

№ 4 (127) 2021

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

**Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця**

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

**УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ**

**Видання індексується
в Google Scholar,
Index Copernicus, WorldCat OCLC**

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

**Министерство здравоохранения Украины
Национальный медицинский университет
имени Богомольца**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

**УКРАИНСКИЙ
НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ
МОЛОДЕЖНЫЙ ЖУРНАЛ**

**Издание индексируется
в Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC**

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

**Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University**

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION

**UKRAINIAN SCIENTIFIC
MEDICAL YOUTH
JOURNAL**

**Journal's indexing:
Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC**

Засновник – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України
Періодичність виходу 4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.

Галузі наук: медичні, фармацевтичні.
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ імені О.О.Богомольця (протокол №2 від 25.11.2021 р.)

Усі права стосовно опублікованих статей залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації в даному виданні

Основатель – Национальный медицинский университет имени Богомольца МЗ Украины

Периодичность выхода 4 раза в год.

Журнал включен в перечень профессиональных изданий.

Отрасли наук: медицинские, фармацевтические.
(Приказ МОН Украины 09.03.2016 №241)

Регистрационное свидетельство КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Ученым Советом НМУ имени Богомольца (протокол №2 от 25.11.2021 г.)

Все права в отношении опубликованных статей оставлены за редакцией.

Ответственность за подбор и изложение фактов в статьях несут авторы, а за содержание рекламных материалов – рекламодатели.

Перепечатка возможна с согласия редакции и со ссылкой на источник.

К печати принимаются научные материалы, соответствующие требованиям к публикации в данном издании

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine

Publication frequency – 4 times a year.

The Journal is included in the list of professional publications in Medical and pharmaceutical Sciences
(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241) Registration Certificate КВ № 17028-5798ПР.

Recommended by the Academic Council of the Bogomolets National Medical University, Kyiv (protocol №2 of 25.11.2021)

All rights concerning published articles are reserved to the editorial board.

Responsibility for selection and presentation of the facts in the articles is held by authors, and of the content of advertising material – by advertisers. Reprint is possible with consent of the editorial board and reference. Research materials accepted for publishing must meet the publication requirements of this edition.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії: Юрій Кучин

Головний редактор: Сергій Земсков

Заступник головного редактора: Павло Чернищов

Відповідальний секретар: Анастасія Гринзовська

Редактор по науковій етиці: Любов Петелицька

Редактор статистичних даних: Віталій Гурьянов

Редактор контенту для соціальних мереж: Анатолій Гринзовський

Літературний редактор: Людмила Наумова

Секційні редактори: Стоматологія – Ірина Логвиненко
 Медицина – Володимир Мельник
 Фармація, промислова фармація – Ірина Ніженковська
 Педіатрія – Олександр Волосовець
 Громадське здоров'я – Анна Благая

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

Андрій Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Євгенія Бурлака, Жанна Полова, Ірина Журавель, Леся Беш, Микола Хайтович, Назарій Кобиляк, Олег Міщенко, Олег Яременко, Сергій Гичка, Сергій Омельчук, Юрій Захараш, Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Françoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany)

Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ,
бул. Т.Шевченка, 13,
м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@nmu.ua

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии: Юрий Кучин.

Главный редактор: Сергей Земсков.

Заместитель главного редактора: Павел Чернищов

Ответственный секретарь: Анастасия Гринзовська

Редактор по научной этике: Любовь Петелицкая

Редактор статистических данных: Виталий Гурьянов

Редактор контента для социальных сетей: Анатолий Гринзовський

Литературный редактор: Людмила Наумова

Секционные редакторы: Стоматология – Ирина Логвиненко

Медицина – Владимир Мельник

Фармация, промышленная фармация – Ирина Ниженковська

Педиатрия – Александр Волосовець

Общественное здоровье – Анна Благая

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Члены редакционной коллегии:

Андрей Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Евгения Бурлака, Жанна Полова, Ирина Журавель, Леся Беш, Назарий Кобыляк, Николай Хайтович, Олег Мищенко, Олег Яременко, Сергей Гичка, Сергей Омельчук, Юрий Захараш, Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany)

Адрес для корреспонденции:

Редакции Украинского научно-медицинского молодежного журнала,
научный отдел НМУ,
бул. Т.Шевченко, 13,
г.Киев, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@nmu.ua

Национальный медицинский университет имени Богомольца

www.nmuofficial.com

EXECUTIVE BOARD

Chairman Of The Editorial Board: Iurii Kuchyn

Editor in Chief: Sergey Zemskov

Deputy Editor-in-Chief: Pavel Chernyshov

Executive Secretary: Anastasiia Hrynzovska

Editor on scientific ethics: Liubov Petelytska

Statistical Editor: Vitaliy Gurianov

Social Media Editor: Anatolii Hrynzovskyi

Language Editor: Naumova Liudmyla

Associate Editors: Stomatology – Iryna Logvynenko

Medicine – Volodymyr Melnyk

Pharmacy, Industrial Pharmacy – Iryna Nizhenkovska

Pediatrics – Oleksandr Volosovets

Public Health – Anna Blagaia

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Andrey Kopchak, Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Denis Varyvonchuk, Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Ievgeniia Burlaka, Iryna Zhuravel, Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lesya Besh, Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Nazariy Kobyliaik, Oleg Mishchenko, Oleg Yaremenko, Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Sergiy Omelchuk, Serhii Gychka, Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany) Vladyslav Malanchuk, Yuriy Zakharash, Zhanna Polova.

Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal

Research Department of NMU,

13, T. Shevchenka Blvd.

Kyiv, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@nmu.ua

Bogomolets National Medical University

www.nmuofficial.com

ЗМІСТ/CONTENTS

Medicine/ Медицина

DEPENDENCE OF THE RESTORATIVE EFFECT OF MACROPOROUS POLY(N-[2-HYDROXYPROPYL]-METHACRYLAMIDE HYDROGEL ON THE SEVERITY OF EXPERIMENTAL LACERATIVE SPINAL CORD INJURY	ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІДНОВНОГО ВПЛИВУ МАКРОПОРИСТОГО ГІДРОГЕЛЮ НА ОСНОВІ N-(2-ГІДРОКСИПРОПІЛ)МЕТАКРИЛАМІДУ ВІД ТЯЖКОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЛАЦЕРАЦІЙНОЇ ТРАВМИ СПИННОГО МОЗКУ	
<i>Abdallah Ibrahim, Medvediev Volodymyr, Draguntsova Nataliya, Voitenko Nana, Tsybaliuk Vitaliy</i>	<i>Абдалла Ібрагім, Медведєв Володимир, Драгунцова Наталія, Войтенко Нана, Цимбалюк Віталій</i>	8
CLINICAL FEATURES OF ANXIETY DISORDER IN POST-COVID-19 SYNDROME AND FINDING OF ITS PREDICTORS	КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТРИВОЖНОГО РОЗЛАДУ В ПОСТКОВІДНОМУ СИНДРОМІ ТА ПОШУК ЙОГО ПРЕДИКТОРІВ	
<i>Boiko Dmytro</i>	<i>Бойко Дмитро</i>	22
MORPHOLOGICAL CHANGES IN SOFT PALATINE TISSUES STANDING BEHIND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME: GENERAL PATTERN AND ROLE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS.	МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ М'ЯКОГО ПІДНЕБІННЯ, ЩО СТОЯТЬ ЗА СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ: ЗАГАЛЬНА КАРТИНА ТА РОЛЬ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ.	
<i>Denysenko Roman, Gychka Sergiy, Nikolaienko Sofia, Dikhtiaruk Oleksandr, Naumenko Oleksandr</i>	<i>Денисенко Роман, Гичка Сергій, Николаєнко Софія, Діхтярук Олександр, Науменко Олександр</i>	30
KIDNEY STONE DISEASE AND OSTEOPOROSIS - TOPIC ISSUES OF COMORBIDITY	СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА ТА ОСТЕОПОРОЗ – ГОСТРІ ПИТАННЯ КОМОРБІДНОСТІ	
<i>Kordubailo Iliya, Nikitin Oleg, Nishkumay Olga, Samchuk Pavlo</i>	<i>Кордубайло Ілля, Нікітін Олег, Нішкумай Ольга, Самчук Павло</i>	38
FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER COMPLICATED BY CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5 DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE	СІМЕЙНА СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКА ЛИХОМАНКА УСКЛАДНЕНА ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 5Д. СТ. ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ	
<i>Palchukovska Maria, Liksunova Lyudmila</i>	<i>Пальчуковська Марія, Ліксунова Людмила</i>	44

METAL-INDUCED PROTEIN DENATURATION: REGULARITIES, PATHOLOGICAL MANIFESTATIONS, AND IN VITRO MODELING <i>Popovych Tetiana, Kizim Yaroslav, Obernikhina Natalia, Voroshylova Natalia</i>	МЕТАЛ-ІНДУКОВАНА ДЕНАТУРАЦІЯ БІЛКІВ: ЗАКОНОМІРНОСТІ, ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ТА МОДЕЛЮВАННЯ INVITRO <i>Попович Тетяна, Кізім Ярослав, Оберніхіна Наталя, Ворошилова Наталя</i>	48
Pharmacy, industrial pharmacy / Фармація, промислова фармація		
PHARMACEUTICAL MARKET ASSORTMENT RESEARCH OF DRUGS FOR VAGINAL USE WITH PROBIOTIC MEDICINES DETAILING <i>Aleinyk Svitlana</i>	ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ВАГІНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ДЕТАЛІЗАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ПРЕПАРАТІВ З ПРОБІОТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ <i>Алейник Світлана</i>	55
THE ROLE OF CALCITONIN IN THE PREOPERATIVE STAGE AS THE PREDICTOR OF MEDULLARY THYROID CANCER METASTASES <i>Palamarchuk Volodymyr, Smolyar Viktor, Tovkay Oleksandr, Nechay Oleksandr, Kuts Volodymyr, Sichinava Revaz, Mazur Oleh</i>	РОЛЬ КАЛЬЦИТОНІНУ НА ДООПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ ЯК ПРЕДИКТОРА МЕТАСТАЗУВАННЯ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ <i>Паламарчук Володимир, Смоляр Віктор, Товкай Олександр, Нечай Олександр, Куц Володимир, Січінава Реваз, Мазур Олег</i>	68
MARKETING RESEARCH OF THE MEDICINE MARKET FOR THE TREATMENT OF BREAST CANCER IN UKRAINE <i>Rafalska Yaroslava, Kosyachenko Kostyanti</i>	МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ <i>Рафальська Ярослава, Косяченко Костянтин</i>	77
ANALYSIS OF THE USE OF MOBILE APPLICATIONS BY FOREIGN AND UKRAINIAN PHARMACIES WITHIN THE CONCEPT OF HOLISTIC MARKETING <i>Sakhnatska Nataliia, Aliekperova Nataliia</i>	АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ МОБІЛЬНИХ ДОДАТКІВ ЗАКОРДОННИМИ ТА УКРАЇНСЬКИМИ АПТЕЧНИМИ ЗАКЛАДАМИ У РАМКАХ КОНЦЕПЦІЇ ХОЛІСТИЧНОГО МАРКЕТИНГУ <i>Сахнацька Наталя, Алекперова Наталя</i>	84
CHARACTERISTICS AND SUBSTANTIATION OF THE USE OF PELLETS AS A MODERN DOSAGE FORM ON THE MARKET OF UKRAINE <i>Yerkhova Anna, Katynska Maryna</i>	ХАРАКТЕРИСТИКИ І ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕЛЕТ ЯК СУЧАСНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА РИНКУ УКРАЇНИ <i>Єрхова Анна, Катинська Марина</i>	92

Pediatrics / Педіатрія

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРОГНОЗУВАННЯ
ТЯЖКОСТІ ВІРУС-ІНДУКОВАНОГО
ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ
У ДІТЕЙ НА ТЛІ ПАНДЕМІЇ COVID-19

SOME ASPECTS OF PREDICTING THE
SEVERITY OF VIRUS-INDUCED BRONCHIAL
ASTHMA EXACERBATION IN CHILDREN DUE
TO COVID-19 PANDEMIC

*Гузун Дорін, Костів Уляна, Сажин Сергій,
Сажина Алла, Колеснік Дмитро*

*Huzun Dorin, Kostiv Uliana, Sazhyn Serhii,
Sazhyna Alla, Koliesnik Dmytro*

99

CLINICAL-ANAMNESTIC AND
ECHOCARDIOGRAPHIC MARKERS
OF NEONATAL SEPSIS AT DIFFERENT
GESTATION AGE OF NEWBORN

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА
ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ МАРКЕРИ
НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ ЗА РІЗНОГО
ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*Kretsu Natalia, Koloskova Olena, Bilous
Tetiana*

*Крецу Наталія, Колоскова Олена,
Білоус Тетяна*

107

Public health/ Громадське здоров'я

ASSESSMENT LEVEL OF PHYSICAL
ACTIVITY AND PSYCHO-EMOTIONAL
HEALTH STATUS OF THE BOGOMOLETS
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
STUDENTS UNDER CONDITIONS OF
DISTANCE LEARNING ORGANIZATION

ОЦІНКА ФІЗИЧНОГО
ТА ПСИХО-ЕМОЦІЙНОГО
СТАНУ ЗДОРОВ'Я СТУДЕНТІВ НМУ
ЗА УМОВ ОРГАНІЗАЦІЇ
ДИСТАНЦІЙНОЇ
ФОРМИ НАВЧАННЯ

*Kalashchenko Svitlana, Lutsak Olena,
Hrynzovskyi Anatolii, Kovalchuk Oleksandr,
Martynenko Serhii, Kondratiuk Mykola*

*Калашченко Світлана, Луцак Олена,
Гринзовський Анатолій, Ковальчук Олександр,
Мартиненко Сергій, Кондратюк Микола*

116

RISK ASSESSMENT AND PREDICTION OF
THE POSSIBILITY
OF ACUTE TOXIC EFFECTS ON
WORKERS WHEN APPLYING OBERON
RAPID 240 SC

ОЦІНКА РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
МОЖЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ГОСТРИХ
ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ У ПРАЦІВНИКІВ ПРИ
РОБОТІ З ПРЕПАРАТОМ ОБЕРОН РАПІД 240
SC, KC

Tkachenko Inna, Antonenko Anna

Ткаченко Інна, Антоненко Анна

124

MEDICINE

МЕДИЦИНА

UDC 616.832-001-089.843-003.93:[615.454.1-026.564.3:678.745.8]-092.9
[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.8-21](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.8-21)

Received: June 30,2021

Accepted: September 27,2021

**DEPENDENCE OF THE RESTORATIVE EFFECT OF MACROPOROUS
POLY(N-[2-HYDROXYPROPYL]-METHACRYLAMIDE HYDROGEL
ON THE SEVERITY OF EXPERIMENTAL LACERATIVE SPINAL CORD INJURY**

**Abdallah Ibrahim¹, Medvediev Volodymyr², Draguntsova Nataliya³, Voitenko Nana⁴,
Tymbaliuk Vitaliy⁵**

¹ PhD student, Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Ukraine

² Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Ukraine

³ Researcher of the Laboratory of Experimental Neurosurgery, The State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Ukraine

⁴ Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Sensory Signalling, Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

⁵ Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences and National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Abstract: restoration of the spinal cord function presents a most severe biomedical issue nowadays. The aim of the study was to detect the macroporous poly(N-[2-hydroxypropyl]-methacrylamide hydrogel (PHPMA-hydrogel, HG) restorative effect dependence on the severity of the laceration spinal cord injury in young organisms. The male rats sample (~1-month-old, ~50 g, inbred Wistar line) was represented with 4 experimental groups: 1) spinal cord lateral hemisection at the level of ~T₁₂-T₁₃ segments (Sect; n=11); 2) spinal cord lateral hemiexcision ~1 mm long at the similar level (Exc; n=8); 3) spinal cord lateral hemisection at the similar level with immediate implantation of the hydrogel fragment into the trauma region (HGsect; n=11); 4) spinal cord lateral hemiexcision at the similar level with immediate implantation of the hydrogel fragment into the affected region (HGexc; n=6). The motor function and spasticity of the paretic hindlimb was estimated respectively by the technically modified Basso–Beattie–Bresnahan (BBB) and Ashworth, conditionally blinded to individual characteristics of all operated animals and previous study results. The observation lasted for ~5 months. The criteria of non-inclusion were as follows: the ipsilateral hindlimb function level in a week after the injury >9 points BBB, and the contralateral hindlimb function level during prolonged period ≤14 points BBB. The results were interpreted and presented according to the standardized time scale with interpolatory representation of the motor function and spasticity individual level in certain cases. Asymptotic stage differences between the studied groups and subgroups were stated during the first three weeks as well as in 8 weeks and 3 months after the injury. We found out that in a week after injury the motor function level in group Exc made up 0.9±0.5 points BBB, in group HGexc — 3.6±1.2 points, in group Sect — 5.9±1.1 points, in group HGsect — 6.0±1.0 points. In 5 months the motor function level in group Sect made up 9.5±1.0 points BBB, in group HGsect — 9.5±1.1 points, in group Exc — 0.8±0.3 points, in group HGexc — 4.5±1.8 points. At the same study stage the spasticity level in groups Sect and HGsect was, respectively, 0.8±0.2 and 0.8±0.3 points Ashworth, in group HGexc — 1.8±0.7 points, in group Exc — 3.6±0.3 points. Throughout the study no significant differences in groups Sect and HGsect have been detected, and in groups Exc i HGexc such differences were detected only in 5 weeks after the injury. The considerable difference of spasticity in groups Sect and HGsect was noted in 1 week after the injury, in groups HGexc and Exc — during first 2 months of the experiment. In groups Sect and Exc reliable difference of both motor function and spasticity level was found at all study stages. In groups HGsect and HGexc considerable difference of the motor function level was characteristic at all stages, except for the end of the 1st and 7th weeks, whereas spasticity level differences

throughout the study remained insignificant. So, the tested hydrogel in young organisms shows positive effect only with severe trauma stages accompanied with extensive spinal cord defect.

