2022.2043661](https://doi.org/10.1080/10667857.2022.2043661)

# The effect of dental gel with IL-1 $\beta$ antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis

O. O. Dmytriieva<sup>1</sup>, I. F. Bielenichev<sup>2</sup>, I. B. Samura<sup>3</sup>, V. I. Salnykov<sup>4</sup>, D. V. Robota<sup>5</sup>

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

## Keywords:

chronic periodontitis, IL-1 $\beta$  receptor antagonist, dental gel, nitrosative stress.

## Ключові слова:

хронічний генералізований пародонтит, антагоніст рецепторів IL-1 $\beta$ , гель стоматологічний, нітрозативний стрес.

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 27.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 04.06.2024

## Конфлікт інтересів:

відсутній.

## Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

## \*E-mail:

lirasamura77@gmail.com

**The aim** of the study was to evaluate the action of dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist on the indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis.

**Materials and methods.** Experimental chronic generalized periodontitis (CGP) was modeled using a calcium-deficient peroxide diet with reduced masticatory function in Wistar rats weighing 190–220 g for 8 weeks. The studied pharmacological agents were administered within 30 days after the development of CGP: 1 % dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist (1 mg/kg, locally using a dispenser); and antioxidant Mexidol (250 mg/kg, intragastrically). To assess the condition of periodontal tissues, the levels of nitrotyrosine, iNOS, Cu/ZnSOD, and glutathione peroxidase-4 were determined by immunoenzymatic quantitative analysis; levels of stable metabolites of NO, reduced and oxidized glutathione were determined using biochemical methods.

**Results.** Course administration of dental gel with IL-1 $\beta$  antagonist in a therapeutic regimen to rats with CGP resulted in a decrease in the depth of periodontal pockets, almost complete elimination of bleeding and swelling of the gums, as well as to a decrease in iNOS expression by 37.8 % ( $p < 0.05$ ), nitrotyrosine concentration – by 55.2 %, and NO metabolites – by 30 % ( $p < 0.05$ ) in the blood of animals. Dental gel with IL-1 $\beta$  antagonist application resulted in an increase in concentration of reduced glutathione by 63 % ( $p < 0.05$ ), glutathione peroxidase-4 expression – by 60.4 % ( $p < 0.05$ ), and Cu/ZnSOD – by 31.2 % ( $p < 0.05$ ) in the blood of animals with CGP. Mexidol, when administered to rats with CGP, affected only two studied indices – the level of nitrotyrosine and reduced glutathione ( $p < 0.05$ ). However, it was inferior to the gel with the IL-1 $\beta$  receptor antagonist in terms of the degree of influence on these parameters ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The obtained results provide experimental justification for further study of IL-1 $\beta$  antagonist as a promising agent for the treatment of CGP.

**Modern medical technology. 2024;16(3):214-219**

## Вплив стоматологічного гелю з антагоністом IL-1 $\beta$ на показники нітрозативного стресу й антиоксидантну систему в щурів з експериментальним хронічним генералізованим пародонтитом

O. O. Дмитрієва, I. Ф. Беленічев, I. Б. Самура, В. I. Сальников, Д. В. Робота

**Мета роботи** – оцінити вплив гелю стоматологічного з рецепторним антагоністом IL-1 $\beta$  на показники нітрозативного стресу й антиоксидантну систему в щурів з експериментальним хронічним генералізованим пародонтитом.

**Матеріали і методи.** Експериментальний хронічний генералізований пародонтит (ХГП) відтворювали у щурів лінії Вістар масою 190–220 г за допомогою перекисної кальцій-дефіцитної дієти зі зниженою жувальною функцією протягом 8 тижнів. Фармакологічні агенти вводили протягом 30 днів після формування ХГП: 1 % гель стоматологічний із рецепторним антагоністом IL-1 $\beta$  (1 мг/кг) – місцево за допомогою дозатора; антиоксидант мексидол (250 мг/кг) – внутрішньогастрально. Для оцінювання стану тканин пародонта методом імуноферментного аналізу визначили рівні нітротирозину, iNOS, Cu/ZnSOD, глутатіонпероксидази-4 (GPx4); за допомогою біохімічних методів встановили рівні стабільних метаболітів NO, відновленого та окисненого глутатіону.

**Результати.** Курсове введення гелю стоматологічного з антагоністом IL-1 $\beta$  у лікувальному режимі щурам із ХГП призвело до зменшення глибини пародонтальних кишень, майже повного усунення кровоточивості та набряку ясен, а також до зниження експресії iNOS на 37,8 % ( $p < 0,05$ ), концентрації нітротирозину – на 55,2 %, NOx – на 30,0 % ( $p < 0,05$ ) у крові тварин. Стоматологічний гель з антагоністом IL-1 $\beta$  підвищив концентрацію відновленого глутатіону на 63,0 % ( $p < 0,05$ ), експресію GPx4 – на 60,4 % на ( $p < 0,05$ ), Cu/ZnSOD – на 31,2 % ( $p < 0,05$ ) у крові тварин із ХГП. Мексидол при введенні щурам із ХГП впливав тільки на рівні нітротирозину та відновленого глутатіону ( $p < 0,05$ ). Однак за ступенем впливу на ці показники він поступався гелю з рецепторним антагоністом IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Результати дослідження є експериментальним обґрунтуванням для продовження вивчення антагоніста IL-1 $\beta$  як перспективного засобу для лікування хронічного генералізованого пародонтиту.

**Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 214-219**

It is known that periodontal tissue diseases are a prerequisite for tooth loss. Tooth loss due to periodontal disease is 5–10 times higher than the frequency of tooth extraction due to caries and its complications. Such early multiple loss of teeth causes significant suffering of patients, creates social and everyday inconvenience for them, and induces a number of functional disorders of the digestive tract and other body systems. According to WHO, about 80 % of people suffer from periodontal disease, while in adults the incidence of periodontitis and gingivitis ranges from 53.0 % to 97.5 %. However, the incidence of periodontal diseases is increasing, including among young people; already in childhood, the prevalence of both caries and gingivitis reaches 80–95 %. According to a study by Global Burden of Disease Study (2016), severe periodontal disease is the 11<sup>th</sup> most common disease worldwide [1,2,3]. The prevalence of periodontal disease ranges from 20 % to 50 % worldwide [1].

Considering the current knowledge of pathobiochemical and molecular mechanisms of the inflammatory process in periodontitis, it is promising to use medications that inhibit the main metabolic pathways of biosynthesis of pro-inflammatory molecules such as prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes, cytokines, reactive oxygen and nitrogen species, lipid hydroperoxides [4,5,6].

Antioxidants such as thiotriazoline, alpha-tocopherol, selenium preparations, recombinant superoxide dismutase preparation, propolis preparations, mumiyi, and plant complexes with bioflavonoids are currently widely used in the treatment of periodontitis. These drugs are used in various dosage forms – parenteral solutions; oral capsules and tablets; gels, pastes, ointments; and films used locally for electrophoresis [7,8,9,10,11]. However, as practice shows, the impact on only one of the mechanisms of periodontitis formation – free radical – does not lead to a complete cure. There is a need for drugs that are able to influence several links, including the initial ones in the pathogenesis of inflammatory processes in the oral mucosa.

The impact of periodontal pathogens on the tissues of the periodontal complex triggers a number of immune mechanisms. It has also been established that the expression of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , increased activity of inducible nitric oxide synthase (iNOS), and activation of nitrosative stress accompanied by an increase in cytotoxic forms of nitric oxide (NO) are important links in the pathogenesis of inflammatory processes in the oral mucosa [12]. These cytokines can activate osteoclastogenesis and bone resorption by osteoclasts. Increased migration of macrophages under the influence of cytokines and their constant presence in tissues aggravates destructive processes in the periodontium [13].

Cytotoxic forms of nitric oxide (NO), such as the peroxy nitrite anion (ONOO<sup>-</sup>) and the nitrosonium ion (NO<sup>+</sup>) lead to chemical modification of macromolecules, inhibiting the reparative processes in tissues, suppressing immunity, and disrupting the molecular biochemical mechanisms of cellular signaling [14]. Nevertheless, only antibacterial medications, such as minocycline, doxycycline,

roxithromycin, amoxicillin, and metronidazole with a very limited action on IL-1 $\beta$  are used in dentistry. Their effect disappears within 6 months [15].

IL-1 $\beta$  receptor antagonists / antibodies that interrupt IL-1 $\beta$ -dependent cascade mechanisms of ischemic neurodestruction and regulate glutathione-dependent mechanisms of HSP<sub>70</sub> expression in brain mitochondria and cytosol during acute ischemia are of great interest to pharmacologists and clinicians [16,17].

Oromucosal gel with an IL-1 $\beta$  receptor antagonist (IL-1RA) was developed at the Department of Medicines Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Pre-clinical studies have shown its efficacy, safety, and harmlessness when administered to laboratory animals [18]. All of the above determines the relevance and prospects of the study.

## Aim

To evaluate the effect of dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis.

## Materials and methods

The experiments were performed on 40 sexually mature white Wistar rats weighing 190–220 g, taken from the breeding center of the Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. The duration of quarantine (acclimatization period) for all animals was 14 days. During the quarantine, each animal was examined daily (behavior and general condition). Twice a day the animals were observed in cages (morbidity and mortality). Before the start of the study, animals meeting the criteria for inclusion in the experiment were distributed into groups using a randomization method.

Experiments and all manipulations with animals were carried out in accordance with the regulations on the use of animals in biomedical experiments (Strasbourg, 1986, as amended in 1998) and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Scientific Purposes. The experimental research protocols and their results were approved by the decision of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University Bioethics Commission.

Modeling of chronic generalized periodontitis (CGP) in laboratory animals was reproduced using a peroxide calcium-deficient diet with reduced masticatory function for 8 weeks. In the drinking bowls for drinking water, there was a 2 % solution of EDTA, and the pro-oxidant Delagil (chloroquine phosphate) was administered to the animals at a dose of 30 mg/kg in the form of a 0.59 % aqueous solution daily. During the experiment, the animals received soft food [19].

After the formation of CGP, the animals immediately received the studied agents. Forty rats were divided into four groups of ten animals each:

1. Intact group, that should receive isotonic saline solution (0.9 % NaCl) intragastrically for 30 days;

2. Control, animals with experimental CGP, which should receive isotonic saline solution (0.9 % NaCl) intragastrically for 30 days;

3. Animals with experimental CGP, which should be applied 1 % dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist at a dose of 1 mg/kg locally to the affected areas of the periodontium using a dispenser for 30 days [18];

4. Animals with experimental CGP, which should receive the reference drug Mexidol (PJSC "Technolog", Ukraine) at a dose of 250 mg/kg intragastrically daily for 30 days [17].

The study used 1 % oromucosal dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist, developed at the Department of Medicines Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University [18], and Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexicor, PrJSC "Tekhnolog", Ukraine). At the end of the study, rats from all experimental groups were taken out of the study under thiopental-sodium anesthesia (40 mg/kg). Following this, blood samples were obtained from the celiac artery for subsequent analysis.

**Preparation of biological material.** Blood was taken from the abdominal aorta by syringe, and serum was separated by centrifugation at +4 °C at 1500 rpm for 20 min [20] on an Ependorff 5804R centrifuge.

**Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).** Nitrotyrosine in blood serum was determined by the solid-phase sandwich immunoassay method of ELISA. The ELISA Kit (Catalog No. HK 501-02 from Hycult Biotech, Uden, Netherlands) was used according to the instructions.

The activity of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the blood serum was assessed with enzyme immunoassay using the MyBioSource kit (San Diego, CA, USA, #MBS023874), according to the instructions.

The activity of Cu-Zn-dependent superoxide dismutase in blood serum was evaluated with enzyme immunoassay using Rat SOD1 / Cu-Zn SOD (Sandwich ELISA). ELISA Kit – LS-F4234 from LSBio (USA) was used according to the instructions.

Glutathione peroxidase 4 activity in blood serum was assessed by enzyme immunoassay using GPX4 (Rat Glutathione Peroxidase 4, Phospholipid hydroperoxide glutathione) ELISA Kit from MyBioSource, Inc (USA). Catalog #MBS934198 was used according to the instructions. These analyses were conducted on a complete plate enzyme immunoassay analyzer (SIRIO-S, Seac, Italy).

**Biochemical methods.** The level of NO metabolites (NOx) in the blood was assessed using the Griess method. The supernatant obtained as above (1.0 mL) is deproteinized by adding 100  $\mu$ L of 0.092 M zinc sulfate and 100  $\mu$ L of 1 M NaOH, stirred, and left for 30–40 min. Then, it is centrifuged at 4000 g for 10 min (at 5 °C) using an Eppendorf™ 5430 G centrifuge (Hamburg, Germany). Subsequently, 100  $\mu$ L of the resulting supernatant is transferred to a well in a microplate, and 0.5 mM of vanadium (III) chloride is added to each well to reduce nitrate to nitrite. Following this, 50  $\mu$ m of sulfonamide and 0.2  $\mu$ m of N-1-(naphthyl) ethylenediamine are added. The total volume of the incubation mixture is 300  $\mu$ L. The next step is to incubate the samples for 30 min at 37 °C, and the optical density was measured at a wavelength of

540 nm. The concentration of NOx was determined using a linear standard curve within the range of 0–50  $\mu$ mol/L sodium nitrate. NOx level in the blood was expressed in  $\mu$ mol/L.

The level of reduced glutathione (GSH) and oxidized glutathione (GSSG) was determined fluorometrically. The principle of the method is based on the interaction of orthophthalic anhydride with reduced glutathione, resulting in the formation of a fluorescent complex which is registered fluorometrically at Ex/Em = 340/420 nm.

To a test tube containing 2.0 ml of 0.5 M phosphate buffer pH 8.0, 0.1 ml of blood serum and 0.5 ml of 1 % orthophthalic anhydride are added. The reaction mixture is stirred and incubated for 5 min, after which fluorometry was performed at Ex/Em = 340/420 nm.

To determine oxidized glutathione, 0.1 ml of blood serum is added to a test tube containing 2.0 ml of 0.5 M phosphate buffer pH 12.0. To mask the reduced glutathione, 0.04 ml of 0.5 mM 1-methyl-4-vinyl-pyridine is added. The reaction mixture is incubated for 60 min at room temperature.

To reduce oxidized glutathione, 0.1 ml of a reducing mixture (glutathione reductase 38 units, 7 mg NADPH dissolved in 20 ml of 0.5 M phosphate buffer pH 7.4) is added to the sample. Reduction is carried out for 2 min at a temperature of 37 °C. After that, 0.5 ml of orthophthalic anhydride is added to the sample, and fluorometry is performed at Ex/Em = 340/420 nm. Calculation of glutathione is carried out using a calibration curve.

Experimental data were statistically analyzed using Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J), "SPSS16.0", and "Microsoft Office Excel 2010" software. Prior to statistical tests, we checked the results for normality (Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov tests). In normal distribution, intergroup differences were considered statistically significant based on the parametric Student's t-test. If the distribution was non-normal, the comparative analysis was conducted using the non-parametric Mann–Whitney U-test. To compare independent variables in more than two selections, we applied ANOVA dispersion analysis for normal distribution, and the Kruskal–Wallis test for non-normal distribution. To analyze correlations between parameters, we used correlation analysis based on the Pearson or Spearman correlation coefficient. For all types of analysis, the differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$  (95 %).

## Results

Our studies revealed that modeling of CGP resulted in typical manifestations of the disease [21]: gingival bleeding, hyperemia, swelling of the gums, and mobility of teeth. The depth of the periodontal pocket was 8 mm.

In rats with experimental CGP treated with a course of dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist in a daily dose of 1 mg/kg, a pronounced therapeutic effect was observed: a significant reduction in the size of the periodontal pocket to 2.5 mm, and an almost complete absence of bleeding and swelling. Rats with CGP receiving Mexidol 250 mg/kg intragastrically developed less pronounced therapeutic effect compared to the group receiving a gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist. In animals of this group,

**Table 1.** Molecular indicators of nitrosative stress and antioxidant system in the blood of animals with experimental chronic generalized periodontitis and after the treatment with pharmacological agents

Parameter, units of measurement	Intact group, n = 10	CGP (control), n = 10	CGP + gel with IL-1 $\beta$ receptor antagonist (1 mg/kg), n = 10	CGP + Mexidol (250 mg/kg), n = 10
Nitrotyrosine, ng/ml	50.50 $\pm$ 3.70	217.70 $\pm$ 15.20 <sup>1</sup>	97.50 $\pm$ 5.77* <sup>1#</sup>	167.50 $\pm$ 9.70* <sup>1</sup>
iNOS, ng/ml	32.70 $\pm$ 2.55	76.40 $\pm$ 5.12 <sup>1</sup>	47.50 $\pm$ 4.16* <sup>1#</sup>	72.30 $\pm$ 5.45 <sup>1</sup>
GPX4, pg/ml	48.70 $\pm$ 2.33	17.70 $\pm$ 1.28 <sup>1</sup>	28.40 $\pm$ 1.82* <sup>1</sup>	21.80 $\pm$ 2.02 <sup>1</sup>
Cu/ZnSOD, pg/ml	88.50 $\pm$ 7.44	55.40 $\pm$ 3.40 <sup>1</sup>	72.70 $\pm$ 6.44* <sup>1</sup>	62.80 $\pm$ 4.52 <sup>1</sup>

\*: compared to the control group (CGP) –  $p < 0.05$ ; 1: compared to the intact group –  $p < 0.05$ ; #: compared to the Mexidol group –  $p < 0.05$ .

**Table 2.** Biochemical indicators of nitrosative stress and antioxidant system in the blood of animals with experimental chronic generalized periodontitis and after the treatment with pharmacological agents

Parameter, units of measurement	Intact group, n = 10	CGP (control), n = 10	CGP + gel with IL-1 $\beta$ receptor antagonist (1 mg/kg), n = 10	CGP + Mexidol (250 mg/kg), n = 10
NO metabolites (NOx), $\mu$ mol/L	6.5 $\pm$ 0.47	11.2 $\pm$ 1.2 <sup>1</sup>	7.8 $\pm$ 0.7* <sup>1</sup>	10.4 $\pm$ 1.7 <sup>1</sup>
GSH, $\mu$ mol/L	678.5 $\pm$ 45.0	321.8 $\pm$ 21.2 <sup>1</sup>	524.5 $\pm$ 32.5* <sup>1#</sup>	419.4 $\pm$ 21.4*
GSSG, $\mu$ mol/L	38.1 $\pm$ 2.8	88.5 $\pm$ 6.28 <sup>1</sup>	63.5 $\pm$ 4.2* <sup>1#</sup>	77.1 $\pm$ 5.2 <sup>1</sup>

\*: compared to the control group (CGP) –  $p < 0.05$ ; 1: compared to the intact group –  $p < 0.05$ ; #: compared to the Mexidol group –  $p < 0.05$ .

gingival swelling remained, but it was less compared to the control group; bleeding persisted when probing the periodontal pocket; the depth of the periodontal pocket was 6 mm, and tooth mobility persisted.

Molecular and biochemical studies of the peripheral blood of rats in the control group (CGP without treatment) revealed a significant decrease in the concentration of antioxidant enzymes, such as glutathione peroxidase-4 (GPX4) by 65.5 %, and Cu/Zn-dependent superoxide dismutase (Cu/ZnSOD) by 37.4 %, a decrease in the concentration of reduced glutathione by 52.5 %, and an increase in its oxidized form by 132 % ( $p < 0.05$ ). Similar disturbances in the antioxidant system of the blood of animals with CGP occurred against the background of activation of nitrosative stress: the level of nitrotyrosine increased by 4.3 times, iNOS – by 2.3 times and NO metabolites – by 78.4 % ( $p < 0.05$ ).