Key words: [spinal cord injuries](#), [hindlimb](#), [paresis](#), [muscle spasticity](#), [spinal cord regeneration](#), [hydrogels](#).

Introduction. Spinal cord injury (SCI) in most cases represents a complex nervous system injury, which significantly deteriorates life quality and decreases life span of the patients (DeVivo, 2012; Pretz, Kozlowski, Chen, Charlifue & Heinemann, 2016). The estimated annual global SCI occurrence equals ~1 million people, with ~27 million people affected (GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators, 2019), which more often relates to the middle-aged males (Singh, Tetreault, Kalsi-Ryan, Nouri & Fehlings, 2014) and causes lifelong disability in half of all cases (DeVivo, 2012).

The gravest consequence of the SCI, not to mention its quite significant mortality (DeVivo, 2012), is manifested as the loss of motor and other spinal cord functions below the affected region, which is accompanied with the autonomic imbalance (Hou & Rabchevsky, 2014; Hamid et al., 2018), spasticity syndrome (Nielsen, Crone & Hultborn, 2007; Holtz, Lipson, Noonan, Kwon & Mills, 2017), chronic pains (Finnerup et al., 2014), as well as affective (Lee, Nam, Kim & Hwang, 2019; Wan, Chien, Chung, Yang & Tzeng, 2020) and even cognitive disorders (Sachdeva, Gao, Chan & Krassioukov, 2018). Regarding this, average cost of the spinal trauma treatment and care in countries with high income level is dramatically high (Krueger, Noonan, Trenaman, Joshi & Rivers, 2013; Oliveri, Bello & Biering-Sørensen, 2014).

The SCI functional impairment is associated with the neurons and nerve fibers traumatic death, and its clinical picture primarily reflects disruption of the efferent spinal neurons voluntary innervation due to breakdown of the descending spinal cord projections. So, the priority task of the biotic SCI restorative treatment is restoration of the motoneurons projection cortical innervation. The solution of the problem is related to the development of tissue neuroengineering transplantation mechanisms (Ahuja & Fehlings, 2016; Ahuja et al., 2017; Liu, Schackel, Weidner & Puttagunta, 2018; Wang, Tan & Hui, 2018; Liu, Xie & Wang, 2019; Zhang et al., 2019; Shah, Peterson, Yilmaz, Halalmeh & Moisi, 2020), as well as the method of axon growth stimulation through the trauma region (Gao et al., 2016; Hanna et al., 2016) and smoothing effect of the factors which depress axonogenesis (Ahuja & Fehlings, 2016; Paveliev et al., 2016). An alternative technology — bionic prosthetics used for the SCI, particularly, «powered exoskeletons» is now developing more effectively (Mekki, Delgado, Fry, Putrino & Huang, 2018; Dijkers, Akers, Dieffenbach & Galen, 2019; Shah et al., 2020). Though, it can be applied only with the minimum conscious paretic extremities motor activity as well as the coordinated function of the urinary system and absent spasticity syndrome, i.e.

with certain amount of the preserved or restored long projection descending spinal cord fibers.

Modern transplantation methods applied for the SCI combine cells of various differentiation with polymer matrices (Liu et al., 2018; Wang et al., 2018). Macroporous poly(N-[2-hydroxypropyl]-methacrylamide) hydrogel (PHPMA-hydrogel), also known as NeuroGel™ (Woerly, Plant & Harvey, 1996; Woerly et al., 1998; Woerly et al., 1999; Woerly, Doan, Evans-Martin, Parmore & Peduzzi, 2001; Woerly, Doan, Sosa, de Vellis & Espinosa, 2001; Woerly, Pinet, de Robertis, Van Diep, & Bousmina, 2001; Woerly, Doan, Sosa, de Vellis & Espinosa-Jeffrey, 2004; Woerly et al., 2005; Pertici et al., 2013), is a most prospective matrix. Previous studies showed have shown positive effect of the immediate PHMA-hydrogel implantation to the injury focus in the mature murine spinal cord complete section on the T₉ level, with excision of a 2-mm fragment (Woerly et al., 1998; Woerly et al., 1999), in the mature murine spinal cord complete section on the T₅ spinal cord level, with excision of a 3-mm fragment (Woerly et al., 2001 c), and in the mature feline spinal cord complete section on the T₆–T₇ level, with excision of a 3-mm fragment (Woerly et al., 2001 b; Woerly et al., 2004). Another study confirms positive effect of the delayed PHPMA-hydrogel implantation into the mature murine spinal compression injury on the T₈/T₉ level after excision of the scar tissue (Woerly et al., 2001 a). At last, positive effect of the immediate PHPMA-hydrogel implantation was detected in the spinal cord lateral hemisection of the neonate rat on the T₁₀ level (Woerly et al., 2001 c), as well as in the 3 mm spinal cord hemiexcision on the T₅ level in a mature rat (Pertici et al., 2013). Here, only two studies monitored the paretic extremities motion function using the Basso–Beattie–Bresnahan (BBB) (Woerly et al., 2001 a; Pertici et al., 2013).

It is noteworthy, that the spinal cord compression or contusion model, which is the closest to the clinical conditions (Alizadeh, Dyck & Karimi-Abdolrezaee, 2019), due to evident reasons can be applied only for the liquid substance trials. The complete section model is quite easily reproduced (Alizadeh et al., 2019), characterized by uniformity of neurological deficiency and low autogenous restoration of the animals' posterior extremities motion function (Ung, Lapointe, Tremblay, Larouche & Guertin, 2007), due to which it is the most convenient for the volume transplants restorative effect studies (Alizadeh et al., 2019). Though, its use is extremely dependent on high-quality veterinary care, accompanied with significant suffering of the study animals. In this sense the lateral hemisection model could be considered as the compromise one, but for the difficulty of the intra-operational

section preciseness assessment and considerable autogenous restoration of the murine spinal cord after such injury (Mills, Hains, Johnson & Hulsebosch, 2001; Webb & Muir, 2002; Arvanian et al., 2009; Zhao et al., 2015).

All this considered, as well as the popular idea about dependence of the nervous system regeneration potential on body age (Schwab & Bartholdi, 1996; Jaerve, Schiwy, Schmitz & Mueller, 2011; Geoffroy, Hilton, Tetzlaff & Zheng, 2016; Geoffroy, Meves & Zheng, 2017; Sutherland & Geoffroy, 2020), the authors studied the dependence of the immediate PHPMA-hydrogel injury focal implantation restorative effect on the severity of the lateral laceration spinal injury in young animals.

Methods. White outbred rats (*inbred derivatives of Wistar rats*), aged ~1 month, weighting ~50 g, obtained from the Animal Facility of Bogomoletz Institute of Physiology were used in the study. The rats were kept under the temperature ranging within ~18–22° C, natural circadian lighting, permanent room ventilation and balanced diet ad libitum. During the study the authors observed rules of bioethics and treatment of animals, according to the EU Council Directive 86/609/EEC «*On the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes*» (1986), the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (1986) and the Law of Ukraine №3447-IV «*On Animal Protection from Cruel Treatment*» (2006).

The study was designed to include 4 experimental groups: 1) lateral hemisection of the spinal cord on the ~T₁₂–T₁₃ (**Sect**; n=11); 2) lateral hemiexcision of the spinal cord, ~1mm in length, on the same level (**Exc**; n=8); 3) lateral hemisection of the spinal cord on the same level with immediate PHPMA-hydrogel implantation into the injured region (**HGsec**; n=11); 4) lateral hemiexcision of the spinal cord, ~1 mm in length, on the same level, with immediate PHPMA-hydrogel implantation into the injured region (**HGex**; n=6).

PHPMA-hydrogel is a polymer material, synthesized in the laboratory of Dr Eric Pinet (*FISO Technologies Inc., Quebec, Canada*) from N-(2-hydroxypropyl) metacrylamide under heterophase separation by radical polymerization in the pore-forming medium, with divinyl transverse bonding. After cleaning secondary compounds and high-temperature sterilization, the PHPMA-hydrogel macrofragments are transported in air-proof containers filled with distilled water, and provided for this project by Dr Yuriy Yaminsky. The native PHPMA-hydrogel is characterized with complicated amorphous volume structure, containing numerous micro (<2 nm), meso- (2–50 nm) and macro-pores (50–300 nm) (Woerly et al., 1999; Woerly et al., 2001 b).

In group **Sect** left-side spinal cord hemisection in the lower thoracic region was performed (*fig. 1 a*). Operative interventions were performed under general anesthesia

by intra-peritoneal introduction of xylazine (~15 mg/kg, «*Biowet*», Poland) and ketamine (~70 mg/kg, PJSC «*Farmak*», Ukraine) solutions, with aseptic regulations observed sparingly toward the animals, and, in most cases — on warmed operation table. In this one, as well as the previous studies (Kopach et al., 2017; and others) the injury modeling region was chosen by palpation of the deeply anesthetized animal thorax caudal margin in the locus of its attachment to the spinal cord. Regarding theoretically lower ossification in young animals and especial anatomy of the last rib pairs (*costae fluctuantes*; Özkan, 2007; Olude, Mustapha, Ogunbunmi & Olopade, 2013), the surgeon should locate the intervention region, after detecting apex of the angle between the ribcage and vertebral column above the middle T₁₃. This, altogether with absent surgical visualization of necks of the rib, their attachment to the vertebral column and roentgenological control, provides for localization of the laminectomy region approximately, most probably — on the level of T₁₁–T₁₂, i.e., considering approximate skeletopic data (Gilerovich et al., 2008; Moonen et al., 2016), corrected according to the animal's age (Gelder & Chopin, 1977; Curless, Nelson, Brimmer & Tellez, 1977) — on the spinal cord segments ~T₁₂–T₁₃. After linear section of the shaved and antiseptic-cured skin on the ~T₉–L₂ level and the posterior vertebral column surface skeletization, the inter-arch space was perforated with a spear-like steel pin; laminectomy, limited on the right, was performed with the bended on the rib «*mosquito*» forceps. No detection of the dura mater condition within the bone window and separation of the spinal cord from adjacent nerve trunks was conducted before the SCI modeling. The surgeon, using the insulin needle, vertically thoroughly punctured spinal cord, as close as possible to the posterior (*dorsal*) median vein (Zhang et al., 2001; Cao et al., 2015; Li, Xu Cao & Wu, 2020) and/or artery (Scremin, 2015; Mazensky, Flesarova & Sulla, 2017) left margin, trying to preserve perpendicular position of the needle towards the spinal cord dorsal surface. One of the ophthalmological scissor jaws was introduced into the spinal cord injury, the second jaw was aimed at the left half of the spinal cord breadth with the nerve roots branches, to dissect it in a few stages. The joined jaws of the rib-curved ophthalmological scissors were introduced into the section region, and, bearing with the working tip against the anterior vertebral column canal surface, the surgeon proceeded by its internal surface, from the midline to the arch root break. Due to this, the probability of incomplete section of the spinal cord white matter was decreased, the anterior roots trunks were thus injured, which was often accompanied with synchronous motor responses. The PHPMA-hydrogel fragment was then implanted into the spinal cord injury region of the **HGsect** animals (*fig. 1 b*).

In group **Exc** the left-side hemiexcision in the inferior thoracic region was reproduced (*fig. 1 c*). As with the previous model, after laminectomy limited on

the right, performed for deeply anesthetized animals, without assessment of the dura mater condition and separation of adjacent nerve trunks, the surgeon used insulin needle to puncture the spinal cord as close as possible to the left side of the posterior median vein and/or artery (see above). The same thorough punctures were performed ~0.5 mm rostrally and caudally. In every two neighbor punctures a jaw of the expanded ophthalmological scissors was introduced, to make the longitudinal paramedian spinal cord section in several stages, with ~1 mm interval. Sequentially, an ophthalmological scissors jaw was introduced into the rostral or caudal injury end, the second jaw aimed at the left half of the spinal cord breadth together with the nerve roots trunks, to intersect it in a few stages. The spinal cord matter within the fragment was removed using the curved and direct ophthalmological scissors, under

operational microscope magnification during ~20–30 min. In several cases visually non-vital fragments of the spinal cord matter were removed. In **HGexc** animals the PHPMA-hydrogel was implanted into the spinal cord injury focus (fig. 1 d).

In both groups after spontaneous bleeding arrest and the spinal cord wound cleaning access hole into the spinal canal was covered with specially excised in the accessed area fragment of subcutaneous connective cellular tissue, soft tissues and skin stitched with two rows of interrupted stitches. The injury region was cured with povidone-iodine solution (*EGIS, Hungary*). In order to prevent infectious complications, bicillin-5 solution (*PJSC «Kyivmedpreparat», Ukraine*), dosed ~0.5 mln U/kg was introduced subcutaneously in the posterior cervical region. Anti-inflammatory and antioedemic therapy was represented with intra-peritoneal introduction of dexa-

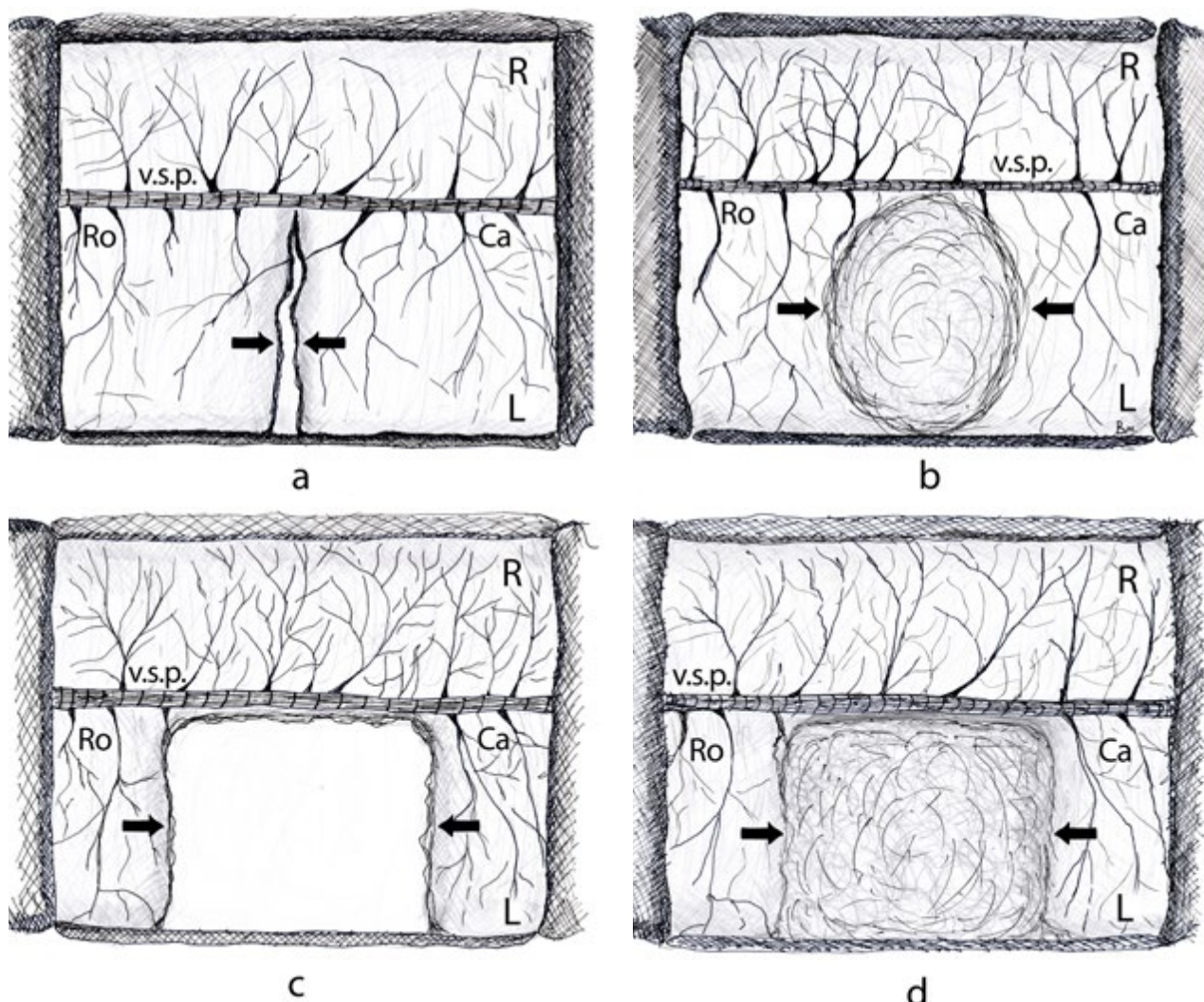


Fig. 1. General view of the surgical wound after lateral hemisection (a) or after lateral hemiexcision (c) of the young murine spinal cord in the inferior thoracic region and immediate PHPMA-hydrogel implantation into the injury focus (b, d). Scheme. Ro — rostral, Ca — caudal, R — right-side, L — left-side, v.s.p. — *vena spinalis posterior (dorsalis)*. The injury focus and implantation region are outlined with arrows. The posterior spinal cord vessels (*vena et arteria spinalis posterior*) branching is shown nominally

methasone solution (*KRKA, Slovenia*), ~5 mg/kg of body weight. After operation and until their complete awakening the animals were kept under increased air temperature. In order to prevent ophthalmological complications, in most cases the exterior part of the eyeball after the operation was moistened with the saline in drips. Further, the animals were kept in special cages of larger (2-3 animals; subgroup of the **Sect** group, $n=6$, 2 cages; group **HGexc**) or smaller (one animal; rest of the **Sect** group, animals of the **HGsect** i **Exc**) size.

Function Index (FI) of the ipsilateral to the injury region hindlimb was evaluated according to the BBB scale (Basso, Beattie & Bresnahan, 1995), used in the authors' own technical modification, during observation of the animals motor activity on horizontal open space of non-defined shape, area, size, smoothness and nature, without video-registration as well as registration of the time and duration of such observation. To define the FI levels between 16 and 17 points occasionally, a personal criterion was used: positioning the foot related to the rostral-caudal axis, with abrupt raising posterior part of the animal body by its tail and immediate recovery of its previous position, without getting the anterior extremities off the horizontal surface. Parallel positioning of the foot related to the axis during getting it off the ground and during its contact with surface was considered as 17 points, foot rotation during getting it off the surface — 16 points. The distinction between these two meanings within the original protocol frames is, due to the authors, rather problematic (Basso et al., 1995), and some authors (Metz, Merkler, Dietz, Schwab & Fouad, 2000) offer to evaluate the foot position and getting the thumb off the surface during the step motion as separate issues.

The spasticity index (SI) of the ipsilateral to the injury region hindlimb was evaluated using the adjusted to experimental conditions Ashworth scale (Dong, Wang, Zhang & Han, 2005), in authors' technical modification, without acclimatization exercising and relaxation blinding of the animals, the animal in horizontal position held by its tail during various kinds of motor behavior. In order to verify slight spastic paresis (0.5 points), the original criteria were used: better sensitivity in the parietic hindlimb than in conventionally intact one (*contralateral*), trembling during pulling the animal by its foot to the side and/or hypermetric extension of the parietic hindlimb during postural reaction to its abrupt traction by the tail along horizontal surface. The meaning of the FI equal to 0 and ≥ 1 points was detected with passive motions in the ankle-joint, 0 point was registered with absent resistance, 1 point — with slight resistance, 2 points — with more significant resistance and preserved mobility under slight exertion, 3 points — with more or less passive mobility under quite strong but not algogenic exertion, 4 points — with limited passive mobility under such exertion.

The FI and SI data monitoring started after the 6th day due to ethical considerations, by the same supervisor, conventionally blinded to the individual characteristics of all animals operated by him, as well as, to the previous FI and Si data. In case of doubt about precise integer value of the FI or SI, the half-value was registered.

The experimental groups non-eligibility criteria for animals were as follows: the FI level of the ipsilateral hindlimb in 1 week after the injury >9 points of BBB, the FI level of the contralateral hindlimb during prolonged observation period ≤ 14 BBB points. Two animals were not considered eligible for the **Sect** group, three animals — for the **Exc** group, of which two with bilateral paresis; three animals were not eligible for the **HGsect** and **HGexc** groups, including one animal with bilateral paresis for the **HGexc** group.

The SI and FI monitoring results were depicted according to the standardized within the experiment time scale: during first two months — weekly (*weeks 1–8*), and in 3, 4 and 5 months after the injury, calculating last three terms by intervals between the same day data of two next months. In some cases, individual parameters of the FI and SI were reproduced interpolatively, as the average from two meanings obtained in two next time observation points. For all other cases with registered calendar data the asymptotic difference in real testing time between the groups and comparative analysis of pairs were detected during first three weeks of observation as well as in 8 weeks and 3 months after the injury (~12–29 % from the value of appropriate term of the result representation standardized time scale); as for the other terms, the differences didn't exceed 11 %.

The obtained SI and FI data received comparative statistical analysis with the STATISTICA 10.0 software, using the *Mann-Whitney U-Test*, *Wilcoxon Matched Pairs Test* and the *Spearman Rank Order Correlations*. The average values were represented as $M \pm SE$, where M (*mean*) — is an average of the value, SE (*standard error*) — standard error of the mean average. In all cases the hypothesis about statistical significance of the received results was supposed true if probability of the opposite statement truth was less than 0.05 ($p < 0.05$).

Results. The most characteristic trait of the restorative process changes in groups **Sect** and **HGsect** was their identity property (*fig. 2*). In one week after the injury (according to the standardized time scale) the FI in group **Sect** was 5.9 ± 1.1 BBB points, in group **HGsect** — 6.0 ± 1.0 BBB points. The reliable increase of the FI in group **Sect** was limited to the first three observation weeks ($p < 0.05$ comparing different observation terms within the recalled time interval; *Wilcoxon Matched Pairs Test*). In group **HGsect** the significant increase of the FI was detected on the 2nd, 4th and 6th observation weeks ($p < 0.05$ when comparing values in the recalled periods with values, respectively, on the 1st, 2nd and 5th weeks; *Wilcoxon Matched Pairs Test*). The true

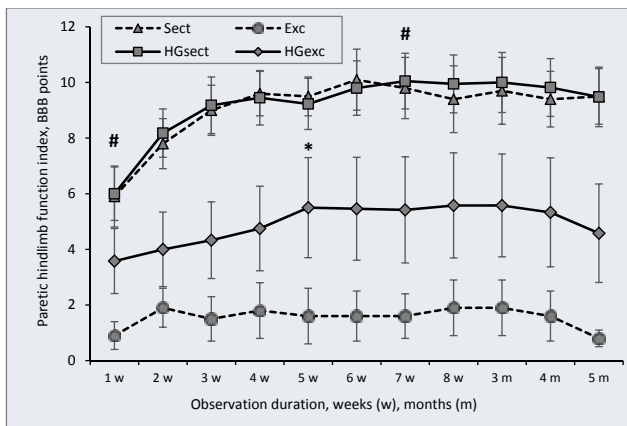


Fig. 2. Dynamic pattern of the FI (function index) of the paretic hindlimb in experimental groups during the defined observation period. No significant FI averages differences between groups **Sect** and **HGsect** were detected during the study ($p > 0.05$; *Mann-Whitney U Test*). For groups **HGexc** and **Exc** the differences were revealed only in 5 weeks after the injury ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*). When comparing each value in groups **Sect** and **Exc**, the significant difference was found at all study stages ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*). For pairs **HGsect** and **HGexc** the significant difference between the FI values was defined at all study stages, except for the end of the 1st and 7th weeks ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*).

Legend: * — significant difference between the FI value of group **HGexc** and FI value of group **Exc** was registered ($p > 0.05$; *Mann-Whitney U Test*); # — no significant difference between the FI value of group **HGsect** and FI value of group **HGexc** ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*).

upper limit in group **Sect** (10.1 ± 1.1 BBB points) was noted in 6 weeks after the injury, in group **HGsect** — in 7 weeks (10.1 ± 1.0 BBB points; fig. 2). The final FI value in group **Sect** made up 9.5 ± 1.0 BBB points, in group **HGsect** — 9.5 ± 1.1 points. Group **HGsect**, unlike group **Sect**, was characterized by positive correlation of the average FI values and the observation duration value ($r = 0.77$, $p < 0.05$; *Spearman Rank Order Correlations*). Throughout all the observation period the authors haven't identified significant difference between groups **Sect** and **HGsect** ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*).

As with the FI, values and dynamic changes of the SI in groups **Sect** and **HGsect** turned to be substantially similar (fig. 3). The only observation term, during which significant FI difference in both groups was detected, was late first observation week (according to the standardized time scale; $p = 0.03$; *Mann-Whitney U Test*). At this time average SI values in groups **Sect** and **HGsect** made up, respectively, 0.3 ± 0.1 and 0.7 ± 0.2 Ashworth points. During the first month unreliable SI decrease till the lowest value was observed, 0.5 ± 0.2 Ashworth

points, was registered in group **HGsect**. During the next two months' group **HGsect** showed gradual SI increase till its maximum value (0.9 ± 0.3 Ashworth points), which was registered in 3 and 4 months after the injury. During these two observation terms the authors registered reliable ($p < 0.05$, *Wilcoxon Matched Pairs Test*) SI values difference in the group, compared to the values of the 4th–6th weeks (for the SI values in the end of the 3rd month) and values of the 5th–7th weeks (for the SI values in the end of the 4th month).

The SI changes in group **Sect** were characterized by two reliable extreme points (fig. 3): on the 2nd–4th weeks (0.6 ± 0.1 points of Ashworth; $p < 0.05$ compared to the SI values in 1 week after the injury; *Wilcoxon Matched Pairs Test*) and on the 8th week (0.8 ± 0.1 Ashworth points; $p < 0.05$ compared to the SI values in 1, 4 and 5 weeks after the injury; *Wilcoxon Matched Pairs Test*). The final SI values in both groups were almost identical — 0.8 ± 0.2 (group **Sect**) and 0.8 ± 0.3 (group **HGsect**) Ashworth points, which was actual maximum for group **Sect**. Totally, group **Sect** had stronger significant positive correlation between the SI mean values and the

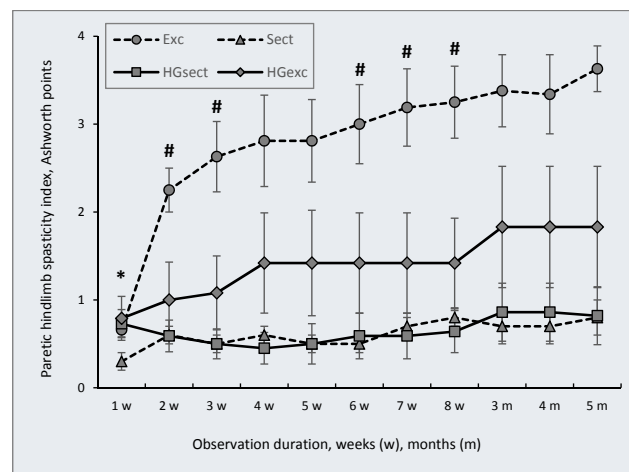


Fig. 3. Dynamic pattern of the spasticity index (SI) of the paretic hindlimb in experimental groups during the general observation period. For the SI averages the significant difference between groups **Sect** and **HGsect** was observed only in 1 week after the injury ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*), and between groups **HGexc** and **Exc** — during the first two months ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*). For SI values in groups **Sect** and **Exc** the significant difference was found at all study stages ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*), for pairs **HGsect** and **HGexc**, on the contrary, the SI values difference being insignificant across all the study ($p > 0.05$; *Mann-Whitney U Test*).

Legend: * — significant difference between SI values in groups **Sect** and **HGsect** ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*); # — significant difference between SI values in groups **HGexc** and **Exc** ($p < 0.05$; *Mann-Whitney U Test*).

observation duration value ($r=0.83$, $p<0.05$; Spearman Rank Order Correlations); in group **HGsect** it was weak ($r=0.6$, $p<0.05$; Spearman Rank Order Correlations).

The SI and FI changes in lateral hemisection turned out to be different. The mean FI value in group **Exc** in a week after the injury (according to the standardized time scale) made up 0.9 ± 0.5 BBB points (fig. 2), during the next week it reached the actual, though, unreliable maximum value (1.9 ± 0.7 BBB points; $p>0.05$ compared to the values in 1 and 3 weeks after the injury; Wilcoxon Matched Pairs Test). Further, the FI values made up 2 BBB points, and during the 4th–5th month they decreased to 0.8 ± 0.3 BBB points (fig. 2), which was significantly lower parameter than that in the end of the 2nd observation week ($p=0.035$; Wilcoxon Matched Pairs Test). As in group **Sect**, during the experiment the FI average in group **Exc** didn't show significant correlation with the observation duration value ($r=0.02$, $p>0.05$; Spearman Rank Order Correlations).

The FI in group **HGexc** in 1 week after the injury (according to the standardized time scale) was 3.6 ± 1.2 points of BBB, and it didn't change remarkably during the following observation ($p>0.05$; Wilcoxon Matched Pairs Test), reaching actual maximum (5.6 ± 1.9 BBB points) during the 5th–12th weeks, making up 4.5 ± 1.8 BBB points at the final experiment stage.

Starting from the 6th week, the FI changes in groups **Exc** and **HGexc** were parallel, with the only observation term where a significant difference between the FI value of group **HGexc** and FI value of group **Exc** was registered, being the end of the 5th experiment week ($p=0.038$; Mann-Whitney U Test). As in groups **Sect** and **Exc**, during experiment the FI average value in group **HGexc** didn't show significant correlation with the observation duration ($r=0.57$, $p>0.05$; Spearman Rank Order Correlations).

The SI changes after severe laceration were also characterized by several peculiarities (fig. 3). In 1 week after the injury (according to the standardized time scale), the SI meaning in group **Exc** made up 0.7 ± 0.1 points of Ashworth, during the next week a significant dramatic increase till 2.3 ± 0.3 points ($p=0.01$ compared to the first week values, Wilcoxon Matched Pairs Test) was observed. Further, the authors noted continued steady SI rise, which was substantial ($p<0.05$; Wilcoxon Matched Pairs Test) on the 7th week (compared to the values in 2 weeks after the injury), on the 3rd month (compared to the values in 3 weeks after the injury), on the 4th month (compared to the value in 5 weeks after the injury), and on the 5th month (compared to the values in 5 and 6 months after the injury). The final SI value in group **Exc** reached 3.6 ± 0.3 points of Ashworth. The progredient increase of the paretic hindlimb spasticity level in group **Exc** during the experiment was also verified by the Spearman rank correlation between the SI

averages and the observation duration ($r=0.99$, $p<0.05$; Spearman Rank Order Correlations).