A course of treatment with dental gel containing IL-1 $\beta$  receptor antagonist in a dose of 1 mg/kg produced a significant effect on the molecular and biochemical parameters of antioxidant system and nitrosative stress (Tables 1, 2). Thus, the concentration of nitrotyrosine was 55.2 % lower in the blood of animals of this group compared to the control group ( $p < 0.05$ ). The concentration of iNOS and NOx decreased by 37.8 % and 30.5 %, respectively ( $p < 0.05$ ).

Administration of dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist to rats with CGP produced a positive effect on the expression of antioxidant enzymes and the glutathione link of the thiol-disulfide system state in rats with CGP. Thus, the value of GPX4 and Cu/ZnSOD increased compared to the control by 60.4 % and 31.2 % ( $p < 0.05$ ), respectively.

The more pronounced effect of dental gel on the expression of the GSH-dependent enzyme GPX4 corresponded to a 63 % increase in the level of reduced glutathione and a 28.2 % decrease

in its oxidized form, respectively, in the blood of rats with CGP ( $p < 0.05$ ). Administration of Mexidol to rats with CGP produced a significant effect only on the nitrotyrosine index, which is consistent with the results of previous studies [17].

The concentration of reduced glutathione in the blood of rats with CGP treated with Mexidol also increased ( $p < 0.05$ ). However, in terms of the degree of influence on nitrosative stress and antioxidant system on these indicators, it was inferior to the gel with the IL-1 $\beta$  receptor antagonist ( $p < 0.05$ ) (Tables 1, 2).

## Discussion

The experimental data obtained are consistent with the modern view of molecular-biochemical changes in the periodontium during inflammation. Thus, the interleukin (IL)-1 family plays a special role in the initiation and maintenance of periodontal inflammation. IL-1 $\beta$  at the site of inflammation is involved in enhancing local blood flow, leukocyte recruitment and neutrophil infiltration. IL-1 $\beta$  activates matrix metalloproteinase (MMP-9) expression in various cell types involved in periodontal inflammation, including osteoblasts, osteoclasts, neutrophils, and cementoblasts [22,23].

IL-1 $\beta$  stimulates the production of MMP-1 and/or MMP-3 in human periodontal ligament cells and gingival fibroblast cells, which promote extracellular matrix degradation and, in turn, lead to bone resorption and tissue destruction [24]. IL-1 $\beta$  also initiates the expression of iNOS mRNA, iNOS, and an increase in the production of reactive oxygen species (ROS), such as superoxide anion, hydroxyl anion, hypochlorite anion, especially against the background of L-arginine deficiency and Cu/ZnSOD deprivation [25,26]. Many authors consider Cu/ZnSOD deficiency as the main reason for the increased production of superoxide anion in the periodontium during inflammation, which is involved in alveolar

bone resorption [27,28]. The increased expression of iNOS that we detected against the background of increased concentrations of NOx and nitrotyrosine demonstrates the enhanced production of cytotoxic forms of NO, which are active participants in nitrosative stress, initiate apoptosis of periodontal ligament cells, the formation of localized microvasculopathy, periodontal ischemia, and endothelial dysfunction of periodontal microvessels [29].

An excess of cytotoxic forms of NO with insufficient activity of antioxidant system, especially thiol-disulfide system, plays a role in the occurrence and development of periodontal diseases due to the re-increased activity of pro-inflammatory cytokines [30].

The revealed decrease in GSH and GPX4 expression, and an increase in GSSG level in the blood of rats with CGP may also be associated with nitrosative stress leading to S-nitrosation of the  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase (GCS) protein, and a decrease in GSH synthesis. GSH is quickly consumed in reactions with ROS [31]. A decrease in the specific isoform of glutathione peroxidase-4 (GPX4), which is of great importance in the metabolism of lipid peroxides in the blood of rats with CGP, indicates activation of lipid peroxidation reactions, uncontrolled formation of pro-inflammatory prostaglandins, 4-hydroxy-2-trans-nonenal, aldehydes, and ketones resulting to increased local ischemia, apoptosis and tissue destruction [32].

It is known that increased production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 occurs against the background of GSH deficiency. Currently, members of the IL-1 family are considered as new promising therapeutic medications in the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. The observed effect of dental gel with an IL-1 $\beta$  receptor antagonist on nitrosative stress parameters in modeling CGP can be explained by the interruption of IL-1 $\beta$ -dependent mechanisms of iNOS expression, which produces a high amount of ROS and NO in periodontal diseases. Perhaps the IL-1 $\beta$  receptor antagonist prevents the interaction of IL-1 $\beta$  with its receptors that triggers the expression of the nuclear transcription factors AP-1 and NF- $\kappa$ B. These factors change the function of target cells and result in the development of an acute-phase cellular response, the expression of other pro-inflammatory factors, stimulation of the expression of iNOS, NO cytotoxic metabolites, as well as an increase in the permeability of the mitochondrial pore and initiation of apoptosis [33].

The IL-1 $\beta$  receptor antagonist can prevent the nitrosylation of enzymes that ensure the stability of the intracellular concentration of GSH ( $\gamma$ -glutamyltransferase,  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase) by reducing the expression of iNOS. In addition, based on the studies of other authors and our own, we can assume that dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist can influence GSH transport through modulation of IL-1 $\beta$  level. We also assume that the IL-1 $\beta$  antagonist may exert antioxidant effect by stimulating the expression of 70 kDa heat shock proteins and affecting the structural integrity of antioxidant enzymes [34,35].

Mexidol is able to reduce the biosynthesis of pro-inflammatory mediators, such as metabolites of arachidonic acid, aldehydes, 4-hydroxy-2-trans-nonenal, and lipid peroxides due to its properties of direct antioxidant and inhibitor of lipid peroxidation processes. These properties may provide it with certain therapeutic effects in CGP. It is also possible that Mexidol can interrupt ROS-dependent mechanisms of IL-1 $\beta$  expression [9,17].

## Conclusions

1. Experimental modelling of CGP using a calcium-deficient prooxidant model of CGP resulted in a typical clinical picture of periodontitis with symptoms of severe gingival inflammation, including hyperemia, bleeding and swelling of the gums, formation of periodontal pockets, tooth mobility, as well as an increase in molecular biochemical markers of nitrosative stress, such as iNOS, NOx and nitrotyrosine, which developed against the background of reduced glutathione deficiency, decrease of glutathione peroxidase-4 and Zn-Cu-dependent superoxide dismutase expression in the blood of animals.

2. The course of animals with CGP treatment with 1 % dental gel containing interleukin-1 $\beta$  receptor antagonist (1 mg/kg) in the therapeutic regimen resulted in reduction of gingival pockets to 2.5 mm, almost complete cessation of bleeding, and disappearance of swelling.

3. The course of animals with CGP treatment with 1 % dental gel containing interleukin-1 $\beta$  receptor antagonist (1 mg/kg) resulted in decrease in iNOS expression by 37.8 % ( $p < 0.05$ ), nitrotyrosine concentration – by 55.2 %, and NOx – by 30.0 % ( $p < 0.05$ ) in the blood of animals.

4. The course of animals with CGP treatment with 1 % dental gel containing interleukin-1 $\beta$  receptor antagonist (1 mg/kg) resulted in increase in the concentration of reduced glutathione by 63.0 % ( $p < 0.05$ ), expression of glutathione peroxidase-4 – by 60.4 % ( $p < 0.05$ ), and Cu/ZnSOD level – by 31.2 % ( $p < 0.05$ ) in the blood of animals.

5. Treatment with Mexidol (250 mg/kg, intragastrically) produced an effect on only two studied parameters: decrease in nitrotyrosine level by 23 %, and an increase in the concentration of reduced glutathione by 30 % in the blood of rats with CGP ( $p < 0.05$ ). However, it was inferior to 1 % dental gel with IL-1 $\beta$  receptor antagonist in terms of its effect on these indices ( $p < 0.05$ ).

**Prospects for further research.** The results obtained provide an experimental basis for further research of the dental gel with IL-1  $\beta$  receptor antagonist.

## Funding

This study was funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget.

## Information about the authors:

Dmytriieva O. O., Postgraduate student of the Department of Propaedeutic and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0003-5259-2212

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Samura I. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5352-3209

Salnykov V. I., MD, Assistant of the Department of Propaedeutic and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0002-9199-2174

Robota D. V., MD, Assistant of the Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-2205-3579

## Відомості про авторів:

Дмитрієва О. О., аспірант каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
 Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
 Самура І. Б., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
 Сальников В. І., асистент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
 Робота Д. В., асистент каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

## References

- Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72-80.
- Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, Carvalho JC, Dietrich T, Dörfer C. et al. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2017;44 Suppl 18:S85-S93. doi: [10.1111/jcpe.12687](https://doi.org/10.1111/jcpe.12687)
- Yazdani M, Armoon B, Noroozi A, Noroozi A, Mohammadi R, Bayat Amir-Hosein, et al. Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):44. doi: [10.1186/s12903-020-1010-3](https://doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3)
- Reddahi S, Bouziane A, Rida S, Tligui H, Ennabi O. Salivary Biomarkers in Periodontitis Patients: A Pilot Study. *Int J Dent*. 2022;2022:3664516. doi: [10.1155/2022/3664516](https://doi.org/10.1155/2022/3664516)
- Qasim SS, Al-Otaibi D, Al-Jasser R, Gul SS, Zafar MS. An evidence-based update on the molecular mechanisms underlying periodontal diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3829. doi: [10.3390/ijms21113829](https://doi.org/10.3390/ijms21113829)
- Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Juliana IF. Periodontitis and its inflammatory changes linked to various systemic diseases: a review of its underlying mechanisms. *Biomedicines*. 2022;10(10):2659. doi: [10.3390/biomedicines10102659](https://doi.org/10.3390/biomedicines10102659)
- Sarhan MH, Farghaly A, Abd El-Aal NF, Mohammed Farag S, Ahmed Ali A, Farag TI. Egyptian propolis and selenium nanoparticles against murine trichinosis: a novel therapeutic insight. *J Helminthol*. 2022;96:e50. doi: [10.1017/S0022149X22000359](https://doi.org/10.1017/S0022149X22000359)
- Lu X, Mestres G, Singh VP, Effati P, Poon JF, Engman L, et al. Selenium- and Tellurium-Based Antioxidants for Modulating Inflammation and Effects on Osteoblastic Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2017;6(1):13. doi: [10.3390/antiox6010013](https://doi.org/10.3390/antiox6010013)
- Parkhomenko D, Belenichev IF, Kuchkovskiy OM, Ryzhenko V. Characteristics of HIF-1A and HSP70 mRNA Expression, Level, and Inter-leukins in Experimental Chronic Generalized Periodontitis. *Micromia*. 2024;13(2):132-9. doi: [10.2174/0122115366264794240327073739](https://doi.org/10.2174/0122115366264794240327073739)
- Vo TT, Chu PM, Tuan VP, Te JS, Lee IT. The Promising Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Periodontal Disease via the Inhibition of Oxidative Stress Pathways: Updated Insights. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1211. doi: [10.3390/antiox9121211](https://doi.org/10.3390/antiox9121211)
- Sparrow TV, Dodington DW, Yumol JL, Fritz PC, Ward WE. Higher intakes of flavonoids are associated with lower salivary IL-1 $\beta$  and maintenance of periodontal health 3-4 years after scaling and root planning. *J Clin Periodontol*. 2020;47(4):461-9. doi: [10.1111/jcpe.13263](https://doi.org/10.1111/jcpe.13263)
- Gallorini M, Rapino M, Schweikhel H, Cataldi A, Amoroso R, Maccallini C. Selective inhibitors of the inducible nitric oxide synthase as modulators of cell responses in LPS-stimulated human monocytes. *Molecules*. 2021;26(15):4419. doi: [10.3390/molecules26154419](https://doi.org/10.3390/molecules26154419)
- Kitaura H, Marahleh A, Ohoi F, Noguchi T, Shen WR, Qi J, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5169. doi: [10.3390/ijms21145169](https://doi.org/10.3390/ijms21145169)
- Martemucci G, Costagliola C, Mariano M, D'andrea L, Napolitano P, D'Alessandro AG. Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health. *Oxygen*. 2022;2(2):48-78. doi: [10.3390/oxygen2020006](https://doi.org/10.3390/oxygen2020006)
- Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1 $\beta$  is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):2. doi: [10.1038/s41368-019-0068-8](https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8)
- Mao R, Zong N, Hu Y, Chen Y, Xu Y. Neuronal Death Mechanisms and Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke. *Neurosci Bull*. 2022;38(10):1229-47. doi: [10.1007/s12264-022-00859-0](https://doi.org/10.1007/s12264-022-00859-0)
- Lyu Q, Wawrzyniuk M, Rutten VP, van Eden W, Sijts AJ, Broere F. Hsp70 and NF- $\kappa$ B Mediated Control of Innate Inflammatory Responses in a Canine Macrophage Cell Line. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6464. doi: [10.3390/ijms21186464](https://doi.org/10.3390/ijms21186464)
- Dmytriieva OO, Belenichev IF, Burlaka BS. Optimisation of the composition of safe dental gel with IL-1 $\beta$  antagonist for the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Zaporozhye medical journal*. 2024;26(2):134-43. doi: [10.14739/2310-1210.2024.2.292521](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.292521)
- Gorokhivsky VN, Schneider SA, Tkachenko EK. [Development of an experimental model of periodontitis]. *Innovatsii v stomatologii*. 2018;0(17):56-60. Russian.
- McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier – Health Sciences Division; 2021.
- Rojas C, García MP, Polanco AF, González-Osuna L, Sierra-Cristancho A, Melgar-Rodríguez S, et al. Humanized Mouse Models for the Study of Periodontitis: An Opportunity to Elucidate Unresolved Aspects of Its Immunopathogenesis and Analyze New Immunotherapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2021;12:663328. doi: [10.3389/fimmu.2021.663328](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663328)
- Tsioumpkou M, Krijgsman D, Leusen JH, Olofsen PA. The role of cytokines in neutrophil development, tissue homing, function and plasticity in health and disease. *Cells*. 2023;12(15):1981. doi: [10.3390/cells12151981](https://doi.org/10.3390/cells12151981)
- Radzki D, Negri A, Kusiak A, Obuchowski M. Matrix Metalloproteinases in the periodontium—vital in tissue turnover and unfortunate in periodontitis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2763. doi: [10.3390/ijms25052763](https://doi.org/10.3390/ijms25052763)
- Behm C, Nemeč M, Blufstein A, Schubert M, Rausch-Fan X, Andrukhov O, et al. Interleukin-1 $\beta$  induced matrix metalloproteinase expression in human periodontal ligament-derived mesenchymal stromal cells under *in vitro* simulated static orthodontic Forces. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1027. doi: [10.3390/ijms22031027](https://doi.org/10.3390/ijms22031027)
- Ma Y, Song X, Ma T, Li Y, Bai H, Zhang Z, et al. Aminoguanidine inhibits IL-1 $\beta$ -induced protein expression of iNOS and COX-2 by blocking the NF- $\kappa$ B signaling pathway in rat articular chondrocytes. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2623-30. doi: [10.3892/etm.2020.902](https://doi.org/10.3892/etm.2020.902)
- Andrés CM, Pérez de la Lastra JM, Andrés Juan C, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Superoxide anion chemistry-its role at the core of the innate immunity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1841. doi: [10.3390/ijms24031841](https://doi.org/10.3390/ijms24031841)
- Kanzaki H, Wada S, Narimiya T, Yamaguchi Y, Katsumata Y, Itohiya K, et al. Pathways that regulate ROS scavenging enzymes, and their role in defense against tissue destruction in periodontitis. *Front Physiol*. 2017;8:351. doi: [10.3389/fphys.2017.00351](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00351)
- Trivedi S, Lal N. Antioxidant enzymes in periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2017;7(1):54-7. doi: [10.1016/j.jobcr.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2016.08.001)
- Wang F, Yuan Q, Chen F, Pang J, Pan C, Xu F, et al. Fundamental mechanisms of the cell death caused by nitrosative stress. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:742483. doi: [10.3389/fcell.2021.742483](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.742483)
- Wasti J, Wasti A, Singh R. Efficacy of antioxidants therapy on progression of periodontal disease – A randomized control trial. *Indian J Dent Res*. 2021;32(2):187-91. doi: [10.4103/ijdr.IJDR\\_227\\_20](https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_227_20)
- Zhang R, Lei J, Chen L, Wang Y, Yang G, Yin Z, et al.  $\gamma$ -Glutamylcysteine exerts neuroprotection effects against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting lipid peroxidation and ferroptosis. *Antioxidants* 2022;11:1653. doi: [10.3390/antiox11091653](https://doi.org/10.3390/antiox11091653)
- Weaver K, Skouta R. The selenoprotein glutathione peroxidase 4: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Biomedicines*. 2022;10(4):891. doi: [10.3390/biomedicines10040891](https://doi.org/10.3390/biomedicines10040891)
- Kwon DH, Lee H, Park C, Hong SH, Hong SH, Kim GY, et al. Glutathione induced immune-stimulatory activity by promoting M1-like macrophages polarization via potential ROS scavenging capacity. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(9):413. doi: [10.3390/antiox8090413](https://doi.org/10.3390/antiox8090413)
- Di Stasi LC. Coumarin Derivatives in Inflammatory Bowel Disease. *Molecules*. 2021;26(2):422. doi: [10.3390/molecules26020422](https://doi.org/10.3390/molecules26020422)
- Luís JP, Simões CJ, Brito RM. The Therapeutic Prospects of Targeting IL-1R1 for the Modulation of Neuroinflammation in Central Nervous System Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1731. doi: [10.3390/ijms23031731](https://doi.org/10.3390/ijms23031731)

# Порушення когнітивно-мнестичних функцій центральної нервової системи при генетичній артеріальній гіпертензії та на фоні застосування бета-блокаторів різних поколінь

А. О. Світлицький<sup>ID</sup>\*, А. А. Єгоров<sup>ID</sup>, О. В. Мельнікова<sup>ID</sup>, Т. А. Грекова<sup>ID</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, когнітивні функції, бета-блокатори, пропранолол, карведилол, гіпертрин.

## Keywords:

hypertension, cognitive functions, beta-blockers, propranolol, carvedilol, hypertril.

Надійшла до редакції /  
Received: 08.08.2024

Після доопрацювання /  
Revised: 02.09.2024

Схвалено до друку /  
Accepted: 06.09.2024

**Конфлікт інтересів:**  
відсутній.

**Conflicts of interest:**  
authors have no conflict  
of interest to declare.

**\*E-mail:**  
svetlitsky@zsmu.edu.ua

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань у світі. Тривале підвищення тиску призводить до змін в органах-мішенях, здорове функціонування яких залежить від стабільного кровопостачання (як-от нирки, очі, головний мозок). Насамперед це зумовлено ураженням дрібних судин. Серед препаратів із доведеною ефективністю під час лікування пацієнтів з АГ – β-блокатори. Втім, тривале їх застосування чинить різні ефекти на когнітивну сферу, що визначається узгодженням нейротрофічних і нейромедіаторних процесів у відповідних структурах мозку.

**Мета роботи** – порівняльний аналіз впливу β-адреноблокаторів різних поколінь на показники когнітивно-мнестичних функцій центральної нервової системи у щурів із генетично зумовленою АГ.

**Матеріали і методи.** У дослідженні використано 40 щурів-самців масою тіла 280–300 г зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) віком 8 місяців, а також 10 нормотензивних контрольних тварин лінії WKR (normotensive Wistar–Kyoto rats) масою тіла 200–220 г. Тварин поділили на 5 експериментальних груп по 10 щурів у кожній. Під час експериментального дослідження використали масометричні, інструментальні, функціональні та статистичні методи з триразовим вимірюванням артеріального тиску неінвазивною системою Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA). Протягом 30 діб щурам лінії SHR 3, 4 і 5 груп перорально щоденно вводили препарати: пропранолол – 50 мг/кг, карведилол – 50 мг/кг, гіпертрин – 20 мг/кг. Здатність тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу оцінювали за результатами тесту умовної реакції пасивного уникання. Статистично результати опрацювали за допомогою пакета прикладних і статистичних програм Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) та Statistica 13.0 (ліцензія № JРZ804I382130ARCN10-J). Достовірність відмінностей результатів визначали, якщо  $pSt \leq 0,05$ .

**Результати.** У групах щурів, які отримували різні за властивостями бета-блокатори (групи 3, 4 і 5), артеріальний тиск швидко стабілізувався до цільових значень. Порівняльний аналіз показників стану когнітивної сфери після корекції β-блокаторами різних поколінь показав значущу відмінність їхнього впливу з доведеною високою ефективністю гіпертрилу. Препарат сприяв збільшенню (майже втричі) латентного періоду заходу в темну камеру через 24 години після навчання порівняно з тваринами, які одержували пропранолол (3 група), а відсоток навчених щурів збільшився вчетверо. Переваги карведилолу – триваліший (на 54 %) латентний період і вдвічі більша кількість щурів, що успішно реалізували рефлекс. Корекція пропранололом і карведилолом виявилася малоефективною щодо здатності до навчання та реалізації умовно-рефлекторної навички, і найгірший ефект – у пропранололу.

**Висновки.** У щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) зафіксовано достовірне зниження показників стану когнітивної сфери порівняно з нормотензивними тваринами. Медикаментозна корекція артеріальної гіпертензії гіпертрилом (β-блокатор останнього покоління з NO-міметичною дією) з високою ефективністю сприяє реалізації умовно-рефлекторної навички та здатності до навчання. Це свідчить про зменшення когнітивного дефіциту в щурів лінії SHR з есенціальною артеріальною гіпертензією.

**Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 220-227**

## Disorders of the central nervous system cognitive and mestic functions in genetic arterial hypertension and with the use of beta-blockers of different generations

A. O. Svitlytskyi, A. A. Yehorov, O. V. Melnikova, T. A. Hrekova

Arterial hypertension is currently one of the most common diseases in the world. A long-term increase in pressure results in changes in the target organs, the healthy functioning of which depends on a stable blood supply (kidneys, eyes, brain), which is primarily caused by damage to small vessels. β-blockers are among the drugs with proven effectiveness in the treatment of hypertension, but their long-term use has different effects on the cognitive sphere, which is determined by the coordination of neurotrophic and neurotransmitter processes in the corresponding brain structures.

**Aim.** To comparatively analyze the effect of  $\beta$ -blockers from different generations on cognitive and memory functional parameters of the central nervous system in rats with genetically determined hypertension.

**Materials and methods.** The study used 40 male rats weighing 280–300 g with spontaneous arterial hypertension (SHR) aged 8 months and 10 normotensive control normotensive Wistar–Kyoto rats (WKR) weighing 200–220 g. The animals were divided into 5 experimental groups of 10 rats each. In the experimental study, massometric, instrumental, functional and statistical methods were used with triple measurement of blood pressure by non-invasive Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA). SHR of the 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup>, and 5<sup>th</sup> groups were orally administered drugs daily for 30 days, propranolol – 50 mg/kg, carvedilol – 50 mg/kg, and hypertril – 20 mg/kg, respectively. The ability of animals to learn and remember an aversive stimulus was assessed through the conditioned passive avoidance reaction. test Statistical data processing was performed by the package of applied and statistical programs Excel 7.0 (Microsoft Corp., USA) and Statistica (license No. JPZ8041382130ARCN10-J). The significance of differences in study results was determined by  $pSt \leq 0.05$ .

**Results.** In groups of rats that received  $\beta$ -blockers with different properties (groups 3, 4 and 5), blood pressure was quickly stabilized to target values. A comparative analysis of the cognitive parameters after correction by  $\beta$ -blockers of different generations has shown a significant difference in their effects with proven high effectiveness of hypertril. The drug increased the latency to enter the dark chamber 24 hours after training compared to animals treated with propranolol (group 3) by almost 3-fold, with a 4-fold increase in the percentage of trained animals. The advantages of carvedilol were a 54 % longer latent period and a 2-fold greater number of rats that successfully developed the reflex. Correction with propranolol and carvedilol has proven to be poorly effective in terms of the ability to learn and develop the conditioned-reflex skill with the worst effect of propranolol.

**Conclusions.** Rats with spontaneous arterial hypertension (SHR) demonstrate a significant decrease in cognitive performance compared to normotensive rats. Drug correction of arterial hypertension with hypertril (a  $\beta$ -blocker of the latest generation with NO-mimetic action) has a highly effective effect on the development of conditioned-reflex skills and the ability to learn that indicates a reduction in cognitive deficits in SHR with essential arterial hypertension.

**Modern medical technology. 2024;16(3):220-227**

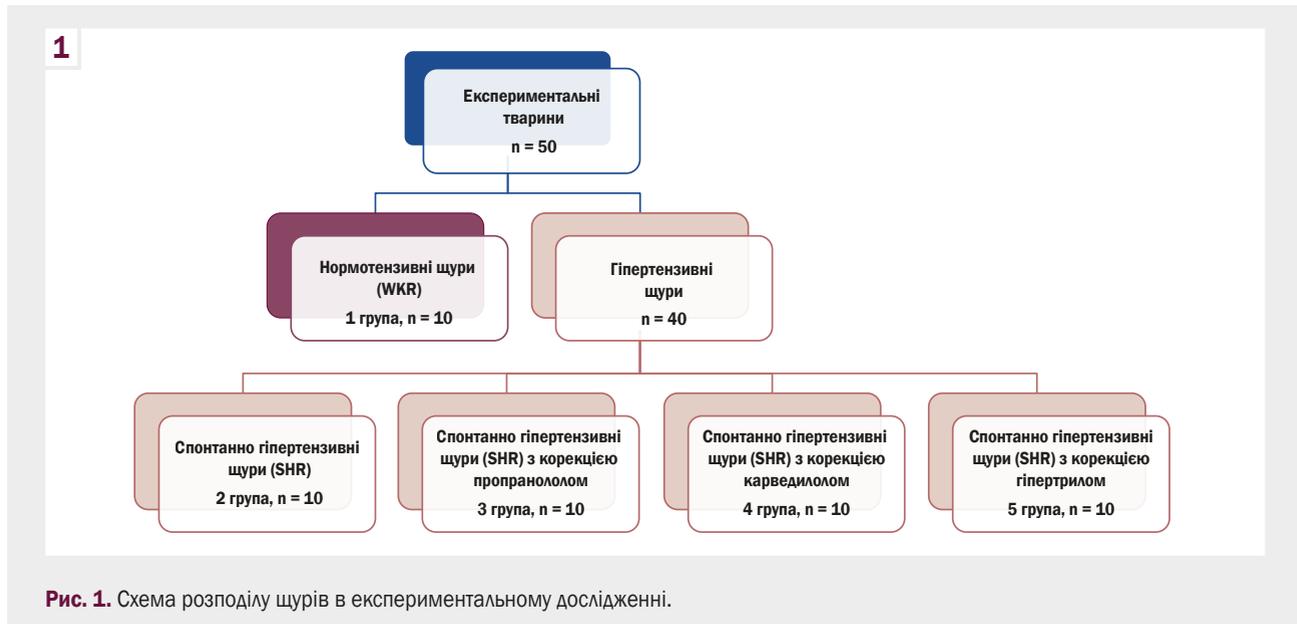
Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших захворювань у світі: у кожного четвертого чоловіка та кожної п'ятої жінки визначають гіпертонію, або, як усі звикли говорити, вони мають підвищений артеріальний тиск [1]. Поширеність гіпертонії зростає, оскільки, за оцінками ВООЗ, вона розвивається у 31,1 % (1,39 млрд) дорослого населення світу. АГ більш поширена в дорослих у країнах із низьким і середнім рівнем доходу (31,5 %, 1,04 млрд осіб), ніж у країнах із високим рівнем доходу (28,5 %, 349 млрд осіб) [2]. Загалом такий стан визначають у майже 1 млрд людей. В Україні, за даними дослідження STEPS, у третини населення (34,8 %) зафіксовано підвищення артеріального тиску (АТ) або гіпертензію [3,4].

Особливістю розвитку АГ є те, що тривале підвищення тиску призводить до змін в органах-мішенях, здорове функціонування яких залежить від стабільного кровопостачання (як-от нирки, очі, головний мозок). Насамперед це зумовлено ураженням дрібних судин із розвитком надалі хвороби дрібних судин. Відомою є роль АГ у формуванні когнітивних порушень: прикладом гіпертонічної деменції є хвороба Бінсвангера [5]. Патогенетичними факторами ураження головного мозку при АГ є високий, нестабільний АТ, а також гіперперфузія головного мозку на тлі неадекватної гіпотензивної терапії. Ці фактори призводять до зриву авторегуляції мозкового кровообігу, розвитку ендотеліальної та мітохондріальної дисфункцій, ініціації нейроапоптозу, що спричиняє виникнення множинних лакунарних інсультів у перивентрикулярній ділянці головного мозку. Різкі зміни АТ визначають як основну причину розвитку лейкоареозу головного мозку та хвороби Бінсвангера. Значущість названих факторів збільшується, коли в пацієнта

є церебральна гіпертонічна мікроангіопатія. Усі ці процеси – основа формування когнітивних розладів, оскільки уражається передусім біла речовина мозку, тобто асоціативні внутрішньо-, міжчасткові зв'язки й кірково-підкіркові шляхи.

У численних клінічних спостереженнях доведено, що проявом цієї хвороби можуть бути порушення стану когнітивної сфери, а також вона може спричинити тяжкі ускладнення, як-от хвороба Альцгеймера або інсульт, залежно від тяжкості перебігу [6]. Встановлено, що порушення в когнітивній сфері виявляють переважно за когнітивним дефіцитом: зниженням уваги, погіршенням сприйняття, пам'яті, соціальних якостей. У функціональному аспекті когнітивні функції: сприйняття (гнозис), пам'ять, праксис, соціальний інтелект, мовлення, увага, керівні функції – реалізуються скоординованою дією комплексу мозкових структур, ключовою складовою яких є гіпокамп [7]. Логічно припустити, що саме порушення кровопостачання через стійке підвищення АТ стає важливим патогенетичним чинником під час формування когнітивного дефіциту.

Стан пацієнтів і прогноз перебігу хвороби залежать від лікувального комплексу та його тривалості. У більшості пацієнтів лікування складне та багатокомпонентне. Важливими факторами його ефективності є своєчасність призначення й індивідуалізований підхід до кожного хворого. Нині використовують широкий спектр лікувальних засобів, який, залежно від стану пацієнта, компенсованості хвороби та наявності ускладнень, може включати такі препарати, як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ренін-ангіотензину,  $\beta$ -блокатори, діуретики тощо. Призначають лікування, керуючись чинним Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної



допомоги «Артеріальна гіпертензія» від 24.05.2012 року № 384 та Настановою 00069 «Гіпертензія: обстеження та стартове лікування» від 07.03.2017 року. З-поміж препаратів, для яких доведено ефективність під час лікування АГ, активно призначають β-блокатори різних поколінь.

Досі немає єдиної думки щодо впливу бета-блокаторів на когнітивно-мнестичні функції, якщо їх призначають для лікування АГ. Є дані про негативний вплив на центральну нервову систему (ЦНС) традиційних β-адреноблокаторів (БАБ) – і селективних, і неселективних (депресія, порушення сну, погіршення пам'яті), – який пов'язують із погіршенням церебральної гемодинаміки та дефіцитом трансмітерів [8]. Це обґрунтовує доцільність наступних детальніших досліджень впливу БАБ різних поколінь на вищі функції ЦНС, а також впровадження в клінічну практику БАБ із додатковими властивостями (вазодилаторними, антиоксидатними, протишемічними, NO-міметичними). У цьому аспекті науковий інтерес викликають БАБ із додатковими властивостями останнього покоління – гіпертрил. У НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) під керівництвом професора І. А. Мазура розроблено новий бета-блокатор з NO-міметичним ефектом гіпертрил (1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію бромід) з вираженими антиоксидантними, протишемічними, енерготропними властивостями. Гіпертрил з дозволу Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України успішно пройшов першу фазу клінічних випробувань, зараз проходить другу фазу як антигіпертензивний та антиангінальний лікувальний засіб.

Однак, незважаючи на ефективність стабілізаційного впливу БАБ на АТ, механізми дії на інші процеси в організмі, які регулює симпато-адреналова система, різняться та залежать від їхньої селективності, ліпофільності, внутрішньої симпатоміметичної активності. Відповідно, тривале використання препаратів цієї групи спричинятиме різні впливи на когнітивну сферу. Це опосередковано узгодженістю нейротрофічних і нейромедіаторних процесів у відповідних структурах мозку.

## Мета роботи

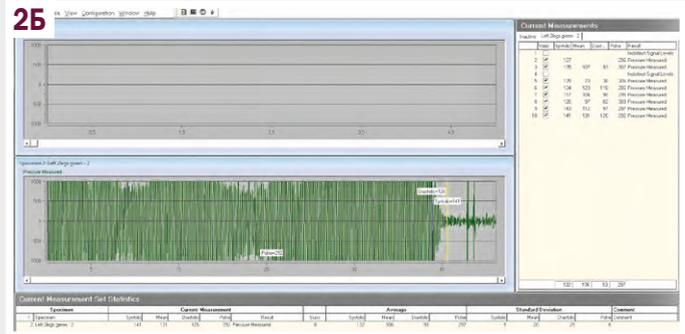
Порівняльний аналіз впливу β-адреноблокаторів різних поколінь на показники когнітивно-мнестичних функцій ЦНС у щурів із генетично зумовленою АГ.

## Матеріали і методи дослідження

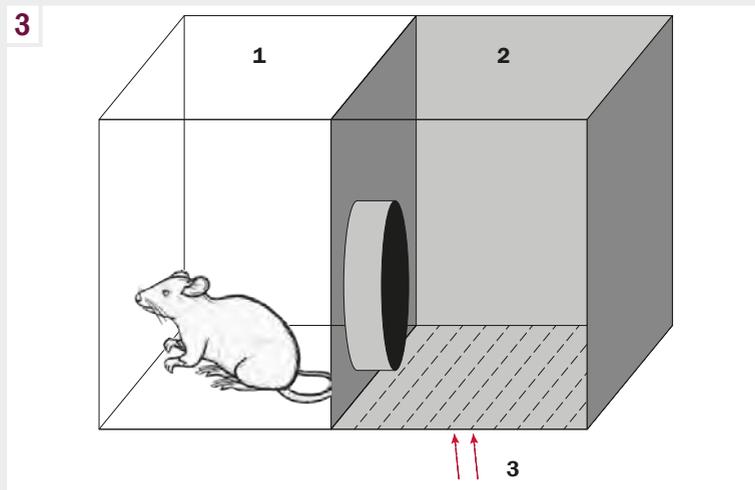
Під час дослідження використали 40 щурів-самців із початковою масою тіла 280–300 г зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) другого покоління віком 8 місяців і 10 нормотензивних контрольних тварин лінії WKR (normotensive Wistar–Kyoto rats) із початковою масою тіла 200–220 г. Тварин поділили на 5 експериментальних груп по 10 щурів у кожній (рис. 1).

Експериментальну частину дослідження виконали на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, чітко дотримуючись вимог, задекларованих національним стандартом «Спільні етичні принципи експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що погоджений з положенням Ради 2010 / 63EU Європейського парламенту і Ради із захисту тварин, яких використовують у наукових цілях, від 22 вересня 2010 року (Council Directive 2010 / 63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України порушень морально-етичних норм під час здійснення науково-дослідної роботи не виявлено.

План експериментального дослідження складався з комплексу паралельних масометричних, інструментальних, функціональних і статистичних методів, передбачав зважування щурів і вимірювання у них АТ за допомогою системи неінвазивної реєстрації АТ Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA) на початку формування груп, на 7 добу та перед виведенням з експерименту (31 доба) (рис. 2).



**Рис 2. А:** система неінвазивної реєстрації артеріального тиску BP-2000 з одномоментним вимірюванням АТ у двох щурів, розміщених в ізоляційних тунелях на термоплатформах; **Б:** графічне зображення вимірювання артеріального тиску.



**Рис 3.** Схема будови «Човникової камери» та розміщення щура. **1:** освітлена камера, **2:** затемнена камера, **3:** електропровідна підлога затемненої камери.

Щурам лінії SHR 3, 4 і 5 груп перорально вводили препарати, що досліджували, на 1 % крохмальному слизу щоденно протягом 30 діб. Тварини 3 групи отримували пропранолол («Анаприлін-Здоров'я», «Здоров'я ФК», Україна; неселективний  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -блокатор, ліпофільний, з високою нейродоступністю) у дозі 50 мг/кг маси тварини. Щурам 4 групи вводили карведилол («Карведилол-КВ», АТ «Київський вітамінний завод», Україна; змішаний  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , гібридний  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокатор з антиоксидатною активністю) у дозі 50 мг/кг. Тваринам 5 групи вводили препарат «Гіпертрил» (похідна 4-аміно-1,2,4-тріазолу) (НВО «Фарматрон», Україна; суперселективний  $\beta$ -адреноблокатор з NO-моделювальним ефектом) у дозі 20 мг/кг.

На 29–30 добу експерименту щурів повторно зважували, вимірювали показники систоличного та діастолічного АТ, оцінювали здатність тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу в тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ). Цей метод дає змогу оцінити такі елементи вищої нервової діяльності, як асоціативне мислення, пам'ять, закріплення умовних зв'язків і відтворення сформованої навички. Під час аналізу формування та відтворення УРПУ використовували показники, що характеризують кінцеву результативність (інтегративні критерії) навчання.

Тест УРПУ проводили за допомогою експериментальної установки «Човникова камера», що складалася з двох відсіків: освітленої камери площею 25 × 25 см та затемненої площею 25 × 25 см з електропровідною підлогою (рис. 3).

Щура розміщували в центр світлої камери хвостом до отвору перегородки. Тварина, знайшовши отвір у перегородці, переходила з освітленої камери в затемнену. Упродовж 3 хвилин реєстрували час перебування щура в темній камері, а також фіксували латентний час заходу в темний відсік. Після закінчення часу, коли тварина перебувала в темній камері, їй через підлогу наносили електробольову стимуляцію (50 Гц, 1,5 мА) доти, поки щур не виходив у світлу камеру. Якщо тварина протягом 10 секунд не поверталася в темну камеру, її повертали в клітку, а якщо вона заходила в темну камеру, повторно наносили подразнення. Тест УРПУ перевіряли через 24 години. Висновок про збереження навички робили за зміною латентного часу заходу щура в темний відсік.