In 1 week after reproducing the injury (according to the standardized time scale) the SI in group **HGexc** made up 0.8 ± 0.3 Ashworth points and during all study period it didn't show significant changes ($p>0.05$; Wilcoxon Matched Pairs Test). The main segment of unreliable SI increase in the group was observed during the 2nd and 4th weeks (fig. 3); throughout all the 2nd month it stayed without changes (~ 1.4 Ashworth points), and the latest nonsignificant SI increase was registered during the 3rd–5th months. The final SI value in the group was 1.8 ± 0.7 Ashworth points. Despite this, a significant correlation with the duration was found for the SI averages in group **HGexc** across the experiment ($r=0.94$, $p<0.05$; Spearman Rank Order Correlations). The significant difference between groups **HGexc** and **Exc** was noted in 2, 3, 6, 7 and 8 weeks after the injury ($p<0.05$; Mann-Whitney U Test).

Totally, the analysis of the FI and SI average pairs obtained during the general study period didn't show any correlations between the values ($p>0.05$; Spearman Rank Order Correlations). Instead, having analyzed the FI and SI individual values pairs during each term, a reliable ($p<0.05$; Spearman Rank Order Correlations) negative correlation was observed in 1 and 4 weeks, 3 and 5 months after the injury (group **Sect**) and in 3, 5 and 6 weeks after the injury (group **HGsect**), in 5, 7, 8 weeks; in 3 and 4 months (group **Exc**), as well as at all study terms, except for the 1st and 5th weeks (group **HGexc**).

No significant FI averages differences between groups **Sect** and **HGsect** were detected during the study ($p>0.05$; Mann-Whitney U Test), and for groups **HGexc** and **Exc** — the differences were revealed only in 5 weeks after the injury ($p<0.05$; Mann-Whitney U Test). As for the SI averages, the significant difference between groups **Sect** and **HGsect** was observed only in 1 week after the injury ($p<0.05$; Mann-Whitney U Test), and between groups **HGexc** and **Exc** — during the first two months ($p<0.05$; Mann-Whitney U Test).

The degree of the spinal cord laceration spatial defect significantly affects the regeneration success — when comparing both FI and SI values in groups **Sect** and **Exc**, the significant difference was found at all study stages ($p<0.05$; Mann-Whitney U Test). The PHPMA-hydrogel implantation into the injury focus, most probably, intensifies this effect: for pairs **HGsect** and **HGexc** the significant difference between the FI values was defined at all study stages, except for the end of the 1st and 7th weeks ($p<0.05$; Mann-Whitney U Test), with the SI values difference being insignificant across all the study ($p>0.05$; Mann-Whitney U Test).

Discussion. Despite its low incidence, the SCI is a cumulative pathology which is widely spread, leading to significant deterioration of the victims' life quality,

stipulating for considerable economic losses (DeVivo, 2012; Krueger et al., 2013; Oliveri et al., 2014; Pretz et al., 2016; GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators, 2019). The most important pathophysiological components of the SCI early period are primary breakdown of the cerebral nerve fibers, cells and vessels in the injury focus; and the secondary injury of the perifocal region neurons and nerve fibers due to inflammatory process (Tran, Warren & Silver, 2018; Alizadeh et al., 2019). The most clinically essential consequence of these processes is disruption of descending innervation of the spinal cord efferent neurons below the injury point. The causes of post-SCI limited descending pathways regeneration are: post-axotomic apoptosis (Siebert, Middleton & Stelzner, 2010; Conta Steencken, Smirnov & Stelzner, 2011; Swieck et al., 2019), depressed oligodendria involvement in the spinal cord tissues (Rao & Pearse, 2016), as well as numerous axonal growth cones repellents expression in the scar region (Tran et al., 2018). Though, limited autogenous functional spinal cord regeneration is a well-known clinical issue (Steeves, 2015; Khorasanizadeh et al., 2019), which is most probably provided by restructuring of the motor system neuronal networks on supraspinal and spinal levels (Blesch & Tuszynski, 2009; Ghosh et al., 2010; Nishimura & Isa, 2012; Manohar, Foffani, Ganzer, Bethea & Moxon, 2017; Brown & Martinez, 2019; Zavvarian, Hong, & Fehlings, 2020). In this sense, developing methods of stimulation and/or improvement of the neuronal networks plasticity is well-substantiated (Ahuja et al., 2017; Liu et al., 2018; Wang et al., 2018; Liu et al., 2019; Zhang et al., 2019).

Among the studies, dedicated to the effectiveness of the PHPMA-hydrogel implantation into the injury focus (Woerly et al., 1996; Woerly et al., 1998; Woerly et al., 1999; Woerly et al., 2001 a; Woerly et al., 2001 b; Woerly et al., 2001 c; Woerly et al., 2004; Woerly et al., 2005; Pertici et al., 2013), only two of them used lateral spinal cord hemisection performed to the mature rat on the thoracic level to reproduce the SCI (Woerly et al., 2005; Pertici et al. 2013), and only in one of them (Pertici et al. 2013) the authors used the paretic hindlimb motor function assessment by BBB scale for the restorative process analysis. The authors of the study implanted the PHPMA-hydrogel fragment into the unilateral 1-mm excision of the mature rat spinal cord (*line Sprague-Dawley, males, 8 months, 300 g, n=15*) on the T₁₀ level. According to the authors, in 14 weeks the FI value of the paretic hindlimb in main group reached 14.29±1.77 BBB points, and in the experimental group (*reproducing the same SCI without hydrogel implantation*) — 8.66±1.25 points. Opposite to this, according to our data, the FI values of the paretic hindlimb motor function recovery after similar injury on the ~T₁₁-T₁₂ level and subsequent PHPMA-hydrogel implantation, even obtained from the

young animals, turned out to be much lower— 4.5±1.8 (*group HGexc*) and 0.8±0.3 BBB points (*group Exc*). We intentionally excluded animals with significant contralateral motor limitations from the calculation groups.

One of the possible causes of such result discordance may be the eligibility criteria (*see above*), according to which one animal wasn't included in group **Exc**, and two animals in group **HGexc**, with the FI values in a week after the injury over 9 BBB points. The FI values of these animals were, respectively, 14, 11.5 and 13 BBB points. Such approach was chosen in order to obtain the animal groups with the severest ipsilateral motor limitations against the significant autogenous regeneration potential, with its peculiar age characteristics (Schwab & Bartholdi, 1996; Jaerve et al., 2011; Geoffroy et al., 2016; Geoffroy et al., 2017; Sutherland & Geoffroy, 2020). The motives of such study design are evident: the effectiveness of any restorative intervention with the SCI should be verified with the severest traumas, minimizing suffering of the study animals.

The other differences in the study design, which could be theoretically applied to the detected difference between our results and the other authors (Pertici et al., 2013), are: differences of anesthesia protocol, application of cold spinal cord vasoconstriction before reproducing the SCI, precision section of the dura mater before reproducing the SCI, use of a different material for the implantation region segregation from the muscles, differences in postoperative care and animal housing, and, finally, differences between the animals lines and injury level. Besides, the authors don't describe intra-operational verification of the transverse spinal cord excision completeness, they only state about injury debridement from the non-vital tissues, mentioning only visual control of the spinal cord margins, which should not contain coverings and blood clots.

According to the obtained data, the PHPMA-hydrogel improves restoration of the motor function after the spinal cord hemiexcision (*reliably — only in 5 weeks after the injury*) and decreases spasticity in the paretic hindlimb (*reliably — during 2 months after the injury*). As figure 2 shows, considerable portion of the PHPMA-hydrogel positive functional effect is accumulated during the first week after the injury— during the strongest focal inflammatory process, which stipulated for the secondary spinal cord lesion (Alizadeh et al., 2019). One of such response triggers is, doubtlessly, destruction of numerous small vessels within the injury focus, and related to this local hemorrhage. As we have observed, the PHPMA-hydrogel just after its implantation significantly decreases bleeding in the injured spinal cord region. We suppose that this decreases imbibition of the adjacent spinal matter with blood, limits direct contact of the cerebral matter with liquor and, thus, eliminates an immune response enhancement way. If this turns out

to be true, the early positive PHPMA-hydrogel effect will receive pathophysiological justification: its immediate after the injury implantation decreases secondary inflammatory lesion of the spinal cord. Doubtless is that the PHPMA-hydrogel applied to the spinal cord traumatic lesion creates axon regeneration growth environment (Woerly et al., 2001 b; Pertici et al., 2013). In particular, strong arguments in favor of the thorough invasion of axons through the PHPMA-hydrogel implantation region have been obtained using special nerve fibers tracing methods (Woerly et al., 2001 a; Woerly et al., 2001 b; Woerly et al., 2001 c).

The PHPMA-hydrogel implantation significantly decreases differences of the FI and SI values between two spinal cord laceration types, and, most probably, due to its early effect: the difference is absolute comparing the FI and SI values in groups **Sect** and **Exc**, it is incomplete comparing the FI values, and absent — comparing the SI values in groups **HGsect** and **HGexc**. Regarding considerable proximity of the FI and SI values in groups **Sect** and **HGsect**, this indirectly evidences about significant positive hydrogel effect against the injury with huge spinal cord lesion.

The absence of any considerable PHPMA-hydrogel implantation effect under the high autoregeneration potential and milder spinal cord injury (*groups Sect and HGsect*) shows that the effective spontaneous spinal cord restoration may successfully compensate for the injury consequences and in this way deprive the PHPMA-hydrogel, the restoration intensifier, from its uniqueness.

Technical warnings. One of the technical problems of our study and similar studies is impossibility of precise SCI level skeletotopic detection (*see above*). Another difficulty is doubtful relevance of the BBB scale for the spinal cord lateral hemisection cases. The relatively intact hindlimb, contralateral to the injury, is used by the animal for compensation of the present motor limitation, so, according to our observations, numerous difficulties are met differentiating between 8 and 9 scale points, using such criteria as keeping the body weight with the paretic hindlimb, anterior-posterior coordination of the four extremities locomotor motions, as well as the paretic foot positioning in various parts of the step cycle static stage. The negative consequences of this could be partially compensated observing similar methodological conditions of the FI assessment in all study groups. This is why the scale is quite often used for the assessment of the paretic hindlimb motor function after the rat spinal cord unilateral laceration trauma (Mills et al., 2001; Webb & Muir, 2002; Arvanian et al., 2009; Hsieh et al., 2010; Pertici et al., 2013; Zhao et al., 2015; Zhang et al., 2016; Li et al.,

2017), but, also as with our study, usually not in order to study the relatively intact, contralateral hindlimb.

The main difficulties of the Ashworth scale are differentiation between the SI levels within 1 to 3 points, impossibility of eliminating the voluntary muscle tone in incomplete paresis and difficulty of the key spasticity characteristics— «catch»-phenomenon, or significant increase of the muscle resistance with accelerated stretching (Nielsen et al., 2007) — due to small size of the animal hindlimb. In spite of this, the Ashworth scale was chosen for the spasticity verification due to restricted informative value of technically much more complicated alternative instrument — electroneuromyography, which is characterized by significant diversity of the individual results measurement (Cliffer et al., 1998), probably, due to impossibility of detecting the paretic muscle motor point.

Conclusions. Our authors' lower thoracic spinal cord lateral hemiexcision model reproduces quite similar deep unilateral motor limitations with considerable spinal cord function preservation. In young body, along with the considerable auto-regeneration potential, immediate PHPMA-hydrogel implantation into the laceration injury focus shows substantial positive effect only with huge spatial spinal cord lesion. Possible mechanisms of the restorative PHPMA-hydrogel implantation are represented with its immediate antihemorrhagic effect, limited secondary alteration responses in the spinal matter and preconditions for axons regeneration in the trauma focus. Further studies are needed to verify these hypotheses probability.

Conflict of interests. The authors declare no potential conflict of interest, in any form; the paper was not and it will not be the subject of commercial interest or reward.

Financing. The study was not financed from any external sources.

Contribution of the authors (*name and surname of the authors*). Project concept — V.Ts., V.M.; research interventions — V.M., I.M.; behavioral analysis and neurological study — V.M., I.M.; statistical data analysis — N.D.; manuscript and figures — V.M.; review and editing — N.V.; project administration — V.Ts., N.V.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

Acknowledgments. We thank Dr Eric Pinet (*FISO Technologies Inc., Quebec, Canada*) for providing the PHPMA-hydrogel, and Dr Yuriy Yaminsky for providing hydrogel for our work.

LITERATURE

- Ahuja, C. S., & Fehlings, M. (2016). Concise Review: Bridging the Gap: Novel Neuroregenerative and Neuroprotective Strategies in Spinal Cord Injury. *Stem cells translational medicine*, 5(7), 914–924.
- Ahuja, C. S., Nori, S., Tetreault, L., Wilson, J., Kwon, B., Harrop, J., et al. (2017). Traumatic Spinal Cord Injury-Repair and Regeneration. *Neurosurgery*, 80(3S), S9–S22.
- Alizadeh, A., Dyck, S. M., & Karimi-Abdolrezaee, S. (2019). Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Frontiers in neurology*, 10, 282.
- Arvanian, V. L., Schnell, L., Lou, L., Golshani, R., Hunanyan, A., Ghosh, A., et al. (2009). Chronic spinal hemisection in rats induces a progressive decline in transmission in uninjured fibers to motoneurons. *Experimental neurology*, 216(2), 471–480.
- Basso, D. M., Beattie, M. S., & Bresnahan, J. C. (1995). A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *Journal of neurotrauma*, 12(1), 1–21.
- Blesch, A., & Tuszynski, M. H. (2009). Spinal cord injury: plasticity, regeneration and the challenge of translational drug development. *Trends in neurosciences*, 32(1), 41–47.
- Brown, A. R., & Martinez, M. (2019). From cortex to cord: motor circuit plasticity after spinal cord injury. *Neural regeneration research*, 14(12), 2054–2062.
- Cao, Y., Wu, T., Yuan, Z., Li, D., Ni, S., Hu, J., et al. (2015). Three-dimensional imaging of microvasculature in the rat spinal cord following injury. *Scientific reports*, 5, 12643.
- Cliffer, K. D., Tonra, J. R., Carson, S. R., Radley, H. E., Cavnor, C., Lindsay, R. M., et al. (1998). Consistent repeated M- and H-Wave recording in the hind limb of rats. *Muscle & nerve*, 21(11), 1405–1413.
- Conta Steencken, A. C., Smirnov, I., & Stelzner, D. J. (2011). Cell survival or cell death: differential vulnerability of long descending and thoracic propriospinal neurons to low thoracic axotomy in the adult rat. *Neuroscience*, 194, 359–371.
- Curless, R. G., Nelson, M. B., Brimmer, F., & Tellez, C. (1977). Brain and spinal cord lesions in the newborn rat. *Laboratory animals*, 11(4), 251–255.
- DeVivo M. J. (2012). Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal cord*, 50(5), 365–372.
- Dijkers, M. P., Akers, K. G., Dieffenbach, S., & Galen, S. S. (2021). Systematic Reviews of Clinical Benefits of Exoskeleton Use for Gait and Mobility in Neurologic Disorders: A Tertiary Study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(2), 300–313.
- Dong, H. W., Wang, L. H., Zhang, M., & Han, J. S. (2005). Decreased dynorphin A (1-17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury. *Brain research bulletin*, 67(3), 189–195.
- Finnerup, N. B., Norrbrink, C., Trok, K., Piehl, F., Johannesen, I. L., Sørensen, J. C., et al. (2014). Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *The journal of pain*, 15(1), 40–48.
- Gao, R., Li, X., Xi, S., Wang, H., Zhang, H., Zhu, J., et al. (2016). Exogenous Neuritin Promotes Nerve Regeneration After Acute Spinal Cord Injury in Rats. *Human gene therapy*, 27(7), 544–554.
- GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(1), 56–87.
- Gelderd, J. B., & Chopin, S. F. (1977). The vertebral level of origin of spinal nerves in the rat. *The Anatomical record*, 188(1), 45–47.
- Geoffroy, C. G., Hilton, B. J., Tetzlaff, W., & Zheng, B. (2016). Evidence for an Age-Dependent Decline in Axon Regeneration in the Adult Mammalian Central Nervous System. *Cell reports*, 15(2), 238–246.
- Geoffroy, C. G., Meves, J. M., & Zheng, B. (2017). The age factor in axonal repair after spinal cord injury: A focus on neuron-intrinsic mechanisms. *Neuroscience letters*, 652, 41–49.
- Ghosh, A., Haiss, F., Sydekum, E., Schneider, R., Gullo, M., Wyss, M. T., et al. (2010). Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury. *Nature neuroscience*, 13(1), 97–104.
- Gilerovich, E. G., Moshonkina, T. R., Fedorova, E. A., Shishko, T. T., Pavlova, N. V., Gerasimenko, Y. P., et al. (2008). Morpho-functional characteristics of the lumbar enlargement of the spinal cord in rats. *Neuroscience and behavioral physiology*, 38(8), 855–860.
- Hamid, R., Averbek, M. A., Chiang, H., Garcia, A., Al Mousa, R. T., Oh S. J., et al. (2018). Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World journal of urology*, 36(10), 1517–1527.
- Hanna, A., Thompson, D. L., Hellenbrand, D. J., Lee, J. S., Madura, C. J., Wesley, M. G., et al. (2016). Sustained release of neurotrophin-3 via calcium phosphate-coated sutures promotes axonal regeneration after spinal cord injury. *Journal of neuroscience research*, 94(7), 645–652.
- Holtz, K. A., Lipson, R., Noonan, V. K., Kwon, B. K., & Mills, P. B. (2017). Prevalence and Effect of Problematic Spasticity After Traumatic Spinal Cord Injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 98(6), 1132–1138.
- Hou, S., & Rabchevsky, A. G. (2014). Autonomic consequences of spinal cord injury. *Comprehensive Physiology*, 4(4), 1419–1453.
- Hsieh, T. H., Tsai, J. Y., Wu, Y. N., Hwang, I. S., Chen, T. I., & Chen, J. J. (2010). Time course quantification of spastic hypertonia following spinal hemisection in rats. *Neuroscience*, 167(1), 185–198.