Усі результати, отримані протягом експерименту, опрацювали з використанням пакета прикладних і статистичних програм Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) та програми Statistica 13.0 (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Для всіх показників розраховували середнє арифметичне значення у

**Таблиця 1.** Показники маси тіла й артеріального тиску в щурів експериментальних груп, М ± m

Експериментальні групи	Маса тіла тварин, г	Артеріальний тиск (Рс / Рд), мм рт. ст.
1 група нормотензивні щури WKR, n = 10	209,5 ± 4,1	118,1 ± 10,9 / 66,9 ± 2,1
2 група, SHR, n = 10	312,5 ± 10,1 <sup>1</sup>	178,1 ± 2,6 <sup>1</sup> / 96,5 ± 2,5 <sup>1</sup>
3 група, SHR із введенням пропранололу 50 мг/кг, n = 10	314,6 ± 7,8 <sup>1</sup>	110,0 ± 2,88 <sup>2</sup> / 72,3 ± 1,8 <sup>2</sup>
4 група, SHR із введенням карведилолу 50 мг/кг, n = 10	306,4 ± 6,8 <sup>1</sup>	109,6 ± 1,8 <sup>2</sup> / 71,7 ± 2,1 <sup>2</sup>
5 група, SHR із введенням гіпертрилу 20 мг/кг, n = 10	300,5 ± 6,6 <sup>1</sup>	110,4 ± 2,1 <sup>2</sup> / 69,5 ± 1,7 <sup>2</sup>

**1:** достовірна різниця показників щурів лінії SHR (2–5 групи) ( $p_{st} < 0,05$ ) щодо відповідних параметрів WKR (1 група); **2:** вірогідна різниця показників 3, 4 і 5 груп із введенням бета-блокаторів ( $p_g < 0,05$ ) та параметрів щурів лінії SHR з АГ (2 група).

**Таблиця 2.** Показники когнітивних функцій тварин з артеріальною гіпертензією в тесті УРПУ на 30 добу експерименту, М ± m

Експериментальні групи	Латентний період заходу в темну камеру до навчання, с	Латентний період заходу в темну камеру через 24 год після навчання, с	Кількість навчених тварин, %
1 група, нормотензивні щури WKR, n = 10	12,30 ± 2,75	147,00 ± 8,30	100
2 група, SHR, n = 10	12,30 ± 0,78	54,00 ± 2,10 <sup>1</sup>	30 <sup>1</sup>
3 група, SHR із введенням пропранололу 50 мг/кг, n = 10	10,70 ± 1,23	34,80 ± 1,50 <sup>1,2</sup>	20 <sup>1,2</sup>
4 група, SHR із введенням карведилолу 50 мг/кг, n = 10	11,20 ± 1,12	59,70 ± 2,32 <sup>1,3</sup>	40 <sup>1,2,3</sup>
5 група, SHR із введенням гіпертрилу 20 мг/кг, n = 10	10,10 ± 1,60	92,00 ± 1,28 <sup>1,2,3,4</sup>	80 <sup>1,2,3,4</sup>

**1:** достовірна різниця показників щурів лінії SHR (2–5 групи;  $p_{st} < 0,05$ ) щодо відповідних показників WKR (1 група); **2:** вірогідна різниця показників тварин 3, 4 і 5 груп із введенням бета-блокаторів ( $p_{st} < 0,05$ ) щодо параметрів 2 групи щурів лінії SHR з АГ; **3:** достовірна різниця показників 3 групи (із введенням пропранололу;  $p_{st} < 0,05$ ) щодо значень, встановлених у 4 і 5 групах щурів лінії SHR з АГ; **4:** вірогідна різниця показників 4 групи (із введенням карведилолу,  $p_g < 0,05$ ) щодо параметрів 5 групи щурів лінії SHR із введенням гіпертрилу.

вибірці (М), дисперсію та помилку середнього (m). Для оцінювання достовірності відмінностей результатів досліджень в експериментальних і контрольних групах щурів визначали коефіцієнт Стьюдента (t). Достовірними вважали значення, для яких  $pSt \leq 0,05$ .

## Результати

У результаті дослідження встановили, що щури з генетично зумовленою АГ характеризуються більшою масою тіла та підвищеним АТ. Так, маса тіла щурів лінії SHR майже на 50 % більша за показник тварин WKR, а середнє значення систолічного (Рс) та діастолічного тиску (Рд) у них перевищувало нормативні на 62 % та 44 % відповідно (табл. 1).

Тривала медикаментозна корекція бета-блокаторами сприяла нормалізації підвищеного АТ фактично до показників щурів нормотензивної групи. Маса тіла тварин, яким вводили препарати, не мала достовірних відмінностей від значень групи SHR без медикаментозної корекції та була достовірно більшою (майже на половину) за параметр щурів групи WKR (табл. 1).

У групах щурів, які отримували різні за властивостями бета-блокатори (групи 3, 4 і 5), відбулася стабілізація АТ, що швидко досяг цільового значення та не мав достовірних міжгрупових відмінностей (табл. 1).

Під час першого тестування УРПУ встановлено, що показники латентного періоду заходу в темну камеру тварин усіх груп дослідження не відрізнялися (табл. 2).

Під час повторного тестування за всіма інтегративними показниками умовно-рефлекторної діяльності встановили достовірні відмінності експериментальних груп щурів лінії SHR порівняно з показниками нормотензивного контролю, а також зафіксовано міжгрупові особливості. Так, у тварин 2 групи з АГ тривалість латентного періоду заходу в темну камеру після навчання була майже втричі меншою, ніж у WKR, а кількість тварин, що сформували навичку, становила тільки 30 % (табл. 2).

Аналіз результатів тесту формування УРПУ щурів, які отримували медикаментозну корекцію підвищеного АТ бета-блокаторами, показав вірогідні відмінності впливів на здатність до навчання. Зокрема, на тлі введення пропранололу в щурів 3 групи спостерігали погіршення успішності реалізації умовно-рефлекторної навички: відбулося зниження рефлексу уникання та здатності до навчання більше ніж у півтора раза щодо значень SHR-щурів 2 групи та в 5 разів порівняно з показниками, що зафіксовані в нормотензивних WKR (1 група) (табл. 2).

На тлі введення карведилолу в щурів SHR 4 групи достовірного ефекту щодо показників когнітивних функцій у тварин 2 групи не встановлено. Кількість тварин, які успішно змогли реалізувати захисний рефлекс, становила 40 %. Отже, зафіксовано кращу результативність порівняно зі щурами 2 і 3 груп (табл. 2).

Введення гіпертрилу сприяло зменшенню проявів когнітивного дефіциту в умовах спонтанної АГ у щурів 5 групи,

адже латентний період УРПУ в них в 1,6 раза триваліший, а кількість повністю навчених тварин на 50 % перевищувала відповідні показники групи тварин без корекції (2 група).

Порівняльний аналіз показників стану когнітивної сфери після корекції  $\beta$ -блокаторами різних поколінь показав значущі відмінності їхніх впливів із доведеною високою ефективністю гіпертрилу. Препарат сприяв збільшенню майже втричі латентного періоду заходу в темну камеру через 24 год після навчання порівняно з тваринами, які отримували пропранолол (3 група), а також збільшенню в 4 рази відсотка навчених тварин. Переваги введення карведилолу виявили за тривалішим на 54 % латентним періодом і вдвічі більшою кількістю щурів, що успішно реалізували рефлекс (табл. 2).

Медикаментозна корекція пропранололом і карведилолом виявилася малоефективною щодо впливу на здатність до навчання та реалізації умовно-рефлекторної навички, найгірший ефект – від пропранололу.

## Обговорення

Когнітивні порушення мають істотний негативний вплив на пацієнтів, осіб, які здійснюють догляд за ними, на постачальників медичних послуг, платників податків і суспільство загалом [9]. Помірні когнітивні порушення є фактором ризику хвороби Альцгеймера та інших деменцій, є тяжким гуманітарним і фінансовим тягарем для хворих та осіб, які за ними доглядають [10].

Відомо, що на когнітивні функції впливають чимало факторів: вік, раса, стать, сімейний анамнез, фізичний і психічний стан здоров'я, травми голови, куріння, відсутність фізичної активності, фактори довкілля, біль [11, 12], фармакотерапія [13].

Нині дослідники встановили, що під час лікування гіпертонічної хвороби в пацієнтів слід не тільки враховувати ефективність антигіпертензивних препаратів щодо стабілізації та підтримки стабільного АТ, але й треба передбачати їхній можливий негативний вплив на якість життя, адже його погіршення може призвести до втрати незалежності та зниження прихильності до терапії. Якість життя визначено як багатофакторну змінну. Розрізняють різні компоненти якості життя: симптоматичне благополуччя, емоційне, фізичне, праце-соціальне, когнітивне та задоволене життям, – що стають умовою при формуванні лікувального комплексу [14].

Результати багатоцентрових клінічних спостережень, у яких оцінювали вплив тривалої терапії гіпертонії на якість життя пацієнтів різних вікових груп, дали підстави зробити висновок, що антигіпертензивне лікування загалом або не мало негативного впливу на якість життя, або призводило до незначного погіршення, у деяких випадках спостерігали незначне поліпшення [15, 16]. Питання про те, чи є деякі класи антигіпертензивних засобів більш корисними або шкідливими в аспекті впливу на якість життя та когнітивні здібності, залишається здебільшого без відповіді.

Дослідники встановили, що неселективні ліпофільні антагоністи бета-адренорецепторів, зокрема пропранолол, мають певний негативний вплив на якість життя і пов'язане з депресією погіршення функції пам'яті, а також побічні

ефекти, як-от проблеми з ерекцією. Менш несприятливий вплив описано для антагоністів бета(1)-адренорецепторів; визначено позитивний ефект препаратів, які мають додаткові судинорозширювальні властивості [17].

Під час експериментального дослідження, що здійснили, встановлено: 30-денне введення пропранололу в дозі 50 мг/кг, незважаючи на ефективну стабілізацію АТ у щурів лінії SHR, негативно вплинуло на реалізацію умовно-рефлекторної навички та суттєво погіршило здатність до навчання в групі (табл. 2). Підтвердженням виявлених змін когнітивної сфери є результати аналізу багатоцентрових досліджень ускладнень терапії бета-блокаторами, особливо ліпофільними – пропранололом [18]. У більшості досліджень доведено зв'язок між лікуванням ліпофільними неселективними бета-блокаторами та когнітивним дефіцитом, акцентовано на окремих когнітивних функціях, а не на прогресуванні деменції [19, 20].

Під час дослідження аналізували також вплив іншого бета-блокатора – карведилолу, неселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторів, який широко застосовують під час лікування застійної серцевої недостатності та АГ. Доведено його протизапальну дію на мозок та когнітивні функції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера внаслідок покращення мозкової перфузії. Однак оскільки його потужна  $\beta$ -блокувальна активність може викликати брадикардію та гіпотонію, показано, що переваги карведилолу обмежені дозою. Нещодавно доведено, що карведилол запобігає та усуває нейрональну гіперактивність, погіршення пам'яті та втрату нейронів, не впливаючи на накопичення  $\beta$ -амілоїду ( $A\beta$ ) в мишачих моделях сімейної хвороби Альцгеймера *in vivo* та *in vitro* [21]. Результативність його впливу на когнітивні здібності підтверджено у нашому дослідженні: в щурів зі спадковою АГ зафіксовано успішність реалізації рефлексу та його запам'ятовування порівняно з тваринами, яким не вживали заходів з медикаментозної корекції, та тими, що одержували пропранолол (табл. 2).

Останніми роками виявлено нові показання до застосування карведилолу. Крім сприятливого впливу на серце та АТ, показано його потенціал для лікування неврологічних розладів [22]. В перспективі перелік нових показань до застосування карведилолу збільшуватиметься з поглибленням розуміння механізмів його дії [21], які, ймовірно, є складними та багатофакторними.

Максимальну ефективність впливу на когнітивну сферу щурів з АГ показав гіпертрил, який є кардіоселективним  $\beta$ -адреноблокатором із доведеними антиангінальним, антиоксидантним та NO-модулювальним ефектами, інтенсифікує фізіологічний шлях синтезу NO, підвищуючи активність ендотеліальної NO-синтази [23]. У фаховій літературі наведено кілька переконливих аргументів, чому використання високоселективних бета-блокаторів із додатковою судинорозширювальною активністю, подібних до гіпертрилу, може сприятливо впливати на когнітивні функції. Так, по-перше, вони пригнічують симпатичну нервову систему, зв'язуючись із бета-адренергічними рецепторами, що знижує скорочувальну силу серця, розширює артеріальну судинну мережу та знижує АТ. По-друге, доведено антиоксидантні властивості та газотрансмітерну модуляцію через систему монооксиду азоту з реалізацією його позитивних

дій, що також знижує ризик формування та прогресування когнітивних порушень завдяки безпосередньому впливу на поліпшення функцій мозкової тканини [23].

## Висновки

1. У гіпертензивних щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) другого покоління зафіксовано достовірне зниження показників стану когнітивної сфери порівняно з нормотензивними тваринами.

2. Лікування артеріальної гіпертензії пропранололом (неселективний  $\beta$ -блокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності) призводить до погіршення когнітивних функцій – зниження запам'ятовування та здатності до навчання.

3. Введення карведилолу (неселективний  $\alpha_1$ -,  $\beta$ -блокатор) сприяє збільшенню кількості навчених тварин у групі, але не впливає на латентний період рефлексу.

4. Медикаментозна корекція артеріальної гіпертензії гіпертрилом ( $\beta$ -блокатор останнього покоління з NO-міметичною дією) з високою ефективністю впливає на реалізацію умовно-рефлекторної навички та здатності до навчання. Це свідчить про зниження когнітивного дефіциту в щурів лінії SHR з есенціальною артеріальною гіпертензією.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у подовженні накопичення й узагальнення знань щодо будови гіпокампа в нормі та за умов артеріальної гіпертензії.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Дисфункція нейро-гуморальної регуляції у патогенезі метаболічних розладів та когнітивних порушень при експериментальній патології», державний реєстраційний № 0123U103051 (2023–2028).

## Відомості про авторів:

Світлицький А. О., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-4523-0781

Єгоров А. А., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3612-7460

Мельнікова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6807-8440

Грекова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9946-3336

## Information about the authors:

Svitlytskyi A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Yehorov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Prescription with a Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Melnikova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hrekova T. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Pallarés-Carratalá V, Ruiz-García A, Serrano-Cumplido A, Arranz-Martínez E, Divisón-Garrote JA, Moyá-Amengual A, et al. Prevalence Rates of Arterial Hypertension According to the Threshold Criteria of 140/90 or 130/80 mmHg and Associated Cardiometabolic and Renal Factors: SIMETAP-HTN Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1846. doi: [10.3390/medicina59101846](https://doi.org/10.3390/medicina59101846)
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37. doi: [10.1038/s41581-019-0244-2](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2)
- Nguyen TN, Chow CK. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932-3. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01688-3)
- Furdela V, Pavlyshyn H, Kovalchuk T, Haliyash N, Luchyshyn N, Kozak K, et al. Prevalence of arterial hypertension among Ukrainian students: the comparison of European and American guidelines. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(2):123-31. doi: [10.5114/pedm.2022.112859](https://doi.org/10.5114/pedm.2022.112859)
- Sanders AE, Schoo C, Kalish VB. *Vascular Dementia*. 2023 Oct 22. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 28613567.
- Melchiorri D, Merlo S, Micallef B, Borg JJ, Dráfi F. Alzheimer's disease and neuroinflammation: will new drugs in clinical trials pave the way to a multi-target therapy? *Front Pharmacol*. 2023;14:1196413. doi: [10.3389/fphar.2023.1196413](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1196413)
- Bakoyiannis I, Ducourneau EG, Parkes SL, Ferreira G. Pathway specific interventions reveal the multiple roles of ventral hippocampus projections in cognitive functions. *Rev Neurosci*. 2023;34(7):825-38. doi: [10.1515/revneuro-2023-0009](https://doi.org/10.1515/revneuro-2023-0009)
- Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(10):943-83. doi: [10.1080/15563650.2020.1752918](https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1752918)
- Anderson ND. State of the Science on Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75(7):1359-60. doi: [10.1093/geronb/gbaa040](https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa040)
- Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang MC, Moghekar A, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;60:164-72. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002)
- Wang T, Mao L, Wang J, Li P, Liu X, Wu W. Influencing Factors and Exercise Intervention of Cognitive Impairment in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Interv Aging*. 2020;15:557-66. doi: [10.2147/CIA.S245147](https://doi.org/10.2147/CIA.S245147)
- Ran LS, Liu WH, Fang YY, Xu SB, Li J, Luo X, et al. Alcohol, coffee and tea intake and the risk of cognitive deficits: a dose-response meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021;30:e13. doi: [10.1017/S2045796020001183](https://doi.org/10.1017/S2045796020001183)
- Stavrinou PS, Andreou E, Aphamis G, Pantzaris M, Ioannou M, Patrikios IS, et al. The Effects of a 6-Month High Dose Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidant Vitamins Supplementation on Cognitive Function and Functional Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*. 2020;12(2):325. doi: [10.3390/nu12020325](https://doi.org/10.3390/nu12020325)
- Correia RR, Veras AS, Tebar WR, Rufino JC, Batista VR, Teixeira GR. Strength training for arterial hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2023;13(1):201. doi: [10.1038/s41598-022-26583-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-26583-3)
- Dybiec J, Krzemińska J, Radzich E, Szlagor M, Wronka M, Młynarska E, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Resistant Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12911. doi: [10.3390/ijms241612911](https://doi.org/10.3390/ijms241612911)
- Bludorn J, Railey K. Hypertension Guidelines and Interventions. *Prim Care*. 2024;51(1):41-52. doi: [10.1016/j.pop.2023.07.002](https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.07.002)
- Cojocariu SA, Maștaleru A, Sascău RA, Stătescu C, Mitu F, Leon-Constantin MM. Neuropsychiatric Consequences of Lipophilic Beta-Blockers. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):155. doi: [10.3390/medicina57020155](https://doi.org/10.3390/medicina57020155)
- Holm H, Ricci F, Di Martino G, Bachus E, Nilsson ED, Ballerini P, et al. Beta-blocker therapy and risk of vascular dementia: A population-based prospective study. *Vascul Pharmacol*. 2020;125-126:106649. doi: [10.1016/j.vph.2020.106649](https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106649)
- Beaman EE, Bonde AN, Larsen SM, Ozenne B, Lohela TJ, Nedergaard M, et al. Blood-brain barrier permeable  $\beta$ -blockers linked to lower risk of Alzheimer's disease in hypertension. *Brain*. 2023;146(3):1141-51. doi: [10.1093/brain/awac076](https://doi.org/10.1093/brain/awac076)

20. Yang W, Luo H, Ma Y, Si S, Zhao H. Effects of Antihypertensive Drugs on Cognitive Function in Elderly Patients with Hypertension: A Review. *Aging Dis.* 2021;12(3):841-851. doi: [10.14336/AD.2020.1111](https://doi.org/10.14336/AD.2020.1111)
21. Yao J, Chen SR. R-carvedilol, a potential new therapy for Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:1062495. doi: [10.3389/fphar.2022.1062495](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1062495)
22. Abdullah Shamim M, Yeung S, Shahid A, Chen M, Wang J, Desai P, et al. Topical carvedilol delivery prevents UV-induced skin cancer with negligible systemic absorption. *Int J Pharm.* 2022;611:121302. doi: [10.1016/j.ijpharm.2021.121302](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121302)
23. Mazur I, Belenichev I, Kucherenko L, Bukhtiyarova N, Puzyrenko A, Khromylova O, et al. Antihypertensive and cardioprotective effects of new compound 1-( $\beta$ -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide (Hypertril). *Eur J Pharmacol.* 2019;853:336-44. doi: [10.1016/j.ejphar.2019.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.04.013)

# Проблеми та досягнення у вивченні метаболічної хвороби кісток у дітей раннього віку (огляд літератури)

Л. М. Боярська<sup>id</sup>\*<sup>A,F</sup>, Л. С. Овчаренко<sup>id</sup><sup>B,C</sup>, І. І. Редько<sup>id</sup><sup>C,D</sup>, Т. С. Герасімчук<sup>id</sup><sup>B,D,E</sup>, Т. О. Левчук-Воронцова<sup>id</sup><sup>B,E,F</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

діти, новонароджені, недоношені діти, неонатальна остеопенія, вітамін D<sub>3</sub>, кальцій, ультразвукова денситометрія, паратгормон, кальцитонін.

## Keywords:

children, newborns, preterm infants, neonatal osteopenia, vitamin D<sub>3</sub>, calcium, ultrasound densitometry, parathyroid hormone, calcitonin.

Надійшла до редакції /  
Received: 21.05.2024

Після доопрацювання /  
Revised: 27.06.2024

Схвалено до друку /  
Accepted: 02.07.2024

**Конфлікт інтересів:**  
відсутній.

**Conflicts of interest:**  
authors have no conflict of interest to declare.

**\*E-mail:**  
kaf.pediatric.fpo@gmail.com

Протягом останніх років інтенсивних досліджень кісткового метаболізму у дітей раннього віку відбувся значний прогрес у розумінні та характеристичі розладів, що впливають на формування скелета. Актуальним залишається вивчення ролі вітаміну D<sub>3</sub> у покращенні здоров'я матері, зниженні ризику порушень розвитку плода, новонародженого та немовляти, особливо передчасно народжених. Тому нові патофізіологічні дані щодо формування кісток можуть допомогти оптимізувати діагностику та профілактику порушень кісткового метаболізму.

**Мета роботи** – систематизувати та проаналізувати дані наукових досліджень, описати патофізіологічні механізми, що спричиняють розвиток метаболічних захворювань кісток у передчасно народжених дітей, а також здійснити пошук інноваційних підходів до діагностики та профілактики захворювання.

Метаболічна хвороба кісток (неонатальна остеопенія) є складним медичним викликом під час надання допомоги недоношеним дітям, які народжені з дуже низькою масою тіла, та хворим немовлятам. Зусилля медичної спільноти спрямовані на максимальне збільшення щільності кісткової тканини в різні періоди росту, починаючи з внутрішньоутробного та неонатального періодів розвитку, для сприяння формуванню та збереженню кісткової тканини надалі.

**Висновки.** Найбезпечнішим і універсальним скринінговим методом оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини у недоношених дітей є кількісне ультразвукове дослідження. Нині заплановано та здійснюють чимало фундаментальних досліджень, результати яких стануть основою для розроблення уніфікованих настанов з діагностики, лікування та профілактики метаболічної хвороби кісток для підвищення якості життя дітей із порушеннями кісткового метаболізму.

**Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 228-234**

## Problems and achievements in the study of metabolic bone disease in young children (literature review)

L. M. Boiarska, L. S. Ovcharenko, I. I. Redko, T. S. Herasimchuk, T. O. Levchuk-Vorontsova

In recent years, intensive research on bone metabolism in early childhood has led to significant progress in understanding and characterizing disorders affecting skeletal formation. The role of vitamin D<sub>3</sub> in improving maternal health and reducing the risk of developmental disorders in the fetus, newborn, and especially premature born infants, is an important area of research today. Therefore, understanding new pathophysiological aspects of bone formation can help optimize the diagnosis and prevention of bone metabolism disorders.

**Aim.** The aim of this work is to systematize and analyze scientific research data, to reveal pathophysiological mechanisms contributing to the development of metabolic bone diseases in premature infants, and to search innovative approaches to diagnosis and prevention of these disorders.

**Materials and methods.** The study involved reviewing and analyzing domestic and foreign literature sources using the PubMed and Scopus databases for the period 2019–2024. The literature was searched and selected using the keywords: newborns, preterm infants, neonatal osteopenia, metabolic bone disease, and ultrasound densitometry. Full-text articles from studies with evidence levels I–II were included to this review in order to systematize and summarize the findings.

Metabolic bone disease (neonatal osteopenia) presents a significant medical challenge in the care of preterm infants, especially those born with very low birth weight and sick neonates. The current requirements of the medical community are aimed to maximize bone density during growth periods, starting from the intrauterine and neonatal stages, to promote the formation and preservation of bone tissue in later life.

**Conclusions.** The safest and most universal screening method for assessing bone mineral density in preterm infants is quantitative ultrasound. It is expected that over the next decade, many fundamental studies will form the basis for the development of unified guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of metabolic bone disease to improve the quality of life of children with bone metabolism disorders.

**Modern medical technology. 2024;16(3):228-234**

Остеопороз є глобальною проблемою охорони здоров'я, його поширеність зростає зі збільшенням тривалості життя населення [1,2,3]. Хоча він розвивається на пізніх стадіях життя, однак бере свій початок ще в педіатричному віці – у дитинстві та підлітковому віці. Відтак, профілактика втрати мінеральної маси кісток на цих життєво важливих стадіях може зменшити ризик остеопоротичних переломів протягом життя [3,4].

З'являється все більше доказів, що здоров'я кісток можна «запрограмувати» в перші роки життя. Під час внутрішньоутробного періоду розвитку різні фактори, й зокрема материнське харчування, можуть впливати на розвиток скелета нащадків, а отже визначати ризик розвитку остеопорозу на наступних етапах життя. Адже відомо, що остеопороз не тільки безпосередньо впливає на стан здоров'я, але й є соціально-економічною, медичною проблемою [3,5].

Окрім внутрішньоутробного розвитку, періодами найбільшого, найшвидшого росту й розвитку кісткової системи людини є дитинство та підлітковий вік. Саме в ці періоди спостерігають процеси прискореного росту, особливо в ранньому дитинстві; далі настає час доволі стабільного зростання в дошкільному та шкільному віці, а в періоді статевого дозрівання знову визначають пришвидшення зростання [5,6].

Розуміння фізіології кальцієвого та фосфатного гомеостазу необхідне для лікування пацієнтів із порушеннями цієї гомеостатичної системи. Порушення кальцієвого, фосфатного та скелетного обміну належать до найпоширенішої групи захворювань в ендокринології. Скелет може мати низьку щільність кісткової тканини, як-от при остеопорозі та остеомалачії, або високу щільність кісткової тканини – тоді діагностують хворобу Педжета, остеопетроз та інші остеосклеротичні розлади [7,8,9]. Метаболічна функція кістки полягає в тому, щоб забезпечити гомеостатичний мінеральний резерв, насамперед для кальцію, та інших мінералів, зокрема магнію та фосфору. Ці кісткові мінерали можуть бути мобілізовані для підтримки системного мінерального гомеостазу. Метаболічна функція кістки переважає над структурною, оскільки кальцій та інші мінерали видаляються з кістки та замінюються в ній для забезпечення системних гомеостатичних потреб незалежно від втрати структурної цілісності скелета [7].

## Мета роботи

Систематизувати та проаналізувати дані наукових досліджень, описати патофізіологічні механізми, що спричиняють розвиток метаболічних захворювань кісток у передчасно народжених дітей, а також здійснити пошук інноваційних підходів до діагностики та профілактики захворювання.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснене шляхом вивчення й аналізу даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури. Для пошуку релевантних джерел за 2019–2024 рр. використали бази даних PubMed і Scopus. Пошук і відбір публікацій здійснили за ключовими словами: новонароджені, недоношені діти, неонатальна остеопенія, метаболічна хвороба кісток, ультразвукова

денситометрія. До огляду включено повнотекстові статті, у яких наведено результати досліджень рівнів доказовості I–II, для систематизації й узагальнення даних. Пошук наукової літератури включав такі етапи: перегляд заголовків і анотацій, відбір статей за критеріями залучення, аналіз зібраних даних відповідно до теми дослідження. Списки літератури, наведені в публікаціях, перевірили вручну для ідентифікації додаткових релевантних статей. Неопубліковані дані, як-от матеріали конференцій, не включали до огляду, аби забезпечити високу достовірність і якість даних.

## Результати

**Особливості формування кісткової тканини у плода.** Мінералізація кісток розпочинається на ембріональній стадії розвитку людини, але найактивніше процес перебігає у третьому триместрі вагітності, коли зберігається до 80 % мінерального вмісту. До 25 тижня вагітності накопичення мінералів становить приблизно 60 мг на день і зростає до 300 мг на день у гестаційному віці 35–38 тижнів [10,11]. Остеобласти формують органічний кістковий матрикс для зберігання кальцію та фосфату, що призводить до поступового збільшення об'єму кістки внаслідок збільшення товщини трабекул. У пацієнтів із генетичними та метаболічними захворюваннями визначають порушення ремоделювання кісток, що супроводжується збільшенням остеокластогенезу [10,11].

Кісткова тканина, що складається з трьох типів клітин: остеобластів, остеоцитів і остеокластів, – є активною в метаболічному аспекті та характеризується високою динамічністю завдяки постійному процесу ремоделювання протягом життя [11,12].

Розрізняють два типи окостеніння кісток: внутрішньомембранозне та ендохондральне. Обидва процеси починаються з мезенхімальної тканини-попередника, але їх перетворення на кістку різні. При внутрішньомембранозному окостенінні мезенхімальна тканина безпосередньо перетворюється на кісткову, утворюючи пласкі кістки черепа та щелеп, а також лопатку або ключицю. Ендохондральна осифікація починається з того, що мезенхімальна тканина перетворюється на проміжну хрящову, що згодом замінюється кісткою. Цей процес сприяє збереженню частин осьового скелета та формуванню довгих кісток [13,14].

Процеси проліферації, диференціації хрящових клітин та окостеніння контролюють гормони, як-от паратиреоїдний гормон (ПТГ), цитокіни (IL-1, IL-6), фактори росту (трансформувальний фактор росту- $\beta$ , фактор росту фібробластів, інсуліноподібний фактор росту, білки морфогенезу кістки), а також вітаміни (A, D, C і K) [11,15].

Зв'язок між високим градієнтом мінералів у плода та матері полягає у низькому рівні ПТГ, кальцитріолу та статевих стероїдів, а також високому рівні кальцитоніну та білка, що зв'язується з ПТГ [16].

Кальцієві рецептори спричиняють пригнічення синтезу ПТГ у відповідь на підвищені рівні кальцію у крові плода. Низькі рівні кальцитріолу у плода, ймовірно, пов'язані з пригніченням ниркової 1 $\alpha$ -гідроксилази через низький рівень ПТГ, фактора росту фібробластів-23, високий рівень кальцію

та фосфату, асоційовані з підвищеною активністю катоболічного ферменту 24-гідроксилази. Збільшена активність плацентарної 24-гідроксилази призводить до перетворення 25(OH)D у 24,25(OH)<sub>2</sub>D, який не здатний перетворюватися в кальцитріол [16,17].

Кальцитонін, який сприяє відкладенню мінералів, продукується щитоподібною залозою плода та плацентою; його рівень у крові плода майже вдвічі вищий, ніж у сироватці крові матері [12,16].

Після народження відбуваються швидкі зміни в організмі немовляти, включаючи мінеральний обмін, гормональний стан і механічні навантаження. При цьому переривається джерело транспорту мінералів через плаценту, яке забезпечувало їхню доставку до плода під час вагітності [12,16].

Ремоделювання кісток передбачає два фундаментальних процеси: формування кістки остеобластами та резорбцію кістки остеокластами. Ці дії формування та резорбції кістки не завжди тісно пов'язані (крім власне процесу ремоделювання). Незважаючи на те, що формування та резорбція кістки можуть відбуватися незалежно на різних поверхнях, вони не є абсолютно незалежними: ці процеси одночасно перебігають у всьому скелеті та координуються для ефективного формування кісток [7,18].

**Регуляторний вплив вітаміну D<sub>3</sub> на кістковий метаболізм у плода.** Не менш важливим є статус матері за насиченістю організму вітаміном D<sub>3</sub> під час зачаття, гестаційного періоду та перинатальних стадій розвитку плода. Вітамін D<sub>3</sub> допомагає регулювати ембріогенез, сприяє розвитку скелета та корегує рівень кальцію у плода, який росте [19]. У гестаційному періоді відбувається низка фізіологічних змін в організмі матері для досягнення здорових, неускладнених пологів і забезпечення оптимального внутрішньоутробного середовища для плода [20].

Під час вагітності статус вітаміну D<sub>3</sub> регулюють три адаптаційні механізми, зокрема збільшення материнського кальцитріолу, концентрації білка, що зв'язує вітамін D<sub>3</sub>, й адекватна доступність безпосередньо 25(OH)D у матері. Ці варіації очевидні на рівнях системного та плацентарного кровообігу та підтверджують, що плацента є основним місцем метаболізму вітаміну D<sub>3</sub> [19].

Плід не може синтезувати власний вітамін D<sub>3</sub> (кальциферол), тому материнський вітамін D<sub>3</sub> або інші його біологічні метаболіти мають бути передані плоду через плаценту. Він не переноситься в активній формі 1,25(OH)<sub>2</sub>D через плацентарну тканину, імовірноше – як інактивована форма-попередник, 25(OH)D, що долає плацентарний бар'єр до плода [19].

Плацента містить фермент 1-α-гідроксилазу, який, вочевидь, може активувати утворення 1,25(OH)<sub>2</sub>D зі сполуки 25(OH)D [20].

До другого триместру вагітності сироваткова концентрація 1,25(OH)<sub>2</sub>D збільшується вдвічі порівняно з показниками до вагітності, і концентрація продовжує постійно зростати на 200–300 % порівняно з невагітними жінками. Встановлено, що концентрація 1,25(OH)<sub>2</sub>D у пуповинній крові тісно пов'язана з концентрацією 25(OH)D у плода, і ця концентрація не залежить від загального механізму, що регулюється кальцієм. Проте механізм метаболізму й передачі вітаміну D<sub>3</sub> через

плаценту та його вплив на тканини плаценти досі остаточно не встановлено [19,20].

У великому ретроспективному когортному дослідженні, що здійснили Q. Zhang et al., виявлено: плоди матерів із недостатньою / дефіцитною кількістю вітаміну D<sub>3</sub> на ранніх термінах вагітності мали зменшені розміри тім'ячка порівняно з групою з достатньою кількістю вітаміну D<sub>3</sub> під час внутрішньоутробного розвитку. У тій самій материнській групі ризик ранньої затримки розвитку плода також підвищений на 13 % [21]. Так само автори R. T. Judistiani et al. у проспективному дослідженні виявили значущі позитивні зв'язки між рівнями вітаміну D<sub>3</sub> у матері в першому триместрі з біпаріетальним діаметром плода в третьому триместрі та обводом живота [22].

**Предиктори розвитку метаболічної хвороби кісток у новонароджених.** Перші зміни кісткової щільності можна виявити у недоношених новонароджених. Метаболічна хвороба кісток (МХК) недоношених – складне супутнє захворювання у передчасно народжених дітей із низькою вагою. Оскільки основна частина внутрішньоутробного накопичення кальцію (Ca) і фосфору (P) відбувається протягом третього триместру, багато з цих дітей мають недостатні запаси мінеральних речовин [23].

Метаболічне захворювання кісток характеризується зниженням мінерального вмісту кісткової тканини порівняно з очікуваним рівнем для дитини з відповідною масою тіла або гестаційним віком. Це можна визначити через зміни результатів лабораторних і рентгенологічних досліджень [11].

Наказ МОЗ України від 16.04.2022 р. № 650 та відповідна клінічна настанова визначають МХК (синонім – остеопенія новонароджених), яка характеризується неповною мінералізацією остеоїда, як захворювання, що може мати легкий перебіг без будь-яких клінічних симптомів і може бути діагностоване лише на основі виявлення остеопенії [23,24]. Однак у деяких випадках МХК може мати тяжкий перебіг, супроводжуватися переломами кісток під час росту новонароджених, оскільки клінічні прояви цієї хвороби залежать від ступеня демінералізації. МХК у недоношених дітей може мати клінічні ознаки гіпокальціємії (нервове збудження, тетанія), може супроводжуватися краніотабесом, розходженням швів на черепі, великим розміром тім'ячка. Крім того, МХК виявляють за множинними патологічними або спонтанними переломами ребер і довгих кісток, що визначають у 10 % недоношених новонароджених, а також за зменшенням рухової активності або болем під час маніпуляцій [23,24].

**Предиктори розвитку метаболічної хвороби кісток у новонароджених.** Групи населення, що мають найвищий ризик розвитку метаболічних захворювань кісток, включають недоношених дітей, немовлят із низькою масою тіла при народженні, особливо з дуже низькою масою або надзвичайно низькою масою при народженні, а також немовлят із внутрішньоутробною затримкою розвитку. До цієї групи також належать немовлята із супутніми захворюваннями, що часто пов'язані з недоношеністю, як-от сепсис, холестаза, бронхолегенева дисплазія, некротичний ентероколіт. Високий ризик розвитку МХК мають також немовлята, які тривалий час потребують повного парентерального харчування, народжені від матерів із захворюваннями, пов'язаними з вагітністю

(пreeклампсія, хоріоамніоніт, гестаційний діабет), а також діти, народжені від матерів з дефіцитом вітаміну D<sub>3</sub> [11,24].

Підтримувати рівні кальцію і фосфору в парентеральному харчуванні складно через обмежену розчинність і температурну лабільність. Тому депонування Ca та P у ранньому неонатальному періоді не може відповідати потребам, спричиненим внутрішньоутробною швидкістю росту кісток, у недоношених немовлят [25,26].

Негативний вплив на мінералізацію кісткової тканини має тривала штучна вентиляція легень. Цей аспект вивчили G. Torgó-Ferrero et al., здійснивши рандомізоване контрольоване дослідження з використанням гомілкової швидкості звуку (tibial-SOS) як маркера здоров'я кісток [27].

Разом з тим, як зазначають S. Kavurt et al., складно визначити, МХК є причиною або наслідком хвороб, що часто діагностують у передчасно народжених дітей, наприклад бронхолегеневої дисплазії. Дійсно, з одного боку, постійне застосування певних ліків і тривала нерухомість через механічну вентиляцію можуть бути першим кроком до зміни відкладення мінералів у кістках, а з іншого, – власне зміна мінералізації та структури кісток може впливати на податливість грудної стінки та ускладнювати відлучення пацієнтів від штучної вентиляції легень [28].

Wang J. et al. встановили, що такі чинники, як маса при народженні менше ніж 1000 г, гестаційний вік менше ніж 32 тижні, наявність септицемії, тривалість парентерального харчування, холестази і затримка внутрішньоутробного розвитку можуть підвищити ризик розвитку метаболічних захворювань кісток у недоношених дітей [26].