- [Jaerve, A., Schiwy, N., Schmitz, C., & Mueller, H. W. \(2011\). Differential effect of aging on axon sprouting and regenerative growth in spinal cord injury. *Experimental neurology*, 231\(2\), 284–294.](#)
- [Khorasanizadeh, M., Yousefifard, M., Eskian, M., Lu, Y., Chalangari, M., Harrop, J. S., et al. \(2019\). Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery. Spine*, 1–17. Advance online publication.](#)
- [Kopach, O., Medvediev, V., Krotov, V., Borisyyuk, A., Tsymbaliuk, V., & Voitenko, N. \(2017\). Opposite, bidirectional shifts in excitation and inhibition in specific types of dorsal horn interneurons are associated with spasticity and pain post-SCI. *Scientific reports*, 7\(1\), 5884.](#)
- [Krueger, H., Noonan, V. K., Trenaman, L. M., Joshi, P., & Rivers, C. S. \(2013\). The economic burden of traumatic spinal cord injury in Canada. *Chronic diseases and injuries in Canada*, 33\(3\), 113–122.](#)
- [Lee, S. J., Nam, T. W., Kim, C. H., & Hwang, J. M. \(2019\). Knowledge and attitude of nonpsychiatric physicians regarding suicide in spinal cord injury patients and need for structured psychiatric education for suicide prevention: A prospective survey pilot study. *Medicine*, 98\(11\), e14901.](#)
- [Li, L. S., Yu, H., Raynald, R., Wang, X. D., Dai, G. H., Cheng, H. B., et al. \(2017\). Anatomical mechanism of spontaneous recovery in regions caudal to thoracic spinal cord injury lesions in rats. *PeerJ*, 5, e2865.](#)
- [Li, P., Xu, Y., Cao, Y., & Wu, T. \(2020\). 3D Digital Anatomic Angioarchitecture of the Rat Spinal Cord: A Synchrotron Radiation Micro-CT Study. *Frontiers in neuroanatomy*, 14, 41.](#)
- [Liu, S., Schackel, T., Weidner, N., & Puttagunta, R. \(2018\). Biomaterial-Supported Cell Transplantation Treatments for Spinal Cord Injury: Challenges and Perspectives. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 430.](#)
- [Liu, S., Xie, Y. Y., & Wang, B. \(2019\). Role and prospects of regenerative biomaterials in the repair of spinal cord injury. *Neural regeneration research*, 14\(8\), 1352–1363.](#)
- [Manohar, A., Foffani, G., Ganzer, P. D., Bethea, J. R., & Moxon, K. A. \(2017\). Cortex-dependent recovery of unassisted hindlimb locomotion after complete spinal cord injury in adult rats. *eLife*, 6, e23532.](#)
- [Mazensky, D., Flesarova, S., & Sulla, I. \(2017\). Arterial Blood Supply to the Spinal Cord in Animal Models of Spinal Cord Injury. A Review. *Anatomical record \(Hoboken, N.J. : 2007\)*, 300\(12\), 2091–2106.](#)
- [Mekki, M., Delgado, A. D., Fry, A., Putrino, D., & Huang, V. \(2018\). Robotic Rehabilitation and Spinal Cord Injury: a Narrative Review. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 15\(3\), 604–617.](#)
- [Metz, G. A., Merkler, D., Dietz, V., Schwab, M. E., & Fouad, K. \(2000\). Efficient testing of motor function in spinal cord injured rats. *Brain research*, 883\(2\), 165–177.](#)
- [Mills, C. D., Hains, B. C., Johnson, K. M., & Hulsebosch, C. E. \(2001\). Strain and model differences in behavioral outcomes after spinal cord injury in rat. *Journal of neurotrauma*, 18\(8\), 743–756.](#)
- [Moonen, G., Satkunendrarajah, K., Wilcox, J. T., Badner, A., Mothe, A., Foltz, W., et al. \(2016\). A New Acute Impact-Compression Lumbar Spinal Cord Injury Model in the Rodent. *Journal of neurotrauma*, 33\(3\), 278–289.](#)
- [Nielsen, J. B., Crone, C., & Hultborn, H. \(2007\). The spinal pathophysiology of spasticity--from a basic science point of view. *Acta physiologica \(Oxford, England\)*, 189\(2\), 171–180.](#)
- [Nishimura, Y., & Isa, T. \(2012\). Cortical and subcortical compensatory mechanisms after spinal cord injury in monkeys. *Experimental neurology*, 235\(1\), 152–161.](#)
- [Oliveri, R. S., Bello, S., & Biering-Sørensen, F. \(2014\). Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: systematic review with meta-analyses of rat models. *Neurobiology of disease*, 62, 338–353.](#)
- [Olude, M. A., Mustapha, O. A., Ogunbunmi, T. K., & Olopade, J. O. \(2013\). The vertebral column, ribs, and sternum of the African giant rat \(*Cricetomys gambianus* waterhouse\). *TheScientificWorldJournal*, 2013, 973537.](#)
- [Özkan, Z.E. \(2007\). Macro-anatomical investigations on the skeletons of mole-rat \(*Spalax leucodon* Nordmann\) III. Skeleton axiale. *Veterinarski arhiv*, 77 \(3\), 281-289.](#)
- [Paveliev, M., Fenrich, K. K., Kislin, M., Kuja-Panula, J., Kuleskiy, E., Varjosalo, M., et al. \(2016\). HB-GAM \(pleiotrophin\) reverses inhibition of neural regeneration by the CNS extracellular matrix. *Scientific reports*, 6, 33916.](#)
- [Pertici, V., Amendola, J., Laurin, J., Gignes, D., Madaschi, L., Carelli, S., et al. \(2013\). The use of poly\(N-\[2-hydroxypropyl\]-methacrylamide\) hydrogel to repair a T10 spinal cord hemisection in rat: a behavioural, electrophysiological and anatomical examination. *ASN neuro*, 5\(2\), 149–166.](#)
- [Pretz, C. R., Kozlowski, A. J., Chen, Y., Charlifue, S., & Heinemann, A. W. \(2016\). Trajectories of Life Satisfaction After Spinal Cord Injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 97\(10\), 1706–1713.e1.](#)
- [Rao, S. N., & Pearse, D. D. \(2016\). Regulating Axonal Responses to Injury: The Intersection between Signaling Pathways Involved in Axon Myelination and The Inhibition of Axon Regeneration. *Frontiers in molecular neuroscience*, 9, 33.](#)
- [Sachdeva, R., Gao, F., Chan, C., & Krassioukov, A. V. \(2018\). Cognitive function after spinal cord injury: A systematic review. *Neurology*, 91\(13\), 611–621.](#)

- [Schwab, M. E., & Bartholdi, D. \(1996\). Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiological reviews*, 76\(2\), 319–370.](#)
- [Scremin, O. U. \(2015\). Cerebral vascular system. In G. Paxinos \(Ed.\), *The rat nervous system* \(4th ed., pp. 985–1011\). Elsevier.](#)
- [Shah, M., Peterson, C., Yilmaz, E., Halalmeh, D. R., & Moisi, M. \(2020\). Current advancements in the management of spinal cord injury: A comprehensive review of literature. *Surgical neurology international*, 11, 2.](#)
- [Siebert, J. R., Middleton, F. A., & Stelzner, D. J. \(2010\). Long descending cervical propriospinal neurons differ from thoracic propriospinal neurons in response to low thoracic spinal injury. *BMC neuroscience*, 11, 148.](#)
- [Singh, A., Tetreault, L., Kalsi-Ryan, S., Nouri, A., & Fehlings, M. G. \(2014\). Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clinical epidemiology*, 6, 309–331.](#)
- [Steeves J. D. \(2015\). Bench to bedside: challenges of clinical translation. *Progress in brain research*, 218, 227–239.](#)
- [Sutherland, T. C., & Geoffroy, C. G. \(2020\). The Influence of Neuron-Extrinsic Factors and Aging on Injury Progression and Axonal Repair in the Central Nervous System. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 190.](#)
- [Swieck, K., Conta-Steencken, A., Middleton, F. A., Siebert, J. R., Osterhout, D. J., & Stelzner, D. J. \(2019\). Effect of lesion proximity on the regenerative response of long descending propriospinal neurons after spinal transection injury. *BMC neuroscience*, 20\(1\), 10.](#)
- [Tran, A. P., Warren, P. M., & Silver, J. \(2018\). The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury. *Physiological reviews*, 98\(2\), 881–917.](#)
- [Ung, R. V., Lapointe, N. P., Tremblay, C., Larouche, A., & Guertin, P. A. \(2007\). Spontaneous recovery of hindlimb movement in completely spinal cord transected mice: a comparison of assessment methods and conditions. *Spinal cord*, 45\(5\), 367–379.](#)
- [Wan, F. J., Chien, W. C., Chung, C. H., Yang, Y. J., & Tzeng, N. S. \(2020\). Association between traumatic spinal cord injury and affective and other psychiatric disorders-A nationwide cohort study and effects of rehabilitation therapies. *Journal of affective disorders*, 265, 381–388.](#)
- [Wang, Y., Tan, H., & Hui, X. \(2018\). Biomaterial Scaffolds in Regenerative Therapy of the Central Nervous System. *BioMed research international*, 2018, 7848901.](#)
- [Webb, A. A., & Muir, G. D. \(2002\). Compensatory locomotor adjustments of rats with cervical or thoracic spinal cord hemisections. *Journal of neurotrauma*, 19\(2\), 239–256.](#)
- [Woerly, S., Awosika, O., Zhao, P., Agbo, C., Gomez-Pinilla, F., de Vellis, J., et al. \(2005\). Expression of heat shock protein \(HSP\)-25 and HSP-32 in the rat spinal cord reconstructed with NeuroGel. *Neurochemical research*, 30\(6-7\), 721–735.](#)
- [Woerly, S., Doan, V. D., Evans-Martin, F., Paramore, C. G., & Peduzzi, J. D. \(2001 a\). Spinal cord reconstruction using NeuroGel implants and functional recovery after chronic injury. *Journal of neuroscience research*, 66\(6\), 1187–1197.](#)
- [Woerly, S., Doan, V. D., Sosa, N., de Vellis, J., & Espinosa, A. \(2001 b\). Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 19\(1\), 63–83.](#)
- [Woerly, S., Doan, V. D., Sosa, N., de Vellis, J., & Espinosa-Jeffrey, A. \(2004\). Prevention of gliotic scar formation by NeuroGel allows partial endogenous repair of transected cat spinal cord. *Journal of neuroscience research*, 75\(2\), 262–272.](#)
- [Woerly, S., Petrov, P., Syková, E., Roitbak, T., Simonová, Z., & Harvey, A. R. \(1999\). Neural tissue formation within porous hydrogels implanted in brain and spinal cord lesions: ultrastructural, immunohistochemical, and diffusion studies. *Tissue engineering*, 5\(5\), 467–488.](#)
- [Woerly, S., Pinet, E., De Robertis, L., Bousmina, M., Laroche, G., Roitback, T., et al. \(1998\). Heterogeneous PHPMA hydrogels for tissue repair and axonal regeneration in the injured spinal cord. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*, 9\(7\), 681–711.](#)
- [Woerly, S., Pinet, E., de Robertis, L., Van Diep, D., & Bousmina, M. \(2001 c\). Spinal cord repair with PHPMA hydrogel containing RGD peptides \(NeuroGel\). *Biomaterials*, 22\(10\), 1095–1111.](#)
- [Woerly, S., Plant, G. W., & Harvey, A. R. \(1996\). Cultured rat neuronal and glial cells entrapped within hydrogel polymer matrices: a potential tool for neural tissue replacement. *Neuroscience letters*, 205\(3\), 197–201.](#)
- [Zavvarian, M. M., Hong, J., & Fehlings, M. G. \(2020\). The Functional Role of Spinal Interneurons Following Traumatic Spinal Cord Injury. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 127.](#)
- [Zhang, Q., Shi, B., Ding, J., Yan, L., Thawani, J. P., Fu, C., et al. \(2019\). Polymer scaffolds facilitate spinal cord injury repair. *Acta biomaterialia*, 88, 57–77.](#)
- [Zhang, Q., Yan, S., You, R., Kaplan, D. L., Liu, Y., Qu, J., et al. \(2016\). Multichannel silk protein/laminin grafts for spinal cord injury repair. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 104\(12\), 3045–3057.](#)
- [Zhang, Z., Nonaka, H., Nagayama, T., Hatori, T., Ihara, F., Zhang, L., et al. \(2001\). Circulatory disturbance of rat spinal cord induced by occluding ligation of the dorsal spinal vein. *Acta neuropathologica*, 102\(4\), 335–338.](#)
- [Zhao, Y. Y., Yuan, Y., Chen, Y., Jiang, L., Liao, R. J., Wang, L., et al. \(2015\). Histamine promotes locomotion recovery after spinal cord hemisection via inhibiting astrocytic scar formation. *CNS neuroscience & therapeutics*, 21\(5\), 454–462.](#)

ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІДНОВНОГО ВПЛИВУ МАКРОПОРИСТОГО ГІДРОГЕЛЮ НА ОСНОВІ N-(2-ГІДРОКСИПРОПІЛ) МЕТАКРИЛАМІДУ ВІД ТЯЖКОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЛАЦЕРАЦІЙНОЇ ТРАВМИ СПИННОГО МОЗКУ

Абдалла Ібрагім¹, Медведєв Володимир²,
Драгунцова Наталія³, Войтенко Нана⁴,
Цимбалюк Віталій⁵

¹Аспірант кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна

²Доктор медичних наук, доцент, професор кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна

³Науковий співробітник лабораторії експериментальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Україна

⁴Доктор біологічних наук, професор, завідувач відділом сенсорної сигналізації Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Україна

⁵Доктор медичних наук, професор, академік НАН та НАМН України, завідувач кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна

Анотація: відновлення втрачених функцій травмованого спинного мозку — одна із найтяжчих біомедичних проблем сучасності. Метою даної роботи було з'ясування залежності відновного впливу макропористого гідрогелю на основі N-(2-гідроксипропіл)метакриламиду (hydrogel, HG) від ступеню лацераційної травми спинного мозку у молодому віці. Дослідження виконано на щурах-самцях (вік — ~1 місяць, маса — ~50 г, інбредні похідні лінії Wistar), сформовано 4 експериментальні групи — 1) бічний половинний перетин (sectio) спинного мозку на рівні сегментів $\sim T_{12}-T_{13}$ (Sect; n=11); 2) висічення (excisio) бічного половинного фрагменту спинного мозку довжиною ~1 мм на аналогічному рівні (Exc; n=8); 3) бічний половинний перетин спинного мозку на аналогічному рівні і негайна імплантація у зону травми фрагменту гідрогелю (HGsect; n=11); 4) висічення бічного половинного фрагменту спинного мозку на аналогічному рівні і негайна імплантація у зону дефекту фрагменту гідрогелю (HGexc; n=6). Оцінку рухової функції і спастичності задньої паретичної кінцівки здійснено, відповідно, за шкалою Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) і Ashworth у власних технічних модифікаціях, одним експериментатором, умовно засліпленим стосовно індивідуальних

ЗАВИСИМОСТЬ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА МАКРОПОРИСТОГО ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ N-(2-ГИДРОКСИПРОПИЛ) МЕТАКРИЛАМИДА ОТ ТЯЖЕСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛАЦЕРАЦИОННОЙ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

Абдалла Ібрагім¹, Медведєв Володимир²,
Драгунцова Наталія³, Войтенко Нана⁴,
Цимбалюк Віталій⁵

¹Аспірант кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені А.А. Богомольця, Україна

²Доктор медичних наук, доцент, професор кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені А.А. Богомольця, Україна

³Науковий співробітник лабораторії експериментальної нейрохірургії ГУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Україна

⁴Доктор біологічних наук, професор, завідувач відділом сенсорної сигналізації Інституту фізіології імені А.А. Богомольця НАН України, Україна

⁵Доктор медичних наук, професор, академік НАН та НАМН України, завідувач кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені А.А. Богомольця, Україна

Аннотация: восстановление утраченных функций травмированного спинного мозга — одна из наиболее тяжелых биомедицинских проблем современности. Целью данной работы было изучение зависимости восстановительного эффекта имплантации аморфного макропористого гидрогеля на основе N-(2-гидроксипропил)метакриламида (hydrogel, HG) от тяжести лацерационной травмы спинного мозга у молодых животных. Исследование выполнено на крысах-самцах (возраст — ~1 мес, масса — ~50 г, инбредные производные линии Wistar), сформировано 4 экспериментальные группы — 1) боковое половинное пересечение (sectio) спинного мозга на уровне сегментов $\sim T_{12}-T_{13}$ (Sect; n=11); 2) иссечение (excisio) бокового половинного фрагмента спинного мозга длиной ~1 мм на аналогичном уровне (Exc; n=8); 3) боковое половинное пересечение спинного мозга на аналогичном уровне и немедленная имплантация в зону травмы фрагмента гидрогеля (HGsect; n=11); 4) иссечение бокового половинного фрагмента спинного мозга на аналогичном уровне и немедленная имплантация в зону дефекта фрагмента гидрогеля (HGexc; n=6). Оценку двигательной функции и спастичности задней паретичной конечности осуществлено, соответственно, за шкалой Basso-

ознак усіх прооперованих ним тварин і попередніх результатів тестування. Тривалість спостереження — ~5 міс. Критерії невключення: рівень функції задньої іпсилатеральної кінцівки через 1 тиждень після травми >9 балів BBB, рівень функції задньої контрлатеральної кінцівки протягом тривалого періоду спостереження ≤ 14 балів BBB. Представлення і аналіз результатів — згідно зі стандартизованою часовою сіткою з інтерполяційним відтворенням індивідуальних рівнів рухової функції і спастичності у виїняткових випадках. Асимптотичні відмінності реальних термінів спостереження порівнюваних груп і підгруп — протягом перших трьох тижнів, а також через 8 тиж і через 3 міс після травми. Було з'ясовано, що через тиждень після травми рівень рухової функції у групі Exc складав 0.9 ± 0.5 бала BBB, у групі HGexc — 3.6 ± 1.2 бала, у групі Sect — 5.9 ± 1.1 бала, у групі HGsect — 6.0 ± 1.0 бала. Через 5 міс рівень рухової функції у групі Sect становив 9.5 ± 1.0 бала BBB, у групі HGsect — 9.5 ± 1.1 бала, у групі Exc — 0.8 ± 0.3 бала, в групі HGexc — 4.5 ± 1.8 бала. На цьому ж терміні спостереження рівень спастичності у групах Sect і HGsect становив, відповідно, 0.8 ± 0.2 і 0.8 ± 0.3 бала Ashworth, у групі HGexc — 1.8 ± 0.7 бала, у групі Exc — 3.6 ± 0.3 бала. Протягом усього експерименту значущих відмінностей рівня рухової функції між групами Sect і HGsect не виявлено, а для груп Exc і HGexc — зафіксовано лише через 5 тиж після травми. Істотну різницю рівня спастичності для груп Sect і HGsect спостерігали через 1 тиждень після травми, для груп HGexc і Exc — протягом перших 2-х міс експерименту. Для груп Sect і Exc достовірну різницю як рівня рухової функції, так і рівня спастичності виявляли на усіх термінах спостереження. Для груп HGsect і HGexc істотна різниця рівня рухової функції була характерною на усіх термінах, за виключенням кінця першого і 7-го тижня, тоді як відмінності рівня спастичності впродовж експерименту залишалися несуттєвими. Таким чином, апробований гідрогель у молодому віці проявляє істотний відновний вплив лише при травмі із об'ємним дефектом речовини спинного мозку.

Ключові слова: травма спинного мозку, задня кінцівка, парез, м'язова спастичність, регенерація спинного мозку, гідрогелі.

Beattie–Bresnahan (BBB) и Ashworth, в наших технических модификациях, одним экспериментатором, условно заслепленным относительно индивидуальных признаков всех прооперированных им животных и предыдущих результатов тестирования. Длительность наблюдения — ~5 мес. Критерии невключения: уровень функции задней ипсилатеральной конечности через 1 неделю после травмы >9 баллов BBB, уровень функции задней контрлатеральной конечности в течение длительного периода наблюдения ≤ 14 баллов BBB. Представление и анализ результатов — согласно со стандартизированной временной сеткой с интерполяционным воспроизведением индивидуальных уровней двигательной функции и спастичности в исключительных случаях. Асимптотические различия реальных сроков тестирования сравниваемых групп и подгрупп — в течении первых трех недель, а также через 8 нед и через 3 мес после травмы. Было выявлено, что через неделю после травмы уровень двигательной функции в группе Exc составлял 0.9 ± 0.5 балла BBB, в группе HGexc — 3.6 ± 1.2 балла, в группе Sect — 5.9 ± 1.1 балла, в группе HGsect — 6.0 ± 1.0 балла. Через 5 мес уровень двигательной функции в группе Sect составлял 9.5 ± 1.0 балла BBB, в группе HGsect — 9.5 ± 1.1 балла, в группе Exc — 0.8 ± 0.3 балла, в группе HGexc — 4.5 ± 1.8 балла. На этом же сроке наблюдения уровень спастичности в группах Sect и HGsect составил, соответственно, 0.8 ± 0.2 и 0.8 ± 0.3 балла Ashworth, в группе HGexc — 1.8 ± 0.7 балла, в группе Exc — 3.6 ± 0.3 балла. В течение всего эксперимента значимых различий уровня двигательной функции между группами Sect и HGsect не выявлено, а для групп Exc и HGexc — выявлено только через 5 нед после травмы. Достоверную разницу уровня спастичности для групп Sect и HGsect наблюдали через 1 неделю после травмы, для групп HGexc и Exc — в течение первых 2-х мес эксперимента. Для групп Sect и Exc существенные отличия как уровня двигательной функции, так и уровня спастичности выявляли на всех сроках наблюдения. Для групп HGsect и HGexc достоверная разница уровня двигательной функции была характерна на всех сроках, за исключением конца первой и 7-й недели, тогда как отличия уровня спастичности в течение эксперимента оставались незначительными. Таким образом, апробированный гидрогель в молодом возрасте проявляет ощутимый положительный эффект только при более тяжелой форме травмы, со значительным пространственным дефектом спинного мозга.

Ключевые слова: травма спинного мозга, задняя конечность, парез, мышечная спастичность, регенерация спинного мозга, гидрогели.

UDC 616.89-008-07:616.98-036.8:578.834

[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.22-29](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.22-29)

Received: September 14, 2021

Accepted: November 29, 2021

CLINICAL FEATURES OF ANXIETY DISORDER IN POST-COVID-19 SYNDROME AND FINDING OF ITS PREDICTORS

Boiko Dmytro

PhD, Poltava State Medical University, Ukraine

Abstract: *the article summarizes and describes clinical features of anxiety disorders in post-COVID-19 syndrome. Mental and neurological disorders occupy a leading place in the structure of post-COVID syndrome. Recent studies indicate an increase in the incidence of anxiety disorders in individuals with COVID-19. However, no clinical or laboratory features of the post-COVID anxiety disorders have been identified. Therefore, our study aimed to describe the clinical features of anxiety disorders in the post-COVID period and to develop a mathematical prognostic model to identify potential predictors of post-COVID anxiety disorder. We conducted a case-control clinical study, which included 145 males and females, which were divided into 2 groups, namely: group 1 - patients who became ill with COVID-19 during the last 6 months and group 2 - persons who were not ill with COVID-19 during the last 6 months. The clinical interview included the registration of symptoms of the debut and the time of the debut relative to the episode of COVID-19. The Beck anxiety inventory was used for the assessment of the overall level of anxiety. The State-trait anxiety inventory was used to assess state and trait anxiety. Statistical analysis of the data was performed using the program EZR Statistics 1.54. Anxiety disorders during the first 6 months after COVID-19 develop more often than those who have not had the disease in the last six months. Patients who had COVID-19 in the last 5-24 weeks have an increased risk of anxiety disorders during this period and therefore require close medical supervision and sufficient awareness of the likely symptoms. People with a post-COVID anxiety disorder reported the presence of autonomic symptoms, including excessive sweating and tachycardia, a feeling of inner emptiness, as well as circadian rhythm disorders in the form of difficulty falling asleep and waking up at the desired time. It should be noted that the overall frequency of detection of anxiety disorders in the post-COVID period is increasing. It has been established that the risk of developing post-COVID disorder decreases with knowledge of the fact of contact with an infected person before the COVID onset and increases with a heightened level of prior personal anxiety. Circadian rhythm disorders, in particular sleep phase shift and abnormal fatigue, may be predictors of post-COVID anxiety disorder.*

Key words: [mood disorders](#), [anxiety](#), [circadian rhythm](#), [circadian clocks](#), [post-acute COVID-19 syndrome](#), [fatigue](#), [sleep wake disorders](#)

Introduction. The COVID-19 pandemic continues to affect people around the world and damage the health and political systems of the states. Since most patients survive this disease, the problem of the long-term consequences of this infection is a pressing issue (Jiang & McCoy, 2020). A year ago, the existence of post-COVID syndrome was questioned, but it was assumed that its existence may be due to the persistence of symptoms for 6 months after the disease (Lamprecht, 2020). It is generally accepted that post-covid syndrome includes symptoms that appear after the 4th week after the disease persisting for a later period and are directly related to the coronavirus infection (Carod Artal, 2021). However, now more and more researchers are discussing the symptoms of the whole syndrome and trying to classify it based on various approaches. For example, it is proposed to divide the symptoms that occur after

COVID-19 according to the time of their occurrence (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021), namely:

Symptoms potentially associated with acute COVID-19 – up to 4–5 weeks;

Acute post-COVID – from week 5 to week 12;

Long post-COVID – from week 12 to week 24;

Persistent post-COVID – more than 24 weeks.

Mental and neurological disorders occupy a leading place in the structure of post-COVID syndrome. Many authors point to the persistence of pathological fatigue, anxiety disorders, depression, sleep disorders, and circadian rhythm disorders, as well as disorders of the autonomic nervous system in the post-COVID period (Dani et al., 2021; El Sayed et al., 2021; Szekanez & Vályi-Nagy, 2021; Zolotovskaya et al., 2021). These disorders persist in patients even 6 months after the disease. Therefore, many researchers have studied

not only the specifics of drug treatment but also non-pharmacological methods of COVID-19 treatment and its effects during a pandemic, including exposure to physical factors, physical rehabilitation, and psychotherapy (Hussain et al., 2021; Jimeno-Almazán et al., 2021; PLAKUN, 2020).

Recent studies indicate an increase in the incidence of anxiety disorders in individuals with COVID-19 (Yong, 2021). Studies show an increase in the prevalence of anxiety disorders with the spread of any socially significant disease that causes an epidemic or pandemic, as it is an important traumatic factor (de Sousa Moreira et al., 2021). However, what makes SARS-CoV2 even more interesting and draws scientific attention is that it is neurotropic. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 can be realized by blood transfer to tissues with a high level of vascularization, by trans-synaptic transfer from infected neurons, through the olfactory nerve, or the blood-encephalic barrier (Lukiw et al., 2020). This causes complex multivariate manifestations of the post-COVID syndrome.

The neuropsychiatric manifestations of post-COVID syndrome are partly explained by an imbalance of neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and the hormone melatonin, which may occur against the background of a cytokine storm due to severe infectious disease (Attademo & Bernardini, 2021). Decreases in serotonin levels with increasing severity of COVID-19 have been reported and may be used as a biomarker of disease progression (Soria-Castro et al., 2021). The determination of bioactive substances' blood levels can be useful for the improvement of a diagnostic process of post-COVID anxiety disorder due to the key role in the pathogenesis of affective disorders. However, to date, no clinical or laboratory features of the course of anxiety disorders in the post-COVID syndrome have been identified. Therefore, our study aimed to describe the clinical features of anxiety disorders in the post-COVID period and to develop a mathematical prognostic model to identify potential predictors of post-COVID anxiety disorder.

Methods. We conducted a case-control study, which included 145 males and females, aged 18 to 59 years, who consulted a family physician for a preventive examination. All respondents were divided into 2 groups according to the anamnesis data, namely: group 1 (experimental) - patients who became ill with COVID-19 during the last 6 months ($n = 69$) and group 2 (control) - persons who were not ill with COVID-19 during the last 6 months ($n = 76$). Criteria for inclusion in group 1: COVID-19 in the anamnesis, confirmed by PCR testing, post-COVID syndrome (5-24 weeks from the onset of symptoms of COVID-19), age from 18 to 59 years. The criteria for inclusion in the control group was the absence of COVID-19 in the anamnesis. The criteria for exclusion were the presence of concomitant severe

somatic pathology, a history of mental disorders before COVID-19, including anxiety disorder at the time of the onset of coronavirus infection, the appearance of symptoms of coronavirus infection 5 weeks ago and later. Patients with COVID-19 were surveyed on the severity of the clinical course and awareness of the previous contact with an infected person.

The clinical interview included the registration of symptoms of the debut and the time of the debut relative to the episode of COVID-19.

To assess the overall level of anxiety, the Beck anxiety inventory was used, according to which the sum of scores less than 22 indicates low anxiety, 22-35 – moderate, and 36-63 – potentially concerning levels of anxiety.

The State-trait anxiety inventory was used to assess state and trait anxiety. Each scale contains 20 questions, which should be answered with the help of Likert 4-point frequency scale, ranging from 1 point (never) to 4 points (very often). Personal anxiety means a motive and an acquired behavioral attitude that forces a person to perceive objectively safe things as a source of danger, that is, to react with anxiety that does not correspond to the real conditions. Situational anxiety characterizes a person's condition at the time of examination, which occurs as an emotional response to an extreme or stressful situation, can vary in intensity, and change dynamically. The sum of points on each scale varies from 20 to 80, along with the larger values corresponding to a more pronounced anxiety syndrome. It is considered that <30 points is a low level of anxiety, 31-45 points – average, >45 points – high.

All patients were provided with comprehensive information on the possible benefits and outcomes of the study. Study participants gave informed consent to participate in the study before the start of all procedures. The study was approved by the Bioethics Committee of Poltava State Medical University and conducted by the principles of Good Clinical Practice (ICH E2 (R6) GCP).

Statistical analysis of the data was performed using the program EZR Statistics 1.54 (from 20.12.2020), which is publicly available on the website of the Medical University of Jichi, Japan.

The normality of the distribution of the obtained results was checked using the Shapiro-Wilk test. Normally distributed quantitative indicators are presented as the mean value (M) and the standard error of the mean (m). Qualitative indicators are presented in the form of absolute quantity (n) and percent (%). Analysis of differences between the two groups was performed using the T-test for independent groups. Multiple comparisons of qualitative indicators were performed using the criterion χ^2 with Yates correction. To determine the relationship between qualitative variables, a risk ratio with a 95% confidence interval was calculated. To

determine the predictors of the development of post-COVID anxiety disorder, a multivariate binary logistic regression analysis was performed by the Wald reverse inclusion method with a threshold for inclusion $p < 0.05$ and for exclusion $p < 0.1$. Quality assessment of the prognostic model was performed by ROC analysis with the choice of maximum sensitivity and specificity. For all measurements, the critical value was $p < 0.05$, at which the results were considered statistically significant.

Results. The mean age of patients in group 1 was 37.6 ± 7.3 years and in group 2 – 39.4 ± 6.9 years. Group 1 included 22 (32%) men and 47 (78%) women, and group 2 – 31 (41%) men and 33 (66%) women. No statistically significant age ($p = 0.436$) and gender ($p = 0.311$) differences were found.

25 patients (36%) from group 1 reported a mild course of the disease, 28 (41%) – moderate and 16 (23%) – severe. Among them, only 26 (38%) patients knew about contact with an infected person before the onset of COVID, which can be an additional psychotraumatic factor.

In group 1, anxiety disorders were found in 46 (67%) patients, and group 2 – in 37 (49%) people. Among those who underwent COVID-19, the appearance of anxiety symptoms in the period from 5 to 12 weeks was noted by 29 (63%) people, and from 12 to 24 weeks – 17 (37%) people. It was found that in group 1 the frequency of anxiety is higher ($\chi^2 = 4.54$, $p = 0.34$) compared to group 2. For people with COVID-19 the risk of developing anxiety disorders is 1.24 times higher (RR=1.243, 95% CI 1.06-1.49, $p = 0.036$).

Complaints of pathological fatigue (in 41 people - 89%), constant feeling of danger (in 39 people - 85%), difficulties in falling asleep (in 35 people - 76%) and waking up (in 33 people - 72%), excessive sweating (in 29 people - 63%), tachycardia (in 27 people - 59%) and

feelings of inner emptiness (in 25 people - 54%) prevailed among patients of group 1. Along with this, in group 2 the most common complaints were a constant feeling of danger (in 23 people - 62%) and pathological fatigue (in 21 people - 57%). This data is summed up in table 1.

It was determined that in group 1, difficulties in falling asleep and waking up, tachycardia, excessive sweating, a constant sense of danger, and pathological fatigue were more common in group 1 than in group 2. Along with this, it should be noted that a constant sense of danger and pathological fatigue are noted by the majority of patients in both groups.

In group 1, the average score on the Beck anxiety inventory was 39.6 ± 1.7 points, and in group 2 - 23.3 ± 2.1 points, which was statistically significantly higher in group 1 ($p = 0.007$).

Among group 1 patients, 11 (24%) had low anxiety, 17 (37%) had moderate anxiety, and 18 (39%) had severe anxiety, while in group 2 20 patients (54%) had low anxiety, 8 (22%) – moderate and 9 (24%) – severe, concerning anxiety, as shown in Fig.1.

There was a statistically significantly higher frequency of moderate and severe anxiety in group 1, compared with group 2, where a low level prevails ($\chi^2 = 7.91$, $p = 0.019$). Thus, patients who had COVID-19 in the last 6 months show a higher level of anxiety, which may be a component of the post-COVID syndrome.

The average score of trait anxiety in group 1 was 47.2 ± 3.9 , and in group 2 – 32.8 ± 3.4 points, which had no statistically significant differences ($p = 0.134$). In addition, the level of state anxiety in group 1 was statistically significantly higher ($p = 0.003$) compared with group 2 and was 36.1 ± 2.5 and 32.7 ± 3.1 , respectively.

Low levels of state anxiety were found in 10 (22%) patients in group 1 and 17 (46%) in group 2, moderate in 15 (33%) of persons in group 1 and in 11 (30%) of group

Table 1. The structure of neuropsychiatric complaints of patients with anxiety disorders in the post-COVID period in comparison with respondents who had anxiety disorders but did not suffer from COVID-19, abs. (%)

Complaints	Groups		χ^2 value	p-value
	Group 1 (n=46)	Group 2 (n=37)		
Fear of death	18 (39%)	13 (35%)	0,257	0,612
Difficulties in falling asleep	35 (76%)	17 (46%)	6,73	0,010
Difficulties in waking up	33 (72%)	16 (43%)	5,76	0,017
Constant sense of danger	39 (85%)	23 (62%)	4,42	0,036
Irritability	14 (30%)	13 (35%)	0,048	0,827
Impaired concentration	13 (28%)	15 (41%)	0,89	0,346
Feelings of inner emptiness	25 (54%)	14 (38%)	1,37	0,243
Pathological fatigue	41 (89%)	21 (57%)	9,73	0,002
Dizziness	9 (20%)	11 (30%)	0,67	0,414
Tachycardia	27 (59%)	12 (32%)	4,67	0,031
Excessive sweating	29 (63%)	14 (38%)	4,26	0,040
Agitation	15 (33%)	9 (24%)	1,56	0,212

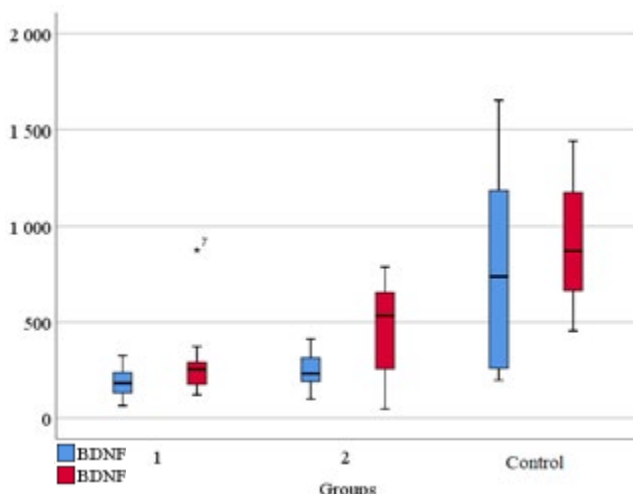


Figure 1. Level of anxiety in patients who had COVID-19 in the last 6 months, compared with respondents who had anxiety disorders but did not have COVID-19.

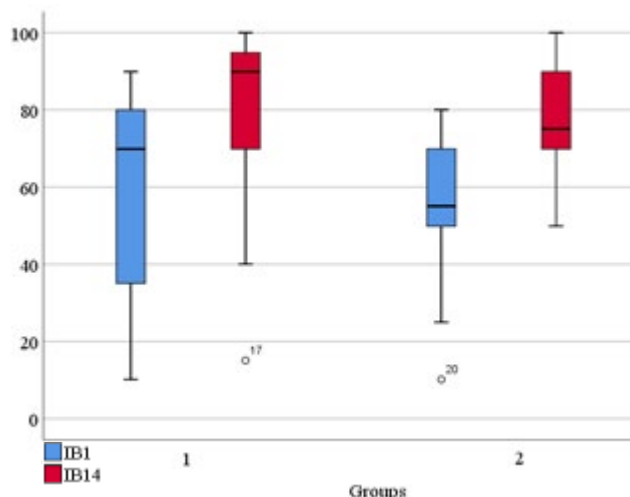


Figure 2. Level of trait and state anxiety in patients who had COVID-19 in the last 6 months, compared with respondents who had anxiety disorders but did not have COVID-19.

2, and severe in 21 (46%) and 9 (24%), respectively. The level of trait anxiety was low in 13 (28%) people in group 1 and 16 (43%) in group 2, moderate – in 21 (46%) in group 1 and 13 (35%) in group 2 and severe – in 12 (26%) and 8 (22%) accordingly, which is presented in fig.2. It was found that the level of state anxiety in individuals with COVID-19 was statistically significantly higher ($\chi^2 = 6.33, p = 0.043$) over the level of individuals with anxiety disorders but not suffering from coronavirus infection. However, the level of trait anxiety did not have significant differences between groups ($\chi^2 = 2.04, p = 0.361$)

To identify predictors of post-COVID anxiety disorder, a regression analysis of data from 69 patients in group 1 who had COVID-19 was performed. The analysis included complaints, features of the clinical course, severity of anxiety and its components, as well as anamnestic data. The model is summarized in 12 steps, with the remaining 5 independent predictors, which are presented in table.2.

We found that knowledge of the fact of contact with an infected person before the COVID-19 episode, difficulty falling asleep, difficulty waking up at the desired time, pathological fatigue, and level of personal anxiety all are of prognostic value for the risk of developing a post-COVID anxiety disorder. To be exact, the chance of developing anxiety in the post-COVID period decreases 2.4 times (OR=0.42, 95% CI 0.21-0.83, $p=0.036$) when knowing the fact of contact with the infected before the disease and increases by 2.9 times (OR=2.9, 95% CI 1.7-4.2, $p=0.008$) in the presence of complaints about the difficulty of falling asleep, 1.4 times (OR=1.4, 95% CI 1.07-2.8, $p=0.042$) with difficulties in waking up, 2.1 times (OR=2.1, 95% CI 1.6-3.7, $p=0.016$) in the presence of complaints of pathological fatigue, as well as 1.09 times (OR=1.09, 95% CI 1.02-1.19, $p=0.027$) for each point of personal anxiety.

Using the multivariate binary logistic regression analysis, we built a prognostic model of the risk of post-COVID anxiety disorder, which is described by equation 1:

Table 2. The structure of complaints of patients with anxiety disorders in the post-COVID period in comparison with healthy respondents

Parameter	B±m coefficient	Відношення шансів	95-% Confidence Interval	p-value
Const	-7,01±3,66	-	-	0,035
X1	-0,34±0,11	0,42	0,21-0,83	0,036
X2	1,09±0,18	2,9	1,7-4,2	0,008
X3	3,5±1,7	1,4	1,07-2,8	0,042
X4	3,2±1,1	2,1	1,6-3,7	0,016
X5	2,3±0,78	1,09	1,02-1,19	0,027

Note. X1 – the fact of contact with an infected person before the COVID-19, X2 – difficulty falling asleep, X3 – difficulty waking up, X4 – pathological fatigue, X5 – level of personal anxiety.

$$p = 1/(1+\exp(-7,01-0,34*X1+1,09*X2+3,5*X3+3,2*X4+2,3*X5)), (1)$$

The optimal test limit was selected by the Youden’s Index calculation method. The optimal decision limit was $Pgr. = 0.393$: for $P(\text{patient}) \geq Pgr.$ – you can predict the risk of post-COVID anxiety disorder, for $P(\text{patient}) < Pgr.$ – it is possible to predict the absence of development of post-COVID anxiety disorder.

To analyze the adequacy of the constructed model, we analyzed the curve of operational characteristics, which corresponds to our regression equation and is presented in Fig.3.

The accuracy of the constructed prognostic model was evaluated according to the training sample and was 94.2% (95% CI 84.3-99.8%). Point and interval estimates of the efficiency of the regression model were calculated from the matrix of classifications and were: - t

- the probability of a correctly predicted positive result (sensitivity) when using this model – 88.9% (95% CI 83.8-94.0%);
- probability of correctly predicted negative result (specificity) - 89.5% (95% CI 82.8-96.2%);
- predictability of a positive test result – 89.1% (95% CI 84.9-93.3%);
- predictability of a negative test result – 91.3% (95% CI 89.9-92.7%).

The constructed five-factor model revealed the dependence of the risk of post-COVID anxiety disorder on factor traits, the area under the ROC curve $AUC = 0.94 \pm 0.03$ (95% CI 0.84 - 0.99) statistically significant ($p < 0.001$) exceeds 0.5, which is evidence of the adequacy of the constructed model.

Discussion. Anxiety disorders during the first 6 months after COVID-19 develop more often than those who have not had the disease in the last six months. In our study, anxiety disorders were found in 67% of convalescents, while current studies show a frequency of persistence of post-COVID anxiety disorder 1 month after the disease in

42% of patients and 6 months after the onset of symptoms in 23% (Huang et al., 2021; Sher, 2021).

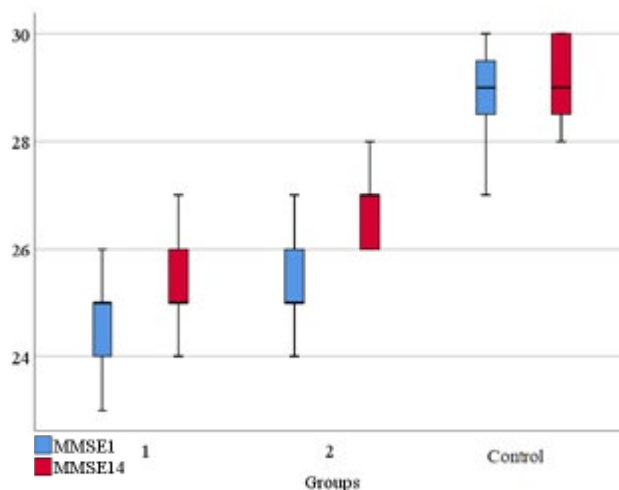
The development of anxiety disorders in the post-COVID syndrome occurs mainly during the period between 5-12 weeks after COVID, which corresponds to the period of acute post-COVID according to the classification proposed (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021).

Thus, patients who had COVID-19 in the last 5-24 weeks have an increased risk of anxiety disorders during this period and therefore require close medical supervision and sufficient awareness of the likely symptoms. The level of anxiety was also higher in those who had COVID-19, as evidenced by a cross-sectional study of the German population (Bäuerle et al., 2020). Elderly vulnerability to the development of anxiety symptoms after coronavirus infection has also been reported (Bergman et al., 2020). The increased level of state anxiety found in people with COVID-19 indicates its significant psycho-traumatic potential, combined with neurotropic effects, which may increase the risk of mental disorders in the post-COVID period.

Anxiety disorders after COVID-19, as well as in its absence in the anamnesis, are characterized by complaints of increased fatigue and a constant feeling of danger. However, in addition, people with a post-COVID anxiety disorder reported the presence of autonomic symptoms, including excessive sweating and tachycardia, a feeling of inner emptiness, as well as circadian rhythm disorders in the form of difficulty falling asleep and waking up at the desired time. It is thought that certain symptoms of post-COVID syndrome may be associated with immune-mediated damage to the autonomic nervous system, causing dysfunction of the autonomic nervous system (Dani et al., 2021; Larsen et al., 2021).

The COVID-19 pandemic caused serious sleep and sleep patterns disorders in all individuals. We found a delay in falling asleep and waking up, which may indicate a delayed sleep phase disorder. Recent studies emphasize a shift in circadian rhythm toward later falling asleep and an increase in daytime sleep in all occupational groups and a decrease in sleep quality and duration due to affective symptoms. (Epstein et al., 2021; Gupta et al., 2020). It is recommended to use drugs according to chronobiological strategy in the treatment of coronavirus infection since the role of a key component of the regulation of human circadian rhythm – the BMAL1 gene – has been established in the replication of SARS-CoV-2 (Zhuang et al., 2021). Sleep control in the human body depends on the balance between sleep-wake cycles and circadian rhythms realized by peripheral oscillators and suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus (Kaidashev, 2020). At the same time, slow and fast sleep play different roles in the consolidation of memory depending on its modality, as well as differently affect the psycho-emotional state and

Figure 3. ROC-curve of the prognostic model of post-COVID anxiety disorder



the tendency to develop anxiety (Shkodina et al., 2020). Serotonin and dopamine (Tariyanik et al., 2021) play an important role at different levels of the circadian system. They also play a key role in the pathogenesis of anxiety disorders and can act as a common pathogenetic link to this syndrome.