Проблема доставки Ca, P і мікроелементів для відбудови кісткової системи у передчасно народжених дітей залишається вкрай актуальною. Однак грудне вигодовування не може відповідати потребам зростання недоношених дітей за темпами внутрішньоутробного розвитку. Жіноче молоко для недоношених дітей містить недостатню кількість кальцію, фосфору та вітаміну D<sub>3</sub>. Концентрація вітаміну D<sub>3</sub> у жіночому молоці становить 25–50 МО/л, що вкрай недостатньо для підтримки рівня 25-гідроксिवітаміну D<sub>3</sub> (25(OH)D) у сироватці крові на рівні понад 20 нг/мл у недоношених немовлят. Цей дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> призводить до гіпокальціємії, вторинного гіперпаратиреозу, що спричиняє фосфатурію [29,30].

Повідомляли, що 55 % немовлят із надзвичайно низькою масою тіла при народженні і 23 % немовлят із дуже низькою масою тіла мають прояви МХК. Захворюваність на МХК у недоношених дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, становить 40 %, а в недоношених немовлят, які перебувають на штучному вигодовуванні, – 16 %, оскільки суміші штучно можуть бути насичені необхідними мінералами, що коригують їхній склад до оптимального, для зростання недоношених дітей [29].

За даними M. Dursun et al., а також A. Montaner Ramón, частота МХК становила 24 % у недоношених з масою тіла <1000 г, 7,6 % – у недоношених із масою тіла 1000–1500 г і 16,5 % у всій когорті. Проте в останні роки захворюваність зменшилася до 10–20 % у новонароджених із низькою масою тіла завдяки ранній підтримці парентерального харчування, а також завдяки регулярному використанню збагачувачів грудного молока та сумішей [31,32].

**Біохімічні зміни при метаболічній хворобі кісток.** Метаболічні зміни при МХК визначають під час лабораторних досліджень, що передбачають вимірювання рівнів Ca, P, ПТГ та лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові, а також визначення вмісту Ca і P у сечі [33]. Оцінювання тільки рівня Ca в сироватці крові не є надійним інструментом скринінгу, оскільки новонароджені можуть підтримувати нормальні значення кальцію, незважаючи на істотні втрати кальцію в кістках. Крім того, на рівень Ca в сироватці крові також можуть впливати інші розлади, як-от гіпофосфатемія [33].

Гіпофосфатемія (зниження рівня P до значень нижче ніж 4,5 мг/дл) є однією з головних біохімічних змін, що характерні для МХК [10,11]. Для діагностики МХК гіпофосфатемія є ознакою порушення метаболізму Ca/P з чутливістю 100 % і специфічністю 94 %, а рівень ЛФ >900 МО/л у діагностиці МХК недоношених дітей має 100 % чутливість і 70 % специфічність [10,11].

Результати досліджень показали: рівень ЛФ >500 МО/л і рівень P ≥4,5 мг/дл слід класифікувати як легкий перебіг МХК, а рівень ЛФ >500 МО/л і рівень P <4,5 мг/дл треба визначати як тяжку форму МХК [31].

Зміни кісткового метаболізму під час гіпофосфатемії супроводжуються зниженням вивільнення ПТГ, що впливає на збільшення реабсорбції фосфатів у ниркових канальцях. Водночас зниження рівня фосфатів безпосередньо стимулює синтез вітаміну D<sub>3</sub> у ниркових канальцях і сприяє всмоктуванню Ca в кишечнику. Отже, дефіцит фосфатів, порушуючи баланс кальцію, призводить до гіперкальціємії, гіперкальціурії та нефрокальцинозу [34].

Досі не виявлено єдиний біохімічний маркер, що дав би підстави діагностувати МХК. Однак у сучасних дослідженнях показано, що підвищення ПТГ у плазмі є і чутливішим, і специфічнішим показником для діагностики МХК у недоношених дітей, ніж ЛФ [10].

Розвиток МХК досягає піку на 4–8 тижні життя, і тому недоношених дітей слід обстежувати на 4–6 тижні постнатального періоду. Використання параметрів комплексного скринінгу вмісту Ca, P, ЛФ і ПТГ у сироватці крові, а також визначення канальцевої реабсорбції фосфатів дасть змогу характеризувати зміни кісткового метаболізму у передчасно народжених дітей. Доцільно поєднувати біохімічні дослідження з оцінюванням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою радіологічного зображення [10,23].

**Оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини у дітей.** Оскільки тяжкі клінічні прояви МХК зазвичай виявляють пізно, діагностику доклінічної фази захворювання можна здійснити шляхом оцінювання МЩКТ [35]. МЩКТ визначають, використовуючи кілька методів візуалізації, але жоден із них досі не дає змоги одержати вірогідні дані щодо здоров'я кісток у дітей і навіть у дорослих [36].

Вимірювання кісткової маси залишається предметом наукових дискусій, адже дослідники часто оцінювали її за допомогою різних методів. Проте протягом багатьох років двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА) вважають золотим стандартом для вимірювання кісткової маси, метод використовують і під час клінічних обстежень, і в дослідних роботах [37].

Незважаючи на переваги технології, виробники ДРА мають обмежені контрольні значення, доступні для педіатричного використання, а для немовлят контрольні рівні не визначені. У дослідній галузі немає консенсусу щодо відповідних нормативних значень мінерального вмісту кісткової тканини немовлят через різницю у віці передчасно народжених немовлят [38].

Згідно з рекомендацією Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (ISCD) 2019 року, для скринінгу та динамічного моніторингу стану МЩКТ у недоношених дітей найбільш безпечним і універсальним методом є кількісні ультразвукові дослідження. Ультразвукові денситометри використовують еталонні педіатричні бази даних швидкості ультразвуку для стандартизованих ділянок кісткової тканини у недоношених дітей різних гестаційних термінів народження. Це дає змогу надійно визначити параметри дефіциту кісткової тканини у недоношених новонароджених [24,39].

Кількісне ультразвукове дослідження дає інформацію про мікроархітектуру кістки, крім даних щодо МЩКТ, вимірюючи час, за який ультразвуковий сигнал проходить через кісткову тканину. Це час поширення між двома передавачами та двома приймачами ультразвуку, що є елементами зонда ультразвукового денситометра. Цей показник використовують на підставі запатентованого алгоритму для визначення проходження швидкості ультразвуку (SOS) через кістку та вимірюють у метрах за секунду (м/с) [36].

Вимірювання SOS оцінюють у середньоквадратичному відхиленні від норми (Z-балах) для віку, зросту у дорослих до стадії статевого дозрівання відповідно до бази даних ультразвукового пристрою. Так само, як і в інтерпретації ДРА у дітей, вимірювання менше ніж -2 SD визначає порушення здоров'я кісток; його оцінюють як «низький мінеральний статус кісток» щодо цієї антропометричної змінної [36,40].

Втім, використання методу кількісного ультразвукового дослідження має певні обмеження. Окремі дослідники припускають, що розмір кістки та місце вимірювання також можуть впливати на точність визначення МЩКТ, особливо у дітей, які ростуть. Це один чинник, який викликає сумніви щодо надійності, – єдине місце вимірювання МЩКТ, яке може не характеризувати стан інших частин скелета [36]. Крім того, референтні значення нормальної МЩКТ є рідкісними в педіатричній популяції, особливо у новонароджених, і можуть відрізнятися залежно від етнічної групи. Тому дуже важливо є сертифікація пристроїв [41].

Враховуючи всі обмеження, наведені в науковій літературі, стає зрозуміло, що цей метод кількісної ультразвукової денситометрії має потенціал як інструмент початкового скринінгу для ідентифікації новонароджених із МХК, а також для оцінювання наступного розвитку здоров'я кісток, у тому числі для моніторингу відповіді на лікування [40].

Отже, кількісне ультразвукове дослідження може бути корисним для оцінювання здоров'я кісток у немовлят, оскільки це проста та безпечна у використанні методика без випромінювання з високою відтворюваністю. Крім того, її можна використовувати разом із ДРА [40].

**Профілактика мінеральної хвороби кісток у дітей.** Профілактика МХК у недоношених дітей відіграє важливу роль,

ніж лікування, спрямована на забезпечення адекватного постачання Са та Р для сприяння нормальному розвитку кісток [42]. Важливо контролювати доцільність тривалого призначення петльових діуретиків, метилксантинів і глюкокортикоїдів у недоношених новонароджених. Необхідно враховувати, що недоношені немовлята мають інші потреби в мінералах, ніж доношені новонароджені, для цього доцільно оптимізувати дієту, приділяючи особливу увагу споживанню мінералів (Са, Р) і вітаміну D<sub>3</sub> [16,33,42].

Відомості проаналізованих наукових джерел свідчать, що концентрація 25(OH)D у новонароджених становить близько 80 % від концентрації у матері, тому немовлята, які народжені матерями з дефіцитом вітаміну D<sub>3</sub>, ймовірно, також мають дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> [43].

Рівні 25(OH)D у новонароджених швидко знижуються, оскільки період його напіврозпаду становить близько 21 дня, якщо не розпочати приймання вітаміну D<sub>3</sub> одразу після початку ентерального годування. Вітамін D<sub>3</sub> має бути допований у вагітних, особливо в країнах, де поширений його дефіцит [43].

Сучасні дослідження підтверджують доцільність щоденної дози 800 МО вітаміну D<sub>3</sub> для немовлят віком до 32 тижнів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, що сприяє підвищенню рівня 25(OH)D через 4 тижні, збільшенню щільності кісткової тканини та покращенню лінійного зростання [43,44].

Відомо, що під час ентерального харчування всмоктування фосфору з шлунково-кишкового тракту може досягати понад 90 %. Тому в перші тижні життя недоношених дітей ентеральне харчування забезпечує ефективне засвоєння Са і Р [21,44].

Встановлено, що немовлята, яких годували тільки грудним молоком, мали нижчий рівень фосфору в сироватці, ніж ті, яких годували спеціальними сумішами або приймали мінеральні добавки [45]. Ентеральне годування в об'ємі 180–200 мл за добу незбагаченого грудного молока, ймовірно, забезпечують лише 1/3 рівня Са та Р під час росту немовляти, незважаючи на те, що дитина засвоює 60 % кальцію та 80 % фосфору з грудного молока. Тому збагачення грудного молока залишається важливим для забезпечення адекватного споживання мінеральних речовин [45,46].

Автори найновіших досліджень зауважують, що додавання фосфатів недоношеним новонародженим є стандартним методом лікування метаболічних захворювань кісток у недоношених дітей [45,46].

## Висновки

1. Мінеральна щільність кісткової тканини – основний визначальний фактор крихкості кісток у подальшому житті людини, що починає створюватися ще внутрішньоутробно, формується в дитинстві та змінюється у разі передчасного народження.

2. Хоча вітамін D<sub>3</sub> є найбільш вивченим біомаркером обміну кісткової тканини під час вагітності, сучасні дослідження акцентують на змінах метаболізму кісткової тканини через ендокринні та метаболічні шляхи у плодів.

3. Показано важливість скринінгу та профілактики метаболічних порушень кісток у недоношених дітей і доцільність наступних досліджень із цього питання для розроблення уніфікованих протоколів.

#### Відомості про авторів:

Боярська Л. М., канд. мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0002-2297-7635

Овчаренко Л. С., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9711-1329

Редько І. І., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-8165-7036

Герасімчук Т. С., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-5251-2444

Левчук-Воронцова Т. О., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0003-4926-1271

#### Information about the authors:

Boiarska L. M., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. Ovcharenko L. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. Redko I. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. Herasimchuk T. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Levchuk-Vorontsova T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

#### References

- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJ, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5
- Ramchand SK, Leder BZ. Sequential Therapy for the Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(2):303-11. doi: 10.1210/clinem/dgad496
- Foessel I, Dimai HP, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(9):520-33. doi: 10.1038/s41574-023-00866-9
- Cuadrado-Soto E, López-Sobaler AM, Jiménez-Ortega AI, Aparicio A, Bermejo LM, Hernández-Ruiz Á, et al. Usual Dietary Intake, Nutritional Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D of Spanish Children Aged One to <10 Years. Findings from the EsNuPI Study. *Nutrients*. 2020;12(6):1787. doi: 10.3390/nu12061787
- Masztalerz-Kozubek D, Zielinska-Pukos MA, Hamulka J. Maternal Diet, Nutritional Status, and Birth-Related Factors Influencing Offspring's Bone Mineral Density: A Narrative Review of Observational, Cohort, and Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021;13(7):2302. doi: 10.3390/nu13072302
- de Lamas C, de Castro MJ, Gil-Campos M, Gil Á, Couce ML, Leis R. Effects of Dairy Product Consumption on Height and Bone Mineral Content in Children: A Systematic Review of Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl\_2):S88-S96. doi: 10.1093/advances/nmy096
- Shaker JL, Deftos L. Calcium and Phosphate Homeostasis. 2023 May 17. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905252.
- Carpenter TO. Primary Disorders of Phosphate Metabolism. 2022 Jun 8. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905395.
- Lieberman U, Bikle DD. Disorders in the Action of Vitamin D. 2023 Jul 6. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905373.
- Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity-National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. *Acta Paediatr*. 2021;110(6):1855-62. doi: 10.1111/apa.15654
- Perrone S, Caporilli C, Grassi F, Ferrocino M, Biagi E, Dell'Orto V, et al. Prenatal and Neonatal Bone Health: Updated Review on Early Identification of Newborns at High Risk for Osteopenia. *Nutrients*. 2023;15(16):3515. doi: 10.3390/nu15163515
- Wang K, Ren Y, Lin S, Jing Y, Ma C, Wang J, et al. Osteocytes but not osteoblasts directly build mineralized bone structures. *Int J Biol Sci*. 2021;17(10):2430-48. doi: 10.7150/ijbs.61012
- Breeland G, Sinkler MA, Menezes RG. Embryology, Bone Ossification. 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30969540.
- Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. doi: 10.3390/cells9092073
- Dimas A, Politi A, Bargiota A, Panoskaltis T, Vlahos NF, Valsamakis G. The Gestational Effects of Maternal Bone Marker Molecules on Fetal Growth, Metabolism and Long-Term Metabolic Health: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8328. doi: 10.3390/ijms23158328
- Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr*. 2019;7:143. doi: 10.3389/fped.2019.00143
- Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):623-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.007
- Šromová V, Sobola D, Kaspar P. A Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells*. 2023;12(21):2576. doi: 10.3390/cells12212576
- Arshad R, Sameen A, Murtaza MA, Sharif HR, lahtisham-UI-Haq, Dawood S, et al. Impact of vitamin D on maternal and fetal health: A review. *Food Sci Nutr*. 2022;10(10):3230-40. doi: 10.1002/fsn3.2948
- Simner CL, Ashley B, Cooper C, Harvey NC, Lewis RM, Cleal JK. Investigating a suitable model for the study of vitamin D mediated regulation of human placental gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;199:105576. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105576
- Zhang Q, Zhang C, Wang Y, Zhao J, Li H, Shen Q, et al. Relationship of maternal obesity and vitamin D concentrations with fetal growth in early pregnancy. *Eur J Nutr*. 2022;61(2):915-24. doi: 10.1007/s00394-021-02695-w
- Judistiani RT, Madjid TH, Irianti S, Natalia YA, Indrati AR, Ghozali M, et al. Association of first trimester maternal vitamin D, ferritin and hemoglobin level with third trimester fetal biometry: result from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):112. doi: 10.1186/s12884-019-2263-1
- Rayannavar A, Calabria AC. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(1):101086. doi: 10.1016/j.siny.2020.101086
- Tsymbal AY, Kotlova YV. [Assessment of risk factors for osteopenia development in premature babies]. *Modern medical technology*. 2023;(4):27-36. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.4(59).2023.4
- Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of the secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Parenteral nutrition newborn children"]. Order dated 2022 Apr 18, No. 650. [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 12]. Ukrainian. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/2022\\_650\\_ykpmnd\\_pex\\_novonar.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/2022_650_ykpmnd_pex_novonar.pdf)
- Wang J, Zhao Q, Chen B, Sun J, Huang J, Meng J, et al. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269180. doi: 10.1371/journal.pone.0269180
- Torró-Ferrero G, Fernández-Rego FJ, Agüera-Arenas JJ, Gomez-Conesa A. Effect of physiotherapy on the promotion of bone mineralization in preterm infants: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022;12(1):11680. doi: 10.1038/s41598-022-15810-6
- Kavurt S, Demirel N, Yücel H, Unal S, Yıldız YT, Bas AY. Evaluation of radiologic evidence of metabolic bone disease in very low birth weight infants at fourth week of life. *J Perinatol*. 2021;41(11):2668-73. doi: 10.1038/s41372-021-01065-y

29. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(4):332-9. doi: [10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091](https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091)
30. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med.* 2019;14(1):85-102. doi: [10.1007/s11739-018-1874-2](https://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2)
31. Dursun M, Ozcabi B, Sariaydin M. Factors Affecting Metabolic Bone Disease of Prematurity: Is Hypothyroxinemia Included? *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022;56(1):84-90. doi: [10.14744/SEMB.2021.99076](https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.99076)
32. Montaner Ramón A. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(1):101068. doi: [10.1016/j.siny.2019.101068](https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101068)
33. Xu X, Ma H, Cheng S, Xue J. Effect of early preventive supplementation with calcium and phosphorus on metabolic bone disease in premature infants. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):171. doi: [10.1186/s12887-024-04654-w](https://doi.org/10.1186/s12887-024-04654-w)
34. El Demellawy D, Davila J, Shaw A, Nasr Y. Brief Review on Metabolic Bone Disease. *Acad Forensic Pathol.* 2018;8(3):611-40. doi: [10.1177/1925362118797737](https://doi.org/10.1177/1925362118797737)
35. Kralick AE, Zemel BS. Evolutionary Perspectives on the Developing Skeleton and Implications for Lifelong Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:99. doi: [10.3389/fendo.2020.00099](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00099)
36. Shalof H, Dimitri P, Shuweihi F, Offiah AC. "Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis". *Bone.* 2021;150:116013. doi: [10.1016/j.bone.2021.116013](https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116013)
37. Ramot R, Kachhawa G, Kulshreshtha V, Varshney S, Sankar MJ, Devasenathipathy K, Sreenivas V, Khadgawat R. Bone Mass in Newborns Assessed by DXA – A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(2):198-205. doi: [10.4103/ijem.IJEM\\_681\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_681_18)
38. Jiang H, Guo J, Li J, Li C, Du W, Canavese F, et al. Artificial Neural Network Modeling to Predict Neonatal Metabolic Bone Disease in the Prenatal and Postnatal Periods. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251849. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.51849](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51849)
39. Official positions 2019 – Pediatric. Skeletal Health Assessment in Children from Infancy to Adolescence [Internet]. ISCD. 2019 [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Pediatric-1.pdf>
40. Cerar S, Paro-Panjan D, Soltirovska-Šalamon A. The role of quantitative ultrasound in diagnosing severe bone metabolic diseases in newborns. *Front Pediatr.* 2023;11:1109553. doi: [10.3389/fped.2023.1109553](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1109553)
41. Loxton P, Narayan K, Munns CF, Craig ME. Bone Mineral Density and Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2021;44(8):1898-1905. doi: [10.2337/dc20-3128](https://doi.org/10.2337/dc20-3128)
42. Miyamoto T, Miyakoshi K, Sato Y, Kasuga Y, Ikenoue S, Miyamoto K, et al. Changes in bone metabolic profile associated with pregnancy or lactation. *Sci Rep.* 2019;9(1):6787. doi: [10.1038/s41598-019-43049-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-43049-1)
43. Pettifor JM, Thandrayen K. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Indian Pediatr.* 2022;59(11):833-4.
44. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185950. doi: [10.1371/journal.pone.0185950](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185950)
45. Angelika D, Ugrasena ID, Etika R, Rahardjo P, Bos AF, Sauer PJ. The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation: A prospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(18):e25758. doi: [10.1097/MD.00000000000025758](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025758)
46. Grover M, Ashraf AP, Bowden SA, Calabria A, Diaz-Thomas A, Krishnan S, et al. Invited Mini Review Metabolic Bone Disease of Prematurity: Overview and Practice Recommendations. *Horm Res Paediatr.* 2024 Jan 11. doi: [10.1159/000536228](https://doi.org/10.1159/000536228)

# Ізольована «on-pump» пластика трикуспідального клапана через правосторонню передньобоківу торакотомію за модифікованою стегново-монокавальною канюляцією в пацієнтів із повторним втручанням на серці – безпечна й ефективна оперативна альтернатива

В. В. Осауленко<sup>1</sup> ID<sup>1,2,A,E,F</sup>, В. О. Губка<sup>1</sup> ID<sup>1,2,E,F</sup>, К. О. Чмуть<sup>1</sup> ID<sup>1,2,A,C,E</sup>, Р. І. Будагов<sup>1</sup> ID<sup>\*1,2,B,C,D</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

одноцентрове дослідження, вторинна трикуспідальна недостатність, реоперація, передньобоківу торакотомія, ізольована анулопластика, перетискання аорти, стратегія серця, що працює, кардіоплегія, унікавальна канюляція, контрольна ехокардіографія.

## Keywords:

single-center study, tricuspid insufficiency, reoperation, anterolateral thoracotomy, isolated annuloplasty, aortic clamping, working heart strategy, cardioplegia, cannulation, control echocardiography.

Надійшла до редакції / Received: 09.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.06.2024

Схвалено до друку / Accepted: 24.06.2024

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**\*E-mail:** budaghov.rasim@gmail.com

Дисфункцію трикуспідального клапана завжди вважали менш клінічно важливою, ніж патологію клапанів лівих відділів серця. Порушення роботи тристулкового клапана може призвести до серцевої дисфункції, спричинити тяжкі та незворотні ускладнення у пацієнтів, які вчасно не отримали лікування. Повторні операції з приводу недостатності трикуспідального клапана – хірургічні процедури, що асоційовані з особливо високим пери- та постопераційним ризиком. Оптимальні терміни та стратегії хірургічного втручання при ізольованій недостатності тристулкового клапана залишаються суперечливими.

**Мета роботи** – поліпшення безпосередніх і віддалених результатів лікування пацієнтів кардіохірургічного профілю шляхом оцінювання ефективності та безпечності операції з ізольованою пластикою трикуспідального клапана на серці, що працює, через правосторонню передньобоківу торакотомію під час повторного втручання.

**Матеріали і методи.** Здійснено одноцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження клінічних даних 12 пацієнтів, які перенесли монооперацію на трикуспідальному клапані у період з січня 2022 року до березня 2024 року. Вивчили результати оперативного втручання в пацієнтів з ізольованою анулярною пластикою тристулкового клапана на серці, що працює, через правосторонню передньобоківу торакотомію. Планове оперативне втручання виконано у 100 % (n = 12) пацієнтів. Середній вік пацієнтів становив 68,8 ± 2,2 року. До дослідження залучено 9 (75 %) жінок та 3 (25 %) чоловіки. Зібрано демографічні дані, результати ехокардіографії, хірургічного втручання та госпіталізації, а також за даними медичних карт пацієнтів розраховано EuroSCORE.

**Результати.** Ступінь післяопераційної регургітації тристулкового клапана в результатах контрольної ехокардіографії значно знизився порівняно зі ступенем недостатності перед операцією. Рівень госпітальної летальності в перші 30 днів після операції у групі дослідження становив 8,33 % (n = 1) випадків. Середня тривалість паралельного штучного кровообігу становила 63,3 ± 8,6 хв, оперативного втручання – 271,67 ± 22,20 хв, середня тривалість післяопераційної інотропної підтримки – 0,8 ± 0,2 доби; переливання компонентів крові було необхідне одному пацієнтові (8,33 %). Перебування у відділенні інтенсивної терапії після операції становило 1,0 ± 0,9 доби, загальна тривалість госпіталізації – 4,30 ± 1,72 доби. Показники ниркової недостатності, EuroSCORE, епізоди порушення серцевого ритму й інші післяопераційні ускладнення істотно нижчі, ніж у разі використання стандартних хірургічних технік, що описані в сучасній науковій літературі.

**Висновки.** Ізольована пластика трикуспідального клапана на серці, що працює, через правосторонню передньобоківу торакотомію – безпечна й ефективна оперативна альтернатива в пацієнтів із повторним втручанням. Правостороння передньобоківу торакотомія під час повторного втручання на серці дає змогу зберегти цілісність кісткового каркасу груднини, уникнути технічно складної кардіоплегії та перетискання аорти, запобігти пошкодженню магістральних судин і коронарних артерій при мобілізації тих чи інших відділів серця, серцевій недостатності. Пластика трикуспідального клапана на серці, що працює, дає змогу досягти хорошого клінічного результату в пацієнтів з ізольованою тристулковою недостатністю при ретельному відборі респондерів під запропоновану методику із задовільними термінами перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, стаціонарі, без ішемічних та/або реперфузійних пошкоджень серця та зі швидким поверненням до нормальної життєдіяльності. Показання до ізольованого оперативного втручання на трикуспідальному клапані мають ґрунтуватися на достовірних ехокардіографічних параметрах роботи правих відділів серця.

**Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 235-242**

## Isolated “on-pump” tricuspid valve repair through right-sided anterolateral thoracotomy by modified femoral-monocaval cannulation in patients with repeated heart intervention – a safe and effective surgical alternative

V. V. Osaulenko, V. O. Hubka, K. O. Chmul, R. I. Budahov

Tricuspid valve dysfunction has always been considered less clinically important than left heart valve disease. Disruption of the tricuspid valve can lead to cardiac dysfunction, causing severe and irreversible complications in patients if not treated in time. Reoperations for tricuspid valve insufficiency are surgical procedures associated with particularly high peri- and postoperative risk. The optimal timing and strategies for surgical intervention in isolated tricuspid valve insufficiency remain controversial.

**Aim.** Improving the immediate and long-term outcomes of patients with a cardiac surgical profile by evaluating the efficacy and safety of isolated tricuspid valve repair on the working heart by right anterolateral thoracotomy with reintervention.

**Materials and methods.** A single-center retrospective observational study of the clinical data of 12 patients who underwent tricuspid valve monosurgery between January 2022 and March 2024 was conducted. We evaluated the results of surgery in patients with isolated tricuspid valve annuloplasty on a working heart through a right anterolateral thoracotomy. Planned surgery was performed in 100 % (n = 12) of patients. The average age of the patients was  $68.8 \pm 2.2$  years. Patients were divided by sex as follows: women – 75 % (n = 9), men – 25 % (n = 3). We collected demographic data of the patients, results of echocardiography, surgical intervention, hospitalization, and EuroSCORE was calculated based on patient medical records.

**Results.** The degree of postoperative regurgitation of the tricuspid valve according to the results of control echocardiography significantly decreased compared to the degree of insufficiency before surgery. The level of in-hospital mortality in the first 30 days after surgery in the studied group was 8.33 % (n = 1) of cases. The average duration of parallel artificial circulation was  $63.3 \pm 8.6$  min, surgical intervention lasted  $271.67 \pm 22.20$  min, the average duration of postoperative inotropic support was  $0.8 \pm 0.2$  days, transfusion of blood components was required in 8.33 % (n = 1) of cases, stay in the intensive care unit after surgery was  $1.0 \pm 0.9$  days, the total duration of hospitalization was  $4.30 \pm 1.72$  days. Indicators of renal failure, EuroSCORE, episodes of cardiac arrhythmias, and other postoperative complications were significantly lower than with standard surgical techniques described in the current scientific literature.

**Conclusions.** Isolated tricuspid valve repair on the working heart through right anterolateral thoracotomy is a safe and effective surgical alternative in patients with reoperation. The use of right-sided anterolateral thoracotomy during repeated cardiac surgery allows preserving the integrity of the bone frame, avoiding technically difficult cardioplegia and aortic clamping, preventing damage to the main vessels and coronary arteries when mobilizing certain parts of the heart, and heart failure. Carrying out tricuspid valve plastic surgery on a working heart allows to achieve a good clinical result in patients with isolated tricuspid insufficiency at careful selection of the responders for the proposed technique with satisfactory terms of stay in the intensive care unit and in the hospital, the absence of ischemic and/or reperfusion damage to the heart, and a quick return to normal life activities. Indications for isolated surgery on the tricuspid valve should be based on reliable echocardiographic parameters of the right heart function.

**Modern medical technology. 2024;16(3):235-242**

Відомо, що реоперативна хірургія на клапанах складніша, пов'язана з підвищеною захворюваністю та летальністю [1]. Дисфункцію трикуспідального клапана (ТК) завжди вважали менш клінічно важливою, ніж патологію мітрального або аортального клапанів. Тому ізольовану операцію на ньому виконують доволі рідко [2]. Порушення роботи тристулкового клапана може призвести до серцевої дисфункції, спричинити тяжкі та незворотні ускладнення у пацієнтів, які вчасно не отримали лікування [3].

Етіологію дисфункції ТК визначають передусім як первинну недостатність та/або стеноз і вторинну ізольовану регургітацію тристулкового клапана після попередніх операцій на серці, насамперед через розлади його лівих відділів [4,5]. Під час направлення для хірургічного втручання багато з цих пацієнтів уже перебувають у поганому клінічному стані та мають прогресивний функціональний клас Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association, NYHA) [6]. Повторні операції з приводу недостатності ТК – хірургічні процедури,

асоційовані з особливо високим пери- та постопераційним ризиком (майже 37 % госпітальної летальності) [7].

Повна повздовжня серединна стернотомія – стандартний доступ для повторних втручань на серці [8]. Традиційна ізольована операція на трикуспідальному клапані із серединною стернотомією та стратегією зупиненого серця може спричинити складні післяопераційні ускладнення, як-от ішемію міокарда та значну кровотечу [9]. Останніми роками стала більш поширеною операція з ізольованого втручання на ТК з доступом через правосторонню передньобокову торакотомію на серці, що працює, без перетискання аорти [10]. Для хірургії трикуспідального клапана це дає змогу уникнути ризику пошкодження правих відділів серця під час виконання доступу з огляду на можливе тісне прилягання правого шлуночка до грудини, зберегти цілісність розширеного правого шлуночка, зменшує площу потенційних місць кровотечі [8].

Хірургічне втручання в пацієнтів із функціональним порушенням ТК виконують шляхом трикуспідальної анулоплас-

тики [11]. Ізольоване хірургічне втручання на тристулковому клапані зазвичай виконують, використовуючи апарат штучного кровообігу (зупинене серце), або без перетискання аорти (на серці, що працює) [12].

Крім такого прогресу оперативних технік, хірургія клапанних захворювань на серці, що працює, викликає науковий інтерес для багатьох спеціалістів, оскільки вони очікують кращого захисту серця від ішемії та/або реперфузійного ушкодження. Втім, стратегія серця, що працює, технічно складніша та асоційована з більшою частотою тромбоемболічних подій [13,14]. Потенційні переваги «on-pump» хірургії перед операціями із зупиненим серцем все ще є суперечливими для більшості хірургів.

### Мета роботи

Поліпшення безпосередніх і віддалених результатів лікування пацієнтів кардіохірургічного профілю шляхом оцінювання ефективності та безпечності операції з ізольованої пластики трикуспідального клапана на серці, що працює, через правосторонню передньобокову торакотомію під час повторного втручання.

### Матеріали і методи дослідження

Здійснили одноцентрове дослідження, протягом якого вивчали клінічний досвід щодо ефективності та безпечності операції з ізольованої пластики ТК на серці, що працює, через правосторонню передньобокову торакотомію.

З січня 2022 року до березня 2024 року у відділенні кардіохірургії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР виконали 42 оперативні втручання на тристулковому клапані. Здійснили одноцентровий ретроспективний обсерваційний аналіз даних 12 пацієнтів, які перенесли ізольовану операцію на ТК. Дозвіл на публікацію матеріалів надано Етичним комітетом лікарні.

З документації, електронних медичних карт пацієнтів зібрали й проаналізували такі дані: результати ехокардіографічного дослідження до та після операції, результати хірургічного втручання, загальну тривалість госпіталізації, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, ранню госпітальну летальність протягом 30 днів після операції, дані щодо післяопераційних ускладнень. Крім того, за даними медичних карт пацієнтів розраховано EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation).

Правосторонню передньобокову торакотомію пацієнтам виконали тільки в разі повторного оперативного втручання на серці. Відновлення спроможності тристулкового клапана шляхом пластики із введенням опорного кільця визначили як оптимальну хірургічну процедуру, її виконали у 100 % (n = 12) випадків.

Контроль даних: надалі спостереження здійснювали шляхом телефонного зв'язку з пацієнтами, членами їхніх родин або лікарями загальної практики за місцем проживання.

Передопераційні характеристики пацієнтів наведено в таблиці 1. Середній вік хворих становив  $68,8 \pm 2,2$  року. Розподіл пацієнтів залежно від статі: 25 % (n = 3) – чоловіки; 75 %

Таблиця 1. Вихідні передопераційні дані пацієнтів, n = 12

Показник, одиниці вимірювання	Результат
Вік, роки	68,8 ± 2,2
Чоловіча стать, % (n)	25 (3)
Жіноча стать, % (n)	75 (9)
<b>Клас NYHA</b>	
III, % (n)	83,33 (10)
IV, % (n)	16,67 (2)
<b>Серцевий ритм</b>	
Синусовий, % (n)	33,33 (4)
Фібриляція передсердь, % (n)	25 (3)
Тріпотіння передсердь, % (n)	8,33 (1)
Штучний водій ритму серця, % (n)	33,33 (4)
Планова госпіталізація, % (n)	100 (12)
Попереднє втручання на серці, % (n)	100 (12)
Аорто-коронарне шунтування, % (n)	8,33 (1)
Пластика / протезування мітрального клапана, % (n)	25 (3)
Операція на аортальному клапані, % (n)	8,33 (1)
Хірургія мітрального та аортального клапанів, % (n)	16,67 (2)
Імплантація штучного водія серцевого ритму, % (n)	16,67 (2)
Аортокоронарне шунтування + протезування аортального клапана, % (n)	16,67 (2)
Хірургія ТК, % (n)	8,33 (1)
Хронічне обструктивне захворювання легень, % (n)	75 (9)
Цукровий діабет, % (n)	16,67 (2)
Ниркова недостатність*, % (n)	8,33 (1)
Легенева гіпертензія**, % (n)	100 (12)
Периферичні набряки, % (n)	66,67 (8)
Артеріальна гіпертензія, % (n)	83,33 (10)
Дисліпідемія, % (n)	50 (6)
Фракція викиду лівого шлуночка, % (n)	59,8
Ступінь недостатності ТК	3
Передньобокова торакотомія, % (n)	100 (12)
EuroScore	11,2
<b>Етіологія</b>	
Вторинна неревматична трикуспідальна недостатність, % (n)	100 (12)

\*: сироватковий креатинін >200 ммоль/л або на програмному гемодіалізі;  
 \*\*: систолічний тиск легеневої артерії >40 мм рт. ст.



**Рис. 1.** Підключення апарата штучного кровообігу з доступом до судинно-нервового пучка на стегні. **CFA:** common femoral artery – загальна стегнова артерія; **CFV:** common femoral vein – загальна стегнова вена.



**Рис. 2.** Імплантоване кільце тристулкового клапана через правосторонню антеролатеральну торакотомію з унікавальною канюляцією. **RA:** right atrium – праве передсердя; **SVC:** superior vena cava – верхня порожниста вена.

**Таблиця 2.** Передопераційні ехокардіографічні дані, Ме [Q1; Q3], n = 12

Показник, одиниці вимірювання	Результат
ФВЛШ за Simpson, %	59,8 [56,0; 66,0]
Тяжка трикуспідальна регургітація	9 (10,0)
Розмір фіброзного кільця ТК, мм	42,4 [40,0; 45,0]
Індекс об'єму правого передсердя, мл/м <sup>2</sup>	58,5 [50,0; 65,0]
TAPSE, мм	16,7 [12,0; 23,0]
Швидкість регургітації, м/с	3,7 [2,46; 4,45]
Градiєнт регургітації, мм рт. ст.	54,2 [24,0; 79,0]
ePASP, мм рт. ст.	65,7 [39,0; 84,0]
Діаметр нижньої порожнистої вени, мм	22,7 [19,0; 26,0]

**TAPSE:** систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця;  
**ePASP:** розрахунковий систолічний тиск легеневої артерії.

(n = 9) – жінки. Причина ізольованої регургітації тристулкового клапана в усіх пацієнтів – вторинна неревматична недостатність. Середній передопераційний логістичний EuroSCORE у групі становив 11,2 бала.

У таблиці 2 наведено передопераційні ехокардіографічні показники пацієнтів із групи дослідження.

Встановили, що медіана фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) становила 59,8 % [56,0; 66,0], і 11 (91,67 %) пацієнтів мали тяжку трикуспідальну регургітацію. Головний критерій, за яким визначали необхідність оперативного втручання, – показник систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця. Якщо параметр TAPSE становив <16, рекомендовано консервативну кардіотропну терапію. Якщо не виявляли позитивної динаміки та покращення цього ехокардіографічного параметра, оперативне втручання протипоказане.

Статистично отримані дані опрацювали, застосувавши програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Показники, що не відповідали закону нормального розподілу, оцінювали за критерієм Колмогорова–Смирнова, наведені як медіана (Ме), нижній і верхній квартилі – 25 % (LQ) і 75 % (UQ). Якісні ознаки наведено як таблиці спряженості «2 × 2». Для порівняння якісних ознак – порядкових або номінальних – застосували критерій Фішера. Вірогідність відмінностей – на рівні p < 0,05.

**Хірургічна техніка, анестезія та штучний паралельний кровообіг.** Незважаючи на те, що методи малоінвазивної хірургії ТК вже описані, у нашому центрі вони дещо відрізняються. Після індукції анестезії та інтубації за допомогою ендотрахеальної трубки з подвійним просвітом анестезіолог усім пацієнтам регулярно проводив трансезофагеальну ехо-

кардіографію (ТЕЕ). Потім пацієнтів клали на спину з піднятим правим плечовим поясом на 30°. Після цього два рулони з силіконового гелю перехресно розміщали під правою лопаткою, щоб досягти кращої візуалізації міжреберних проміжків правої бічної стінки грудної клітки.

У нашій клініці паралельний штучний кровообіг здійснювали з використанням доступу до судинно-нервового пучка на стегні. Косий розріз зазвичай робили у правій пахвинній ділянці, щоб візуалізувати стегову артерію та вену для хірургічної канюляції. Використовуючи методику Селдингера, визначивши розміри та прохідність судин за результатами мультиспіральної комп'ютерної томографії-ангіографії, стегову артерію канюлювали за допомогою артеріальної канюлі від 16 Fr до 20 Fr (Edwards Lifesciences® або Medtronic®, США) залежно від діаметра стегової артерії та площі поверхні тіла, а стегову вену канюлювали за допомогою венозної канюлі від 24 Fr до 28 Fr (Medtronic®, США) (рис. 1).

ТЕЕ виконували для підтвердження задовільного розміщення кінчика стегової венозної канюлі, що мала розташовуватися тільки біля з'єднання правого передсердя (ПП) та нижньої порожнистої вени. Над п'ятим міжребер'ям здійснювали 10-сантиметрову передньо-бокову торакотомію справа. Після доступу в п'ятий міжреберний простір проводили односторонню вентиляцію з виключенням правої легені; ПП ідентифіковано шляхом натискання на стінку довгими щипцями.

Тканини перикарда і передсердя, як правило, щільно спаяні в результаті попередніх операцій. Тому перикард розтинали не з правого передсердя, а безпосередньо, після мінімальної дисекції спайок. Паралельно виділяли й канюлювали верхню порожнисту вену. Після початку паралельного штучного кровообігу з нормотермією (температура в носоглотці – 35–37 °С, швидкість потоку – 2,5 л/хв/м<sup>2</sup>) середній системний тиск підтримували на рівні 80–90 мм рт. ст.

Візуалізувавши порожнину ПП після атріотомії, підтримували баланс між артеріальним припливом і венозним дренажем, додатково використали коронарні аспіратори; у результаті тристулковий клапан доступний для маніпуляцій, а ізольовану пластику із введенням опорного кільця (попередньо оцінили розмір, використовуючи сайзери відповідного виробника) здійснили на серці, що працює, з достатнім полем зору (рис. 2).

Пацієнтів тримали у положенні Тренделенбурга для запобігання повітряній емболії.

## Результати

Результати оперативних втручань з анулоплекції тристулкового клапана наведено в таблиці 3.

Середня тривалість оперативного втручання становила 271,67 ± 22,20 хвилини, тривалість паралельного штучного кровообігу – 63,30 ± 8,60 хвилини. Необхідність інотропної підтримки незначними дозами виникла у 50 % (n = 6) пацієнтів. У всіх пацієнтів операцію здійснили на фоні нормотермії. Інтраопераційно виконали нормоволемічну аутогемодилію, тому лише один (8,33 %) пацієнт потребував переливання крові, факторів згортання крові.

Таблиця 3. Періопераційні дані, n = 12

Показник, одиниці вимірювання	Результат
Розмір імплантованого опорного кільця, % (n)	Plancore 30 – 16,67 % (2)
	Rigid 28 – 66,67 % (8)
	Rigid 30 – 8,33 % (1)
	Planix 28 – 8,33 % (1)
Тривалість операції, хв	271,67 ± 22,2
Тривалість паралельного штучного кровообігу, хв	63,3 ± 8,6
Інотропна підтримка, % (n)	50 (6)
Температура, °С	36,4
Необхідність у переливанні еритроцитів, % (n)	8,33 (1)
Необхідність у переливанні свіжозамороженої плазми, % (n)	8,33 (1)

Таблиця 4. Післяопераційні ехокардіографічні показники, Ме [Q1; Q3], n = 12

Показник, одиниці вимірювання	Результат
ФВЛШ за Simpson	64,3 [58,0; 67,0]
Залишкова трикуспідальна регургітація	1
Швидкість регургітації, м/с	3,30 [2,33; 4,10]
Градiєнт регургітації, мм рт. ст.	45,2 [23,0; 66,0]
Індекс об'єму ПП, мл/м <sup>2</sup>	39,3 [28,0; 50,0]
ePASP, мм рт. ст.	49,4 [30,0; 71,0]
Діаметр нижньої порожнистої вени, мм	17,6 [14,0; 21,0]

Результати протоколів ехокардіоскопії пацієнтів після ізольованого оперативного втручання на тристулковому клапані наведено в таблиці 4.

За ехокардіографічними показниками виявили покращення функції роботи серця у післяопераційному періоді. Це корелювало з регресом клінічної симптоматики: зникненням задухи, відсутністю периферичних набряків, нормалізацією толерантності до фізичного навантаження. Медіана ФВЛШ становила 64,3 % [58,0; 67,0]. В окремих пацієнтів виявлено залишкову регургітацію на клапані (від мінімальної до 1 ступеня). Зниження медіани швидкості регургітації та градієнта регургітації, а також індексу об'єму ПП свідчили про розвантаження і власне ПП, і правого шлуночка. Зважаючи на недостовірність показника через обмеження екскурсії латерального фіброзного кільця внаслідок анулоплекції, параметри TAPSE у післяопераційному періоді не обраховували.

Післяопераційні ускладнення, що зафіксовані в пацієнтів із групи дослідження, наведено в таблиці 5.

Жоден пацієнт не потребував повторної стернотомії через післяопераційну кровотечу. Не зафіксовані випадки атріовентрикулярної блокади III ступеня, що потребувало б імплантації штучного водія серцевого ритму в післяопера-

**Таблиця 5.** Післяопераційні ускладнення, n = 12

Показник, одиниці вимірювання	Результат
Післяопераційні неврологічні події, % (n)	16,67 (2)
Ниркова недостатність, що вперше виникла та/або потребувала гемодіалізу, % (n)	8,33 (1)
Необхідність у балоні контрапульсації, % (n)	8,33 (1)
Пневмонія, % (n)	16,67 (2)
Рання 30-денна летальність, %(n)	8,33 (1)

**Таблиця 6.** Післяопераційні характеристики пацієнтів з ізольованою пластикою ТК, n = 12

Показник, одиниці вимірювання	Результат
Екстубування на операційному столі, % (n)	100 (12)
Час перебування у ВРІТ, доби	1,0 ± 0,9
Виділення з дренажів, мл	155 ± 35
Необхідність інотропної підтримки, доби	0,8 ± 0,2
Перебування у стаціонарі, доби	4,30 ± 1,72
Госпітальна смертність, % (n)	8,33 (1)
EuroSCORE	7,0

ційному періоді. Також не діагностовані гнійні ускладнення післяопераційної рани.

Протягом перших 30 днів після операції помер один (8,33 %) пацієнт від поліорганної недостатності, що зумовлена рефрактерною прогресивною недостатністю правого шлуночка.

Дані післяопераційного періоду ведення пацієнтів наведено в таблиці 6.

Тривалість перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) становила 1,0 ± 0,9 доби; загальна тривалість перебування у стаціонарі – 4,30 ± 1,72 доби. Показники госпітальної летальності становили 8,33 % (n = 1). EuroSCORE після операції в прооперованих пацієнтів став нижчим. Крім того, обраний тип оперативного доступу в післяопераційному періоді забезпечував косметичність і малотравматичність, а отже низьку інтенсивність болювого синдрому. У результаті контролю (телефонний зв'язок) стало відомо, що після виписки з лікарні пацієнти досягали повної медичної та соціальної реабілітації.

## Обговорення

Згідно з останніми звітами, все більше уваги приділяють розвитку практики хірургічного відновлення ТК для повторних випадків після попередньої кардіохірургічної операції. Ця практика є сприятливішою, ніж пряма заміна ТК, через кращі віддалені клінічні результати [15].

Вивчили результати 12 послідовних пацієнтів, яким здійснили ізольоване хірургічне втручання на ТК за стратегією серця, що працює. Оцінили ефективність і безпечність наведеної

методики. Наскільки нам відомо, це найбільше дослідження, виконане в Україні, під час якого вивчали ізольоване втручання ТК, включаючи контрольні ехокардіографічні аналізи.

Можливими факторами, пов'язаними зі стандартизованою кардіохірургічною операцією на ТК, що зумовлюють незадовільні післяопераційні результати, є ішемія міокарда, пов'язана з кардіоплегічною зупинкою серця, та значна кровотеча із середостіння / грудини [16]. Перевага стратегії, якої ми дотримувалися, полягає в тому, що ішемію міокарда можна мінімізувати шляхом виконання операції без перетискання аорти.

Порівняно з повною повздожньою серединною стернотомією, стратегія передньобокової торакотомії може мінімізувати кровотечу внаслідок відсутності рестернотомії, а також завдяки тому, що не розсікали середостіння та правий шлунок, особливо під час повторного втручання. Хірург може змінити процедуру негайно, коли виникає проблема з ритмом, і це може мінімізувати частоту післяопераційного встановлення постійного кардіостимулятора. Ці дані підтверджує факт, що під час дослідження не було випадків встановлення постійного кардіостимулятора пацієнту із пластикою ТК з попередньою історією клапанних і коронарних операцій. Тому можемо очікувати на кращий післяопераційний результат, поєднавши стратегії правосторонньої передньобокової торакотомії та серця, що працює. Це припущення підтверджено кількома дослідженнями, автори яких повідомляли про сприятливі результати ізольованої хірургії ТК з бічною торакотомією та/або стратегією серця, що працює.

Cheng A. et al. зазначили: і при первинній, і вторинній регургітації трикуспідального клапана слід втручатися на ранній стадії, щоб уникнути незворотної печінкової та/або ниркової недостатності, дилатації правих відділів серця та серцевої недостатності. Крім симптомів, при діаметрі трикуспідального кільця більше ніж 40 мм, фібриляції передсердь та ознаках правошлуночкової серцевої недостатності рекомендовано оцінити доцільність відновлення ТК [17].

У багатоцентровому дослідженні ізольованої хірургії ТК, що здійснили M. Russo et al., виявлено меншу частоту виникнення гострої ниркової недостатності та інсультів у разі застосуванні стратегії серця, що працює, порівняно зі стратегією зупиненого серця. У групі серця, що працює, 30-денна смертність становила 5 %; 6-річна виживаність і відсутність серцевої смерті – 78 ± 5 % і 84 ± 4 % відповідно; 6-річна комбінована кардіологічна кінцева точка (серцева смерть) і частота повторних операцій гірші в групі хірургічного втручання на зупиненому серці, ніж у групі хірургічного втручання на серці, що працює [13].

Lee H. et al. повідомили про ранні результати ізольованого хірургічного втручання ТК на серці, що працює. За їхніми даними, рання смертність становила 4 %, частота післяопераційної імплантації постійного кардіостимулятора – 4 %, а середньострокова виживаність – 89,1 % протягом 4 років [18].

Buzzatti N. et al. встановили, що в разі виконання правосторонньої торакотомії пацієнти можуть бути захищені від небажаних наслідків серединної рестернотомії як оперативного доступу при повторних операціях на серці, як-от

пошкоджень коронарних шунтувальних трансплантатів або камер серця та масивної кровотечі [19]. З іншого боку, при цій методиці немає необхідності в розсіченні виражених спайок і рубцевих тканин, щоб отримати доступ для канюляції. Це може бути перевагою для профілактики післяопераційної гострої дилатації дуже тонких правих відділів серця, що сприяє кращим результатам [20].

У дослідженні M. O. Napedan et al. показано: уникнення серединної рестернотомії може бути корисним для скорочення тривалості операційного втручання, зменшення об'єму виділень з дренажів операційної рани, потреби в інотропних засобах під час і після операції, зменшення випадків серцевої смертності [21].

Згідно з результатами нашого дослідження, ізольована пластика тристулкового клапана через правосторонню передньобоккову торакалтомію на серці, що працює, сприяє швидкому відновленню якості життя хворих із покращенням показників загального стану здоров'я.

## Висновки

1. Ізольована пластика трикуспідального клапана на серці, що працює, через правосторонню передньобоккову торакалтомію є безпечною та ефективною оперативною альтернативою в пацієнтів кардіохірургічного профілю з повторним втручанням.

2. Антеролатеральна торакалтомія під час повторного втручання на серці дає змогу зберегти кістковий каркас, уникнути технічно складної кардіоплегії та перетискання аорти, запобігти пошкодженню магістральних судин і коронарних артерій при мобілізації тих чи інших відділів серця, серцевій недостатності.

3. Пластика трикуспідального клапана на серці, що працює, дає змогу досягти хорошого клінічного результату в пацієнтів з ізольованою тристулковою недостатністю при ретельному відборі респондерів під запропоновану методику із задовільними термінами перебування у ВРІТ та стаціонарі, без ішемічних та/або реперфузійних пошкоджень серця та зі швидким поверненням до нормальної життєдіяльності.

4. Показання до ізольованого оперативного втручання на трикуспідальному клапані мають ґрунтуватися на достовірних ехокардіографічних показниках роботи правих відділів серця.

**Перспективи подальших досліджень.** Хоча є значні відмінності між двома видами хірургічних технік, остаточно не вирішеним залишається питання щодо переваг кожного методу в певному конкретному випадку. Тому потрібні наступні дослідження на більшій вибірці пацієнтів, а також метааналізи, щоб достовірно рекомендувати хірургам оптимальний і науково обґрунтований метод хірургічного лікування.

## Подяки

Автори висловлюють подяку за злагожену роботу, професіоналізм, оперативні комунікації та зацікавленість у взаємодіях співробітникам відділення кардіохірургії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР – Р. М. Тарану, Д. О. Лаштабезі, С. Ю. Наконечному.

## Відомості про авторів:

Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; зав. відділення кардіохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-0373-1046

Губка В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-хірург судинний для надання цілодобової екстреної медичної допомоги відділення судинної та ендovasкулярної хірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8476-6040

Чмуть К. О., PhD, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-хірург серцево-судинний для надання цілодобової екстреної медичної допомоги відділення кардіохірургії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3387-6394

Будагов Р. І., старший лаборант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-інтерн з хірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1035-3227

## Information about the authors:

Osaulenko V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hubka V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chmulyk K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Budagov R. I., Senior Laboratory Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Greco R, Muretti M, Djordjevic J, Jin XY, Hill E, Renna M, et al. Surgical Complexity and Outcome of Patients Undergoing Redo Aortic Valve Surgery. *Open Heart*. 2020;7(1):e001209. doi: [10.1136/openhrt-2019-001209](https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001209)
- Lu S, Song K, Yao W, Xia L, Dong L, Sun Y, et al. Simplified, minimally invasive, beating-heart technique for redo isolated tricuspid valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):146. doi: [10.1186/s13019-020-01192-1](https://doi.org/10.1186/s13019-020-01192-1)
- Vakilian F, Tavallaie A, Alimi H, Poorzand H, Salehi M. Right Atrial Strain in the Assessment of Right Heart Mechanics in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Cardiovasc Imaging*. 2021;29(2):135-43. doi: [10.4250/jcvi.2020.0092](https://doi.org/10.4250/jcvi.2020.0092)
- Tafti S, Alaeddini F, Shirzad M, Bagheri J, Omran AS, Mahalleh M, et al. Isolated tricuspid valve surgery; long-term outcomes based on Tehran Heart Center data bank report. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):19. doi: [10.1186/s13019-021-01394-1](https://doi.org/10.1186/s13019-021-01394-1)
- Dreyfus J, Flagiello M, Bazire B, Eggenspieler F, Viau F, Riant E, et al. Isolated tricuspid valve surgery: impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. *Eur Heart J*. 2020;41(45):4304-17. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa643](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa643)
- Nenna A, Singh S, Nappi P, Chello M, Nappi F. Transcatheter tricuspid valve interventions: current approaches and future perspectives. *Surg Technol Int*. 2019;34:321-9.
- Delgado V, Ajmone Marsan N, Bax JJ. The difficult decision of when and in whom to perform isolated tricuspid valve surgery. *Eur Heart J*. 2020;41(45):4318-20. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa740](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa740)
- Kandakure PR, Batra M, Garre S, Banovath SN, Shaikh F, Pani K. Direct Cannulation in Minimally Invasive Cardiac Surgery With Limited Resources. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(2):512-6. doi: [10.1016/j.athoracsur.2019.05.075](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.05.075)
- Abdelbar A, Kenawy A, Zacharias J. Minimally invasive tricuspid valve surgery. *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1982-92. doi: [10.21037/jtd-20-1331](https://doi.org/10.21037/jtd-20-1331)
- Hahn RT, Lawlor MK, Davidson CJ, Badhwar V, Sannino A, Spitzer E, et al. Tricuspid Valve Academic Research Consortium Definitions for Tricuspid Regurgitation and Trial Endpoints. *Eur Heart J*. 2023;44(43):4508-32. doi: [10.1093/eurheartj/ehad653](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad653)

11. Zubarevich A, Szczechowicz M, Brcic A, Osswald A, Tsagakis K, Wendt D, et al. Tricuspid valve repair in isolated tricuspid pathology: a 12-year single center experience. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):330. doi: [10.1186/s13019-020-01369-8](https://doi.org/10.1186/s13019-020-01369-8)
12. Bigdeli L, Azari A, Mashayekhi Z, Dadgarmoghaddam M, Baradaran Rahimi V. A comparative study on the results of beating and arrested heart isolated tricuspid valve surgery: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2022;5(4):e702. doi: [10.1002/hsr2.702](https://doi.org/10.1002/hsr2.702)
13. Russo M, Di Mauro M, Saitto G, Lio A, Berretta P, Taramasso M, et al. Beating Versus Arrested Heart Isolated Tricuspid Valve Surgery: Long-term Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2022;113(2):585-92. doi: [10.1016/j.athoracsur.2021.03.070](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.03.070)
14. Flagiello M, Grinberg D, Connock M, Armoiry X, Buzzi R, Thibault H, et al. Beating versus arrested heart isolated tricuspid valve surgery: An 11-year experience in the current era. *J Card Surg.* 2021;36(3):1020-7. doi: [10.1111/jocs.15390](https://doi.org/10.1111/jocs.15390)
15. Liang W, Yue H, Li T, Qin X, Qian Y, Wu Z. The better substitute for tricuspid valve replacement in patients with severe isolated tricuspid regurgitation. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(4):172-6. doi: [10.14744/AnatolJ-Cardiol.2019.47381](https://doi.org/10.14744/AnatolJ-Cardiol.2019.47381)
16. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer FM, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(2):210-51. doi: [10.1093/ejcts/ezz267](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz267)
17. Cheng A, Ramsey AM. Minimally invasive cardiac surgery: state-of-the-art right heart surgical technique for tricuspid valve, atrial septal defect and myxoma. *J Vis Surg* 2019;5:63. doi: [10.21037/jovs.2019.07.01](https://doi.org/10.21037/jovs.2019.07.01)
18. Lee H, Kim J, Jung JH, Yoo JS. Midterm outcomes of isolated tricuspid valve surgery with a mini-thoracotomy and beating heart strategy. *J Thorac Dis.* 2023;15(6):3126-32. doi: [10.21037/jtd-22-1868](https://doi.org/10.21037/jtd-22-1868)
19. Buzzatti N, Iaci G, Taramasso M, Nisi T, Lapenna E, De Bonis M, et al. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement after previous left-side heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):713-9;discussion 719. doi: [10.1093/ejcts/ezt638](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt638)
20. Pfannmüller B, Misfeld M, Borger MA, Etz CD, Funkat AK, Garbade J, et al. Isolated reoperative minimally invasive tricuspid valve operations. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(6):2005-10. doi: [10.1016/j.athoracsur.2012.06.064](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.06.064)
21. Hanedan MO, Çiçekçiöğlü F, Aksöyek A, Diken AI, Ünal EU, Parlar AI, et al. Tricuspid Valve Replacement Through Right Thoracotomy has Better Outcomes in Redo Cases. *Heart Lung Circ.* 2017;26(1):88-93. doi: [10.1016/j.hlc.2016.05.118](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.05.118)