It is believed that the pathogenesis of the post-COVID syndrome is partly due to increased levels of IL-6 and the involvement of mast cells. Thus, the inflammatory lesion caused by this infection can cause mental disorders in predisposed individuals, in particular those with affective disorders (Anaya et al., 2021). The prognostic model built by us also indicates the level of personal anxiety as a predictor of post-COVID anxiety development. Knowledge of contact with a coronavirus-infected person before a diagnosis of COVID-19 reduced the risk of post-COVID anxiety disorder in the surveyed respondents. In addition, we found an increased risk of developing an anxiety disorder in the post-COVID period in the presence of complaints of pathological fatigue and circadian rhythm disorders, manifested by difficulty falling asleep and waking up at the desired time.

Further clinical studies are required to determine the relationship between circadian rhythm disorders and anxiety in the post-COVID period in order to optimize the treatment of the post-COVID syndrome. Our study had some limitations, including small sample size and a lack of laboratory and instrumental monitoring of patients with post-COVID symptoms, which should be

considered when planning future studies.

Conclusion. Summing up, it should be noted that the overall frequency of detection of anxiety disorders in the post-COVID period is increasing. Thus, post-COVID anxiety disorder is of particular importance for the treatment of the long-term effects of acute coronavirus infection. It has been established that the risk of developing post-COVID disorder decreases with knowledge of the fact of contact with an infected person prior to the COVID onset and increases with a heightened level of prior personal anxiety. Circadian rhythm disorders, in particular sleep phase shift and abnormal fatigue, may be predictors of post-COVID anxiety disorder.

Finding. This paper is supported by Poltava State Medical University (Research project 0121U108235 «Clinical-psychopathological and paraclinical examinations and optimization of medical and rehabilitation measures at the common forms of mental and comorbid disorders»).

Conflict of interests: Author declare no conflicts of interests.

Authors contribution: concept, methodology, formal analysis, research, resources, data curation, written - original project preparation, review and editing, visualization, supervision, project administration, acquisition of financing - D.B.

Consent to publication. Author has read and approved the final version of the manuscript. Author has agreed to publish this manuscript.

REFERENCES:

- Anaya, J.-M., Rojas, M., Salinas, M. L., Rodríguez, Y., Roa, G., Lozano, M., Rodríguez-Jiménez, M., Montoya, N., Zapata, E., Monsalve, D. M., Acosta-Ampudia, Y., & Ramírez-Santana, C. (2021). Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*, 20(11), 102947.
- Attademo, L., & Bernardini, F. (2021). Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *The European Journal of Psychiatry*, 35(1), 62–63.
- Bäuerle, A., Teufel, M., Musche, V., Weismüller, B., Kohler, H., Hetkamp, M., Dörrie, N., Schweda, A., & Skoda, E.-M. (2020). Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *Journal of Public Health*, 42(4), 672–678.
- Bergman, Y. S., Cohen-Fridel, S., Shrira, A., Bodner, E., & Palgi, Y. (2020). COVID-19 health worries and anxiety symptoms among older adults: the moderating role of ageism. *International Psychogeriatrics*, 32(11), 1371–1375.
- Carod Artal, F. J. (2021). Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Revista de Neurología*, 72(11), 384.
- Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R., & Lim, P. B. (2021). Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine*, 21(1), e63–e67.
- de Sousa Moreira, J. L., Barbosa, S. M. B., Vieira, J. G., Chaves, N. C. B., Felix, E. B. G., Feitosa, P. W. G., da Cruz, I. S., da Silva, C. G. L., & Neto, M. L. R. (2021). The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110159.
- El Sayed, S., Shokry, D., & Gomaa, S. M. (2021). Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacology Reports*, 41(1), 50–55.
- Epstein, L. J., Cai, A., Klerman, E. B., & Czeisler, C. A. (2021). Resolving delayed sleep-wake phase disorder with a pandemic: two case reports. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
- Fernández-de-las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L., & Florencio, L. L. (2021). Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2621.

Gupta, R., Grover, S., Basu, A., Krishnan, V., Tripathi, A., Subramanyam, A., Nischal, A., Hussain, A., Mehra, A., Ambekar, A., Saha, G., Mishra, K., Bathla, M., Jagiwala, M., Manjunatha, N., Nebhinani, N., Gaur, N., Kumar, N., Dalal, P., ... Avasthi, A. (2020). Changes in sleep pattern and sleep quality during COVID-19 lockdown. *Indian Journal of Psychiatry*, 62(4), 370.

Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220–232.

Hussain, H., Ahmad, S., Tsagkaris, C., Asghar, Z., Aborode, A. T., Essar, M. Y., Shkodina, A. D., Oyeyemi, A. A., Ahmad, S., & Kamal, M. A. (2021). Effect of Sunlight on SARS-CoV-2: Enlightening or Lighting? *Canadian Journal of Medicine*, 3(1), 6–9.

Jiang, D. H., & McCoy, R. G. (2020). Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *Journal of General Internal Medicine*, 35(10), 3036–3039.

Jimeno-Almazán, A., Pallarés, J. G., Buendía-Romero, Á., Martínez-Cava, A., Franco-López, F., Sánchez-Alcaraz Martínez, B. J., Bernal-Morel, E., & Courel-Ibáñez, J. (2021). Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10), 5329.

Kaidashev, I. P. (2020). Роль молекулярных часов циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома. *Endokrynologia*, 25(2), 158–170.

Lamprecht, B. (2020). Gibt es ein Post-COVID-Syndrom? *Der Pneumologe*, 17(6), 398–405.

Larsen, N. W., Stiles, L. E., & Miglis, M. G. (2021). Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Autonomic Neuroscience*, 235, 102841.

Lukiw, W. J., Pogue, A., & Hill, J. M. (2020). SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cellular and Molecular Neurobiology*.

Plakun, E. M. (2020). Psychotherapy in the Post-COVID-19 Era. *Journal of Psychiatric Practice*, 26(4), 309–312.

Sher, L. (2021). Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM: An International Journal of Medicine*, 114(2), 95–98.

Shkodina, A., Taryanyk, K., & Boiko, D. (2020). Influence Of Sleep Disturbances On Cognitive Decline In Patients With Parkinson's Disease. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 117(3), 58–67.

Soria-Castro, R., Meneses-Preza, Y. G., Rodríguez-López, G. M., Romero-Ramírez, S., Sosa-Hernández, V. A., Cervantes-Díaz, R., Pérez-Fragoso, A., Torres-Ruiz, J. J., Gómez-Martín, D., Campillo-Navarro, M., Álvarez-Jiménez, V. D., Pérez-Tapia, S. M., Chávez-Blanco, A. D., Estrada-Parra, S., Maravillas-Montero, J. L., & Chacón-Salinas, R. (2021). Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. *Journal of Leukocyte Biology*, 110(3), 425–431.

Szekanecz, Z., & Vályi-Nagy, I. (2021). Posztakut COVID-19 szindróma. *Orvosi Hetilap*, 162(27), 1067–1078.

Taryanyk, K. A., Lytvynenko, N. V., Shkodina, A. D., & Kaidashev, I. P. (2021). The Role Of Circadian Regulation Of Ghrelin Levels In Parkinson's Disease (Literature Review). *Wiadomości Lekarskie*, 74(7), 1750–1753.

Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*, 53(10), 737–754.

Zhuang, X., Tsukuda, S., Wrensch, F., Wing, P. A. C., Schilling, M., Harris, J. M., Borrmann, H., Morgan, S. B., Cane, J. L., Maily, L., Thakur, N., Conceicao, C., Sanghani, H., Heydmann, L., Bach, C., Ashton, A., Walsh, S., Tan, T. K., Schimanski, L., ... McKeating, J. A. (2021). The circadian clock component BMAL1 regulates SARS-CoV-2 entry and replication in lung epithelial cells. *iScience*, 24(10), 103144.

Zolotovskaia, I. A., Shatskaia, P. R., Davydkin, I. L., & Shavlovskaya, O. A. (2021). Post-COVID-19 asthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im. S.S. Korsakova*, 121(4), 25.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТРИВОЖНОГО РОЗЛАДУ В ПОСТКОВІДНОМУ СИНДРОМІ ТА ПОШУК ЙОГО ПРЕДИКТОРІВ

Бойко Дмитро

кандидат медичних наук, Полтавський
державний медичний університет, Україна

Анотація: у статті узагальнено та описано клінічні особливості тривожних розладів при пост-COVID-19 синдромі. Психічні та неврологічні розлади займають провідне місце в структурі пост-COVID-19 синдрому. Останні дослідження свідчать про збільшення захворюваності на тривожні розлади у людей після перенесеного COVID-19. Проте досі

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА В ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ И ПОИСК ЕГО ПРЕДИКТОРОВ

Бойко Дмитрий

кандидат медицинских наук, Полтавский
государственный медицинский университет,
Украина

Анотация: в статье обобщены и описаны клинические особенности тревожных расстройств при пост-COVID-19 синдроме. Психические и неврологические нарушения занимают ведущее место в структуре пост-COVID-19 синдрома. Последние исследования свидетельствуют об увеличении за-

не виявлено клінічних або лабораторних предикторів розвитку тривожних розладів після COVID-19. Тому, метою нашого дослідження було описати клінічні особливості тривожних розладів у пост-COVID-19 період та розробити математичну прогностичну модель для визначення потенційних предикторів постковідного тривожного розладу. Ми провели клінічне дослідження «випадок-контроль», в якому взяли участь 145 чоловіків та жінок, які були розділені на 2 групи, а саме: група 1 – пацієнти, які переохворіли на COVID-19 протягом останніх 6 місяців та група 2 – особи, які не хворіли на COVID-19 протягом останніх 6 місяців. Клінічне інтерв'ю включало реєстрацію симптомів дебюту та часу дебюту щодо епізоду COVID-19. Для оцінки загального рівня тривожності використовувалася опитувальник тривоги Бека. Для оцінки особистісної та ситуаційної тривожності використовувалася опитувальник Спілбергера-Ханіна. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми EZR Statistics 1.54. Тривожні розлади протягом перших 6 місяців після COVID-19 розвиваються частіше, ніж у тих, хто не хворів цим захворюванням протягом останніх шести місяців. Пацієнти, які переохворіли на COVID-19 протягом останніх 5-24 тижнів, мають підвищений ризик тривожних розладів у цей період, тому потребують ретельного медичного нагляду та достатньої обізнаності щодо ймовірних симптомів. Люди з постковідним тривожним розладом повідомили про наявність вегетативних симптомів, включаючи підвищену пітливість і тахікардію, відчуття внутрішньої порожнечі, а також порушення циркадного ритму у вигляді труднощів із засипанням і пробудженням у потрібний час. Слід зазначити, що загальна частота виявлення тривожних розладів у пост-COVID-19 періоді зростає. Встановлено, що ризик розвитку постковідного тривожного розладу знижується при знанні факту контакту з інфікованою людиною до початку COVID-19 і зростає при підвищеному вихідному рівні особистісної тривожності. Порушення циркадного ритму, зокрема зсув фаз сну та патологічна втома, можуть бути предикторами постковідного тривожного розладу.

Ключові слова: розлади настрою, тривога, циркадний ритм, циркадний годинник, постковідний синдром, втома, розлади циклу сну-неспанья

болеваемости тревожными расстройствами у людей после перенесенного COVID-19. Однако до сих пор не обнаружены клинические или лабораторные предикторы развития тревожных расстройств после COVID-19. Поэтому целью нашего исследования было описать клинические особенности тревожных расстройств в пост-COVID-19 период и разработать математическую прогностическую модель для определения потенциальных предикторов постковидного тревожного расстройства. Мы провели клиническое исследование «случай-контроль», в котором приняли участие 145 мужчин и женщин, разделенных на 2 группы, а именно: группа 1 – пациенты, переболевшие COVID-19 в течение последних 6 месяцев и группа 2 – лица, не болевших COVID-19 в течение последних 6 месяцев. Клиническое интервью включало регистрацию симптомов дебюта и времени дебюта по эпизоду COVID-19. Для оценки общего уровня тревожности употреблялся опросник беспокойства Бека. Для оценки личностной и ситуационной тревожности использовался опросник Спилбергера-Ханина. Статистический анализ данных проводился с помощью программы EZR Statistics 1.54. Тревожные расстройства в течение первых 6 месяцев после COVID-19 развиваются чаще, чем у тех, кто не болел этим заболеванием в течение последних шести месяцев. Пациенты, переболевшие COVID-19 в течение последних 5-24 недель, имеют повышенный риск тревожных расстройств в этот период, поэтому нуждаются в тщательном медицинском надзоре и достаточной осведомленности о возможных симптомах. Люди с постковидным тревожным расстройством сообщили о наличии вегетативных симптомов, включая повышенную потливость и тахикардию, ощущение внутренней пустоты, а также нарушение циркадного ритма в виде затруднений с засыпанием и пробуждением в нужное время. Следует отметить, что общая частота обнаружения тревожных расстройств в пост-COVID-19 периоде возрастает. Установлено, что риск развития постковидных тревожных расстройств снижается при знании факта контакта с инфицированным человеком до начала COVID-19 и возрастает при повышенном исходном уровне личностной тревожности. Нарушения циркадного ритма, в том числе смещение фаз сна и патологическая усталость, могут быть предикторами постковидного тревожного расстройства.

Ключевые слова: расстройства настроения, тревога, циркадний ритм, циркадний часы, постковідний синдром, усталість, порушення циклу сон-бодрствование

UDC 616.211-008.4:616.315-018:616-006.52-022.6

[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.30-37](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.30-37)

Received: October 3, 2021

Accepted: November 29, 2021

MORPHOLOGICAL CHANGES IN SOFT PALATINE TISSUES STANDING BEHIND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME: GENERAL PATTERN AND ROLE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS.

Denysenko Roman¹, Gychka Sergiy², Nikolaienko Sofia², Dikhtiaruk Oleksandr¹, Naumenko Oleksandr¹¹Department of Otorhinolaryngology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract: snoring and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are a serious medical problem, as they lead to a complex of complications from various body systems, disrupt the socio-economic sphere and stigmatize patients. To date, a set of treatments has been developed, the most effective of which are conservative therapy using CPAP and surgical interventions - various modifications of uvulopalatopharyngoplasty. However, only a small number of studies have elucidated soft palate tissue pathology in patients with chronic and OSAS. But understanding the morphological changes is one of the key aspects for the development of treatment tactics. The aim of current study is to justify the choice of surgical intervention in the treatment of snoring and OSAS by description of morphological changes of the soft palate and to estimate the impact of HPV infection on the progression of soft palatine remodeling. The study included soft palatine tissue samples, which were removed during surgery for snoring and OSAS in 15 patients. Histological (H&E) and immunohistochemical techniques (Ki-67, p16, Human Papilloma Virus). All patients were divided in two groups according HPV-positivity: 5 persons in HPV-positive group and 10 persons in HPV-negative group. For indicators were estimated: number of cellular layers (CL), number of intraepithelial lymphocytes (per 100 epitheliocytes) (IEL), number of vessels per x100 field (NV), Ki-67 proliferation index (PI). Results shows in HPV+ group: CL - 24,2 ($\pm 2,17$); IEL - 37,8 ($\pm 20,97$), NV - 21 ($\pm 8,46$); PI - 17,6 ($\pm 2,51$). In HPV- group: CL - 6 ($\pm 4,78$); IEL - 3,3 ($\pm 1,77$); NV - 10,7 ($\pm 2,67$); PI - 7,3 ($\pm 2,71$). Mann-Whitney criterion shows statistical significant difference between groups for all mentioned indicators. In conclusion: patients with snoring and obstructive sleep apnea syndrome had hypertrophy of the soft palate structures caused by changes in epithelial and connective tissue components. Subepithelial structures undergo the disorganization of connective tissue components with a violation of the histoarchitectonics of collagen fibers, edema and angiomatosis. Thus, the study revealed a number of irreversible pathological processes of soft palate tissues, which is the basis for the choice of surgical treatment tactics including the resection of excess tissue. At the same time HPV-infection leads to more pronounced changes in the epithelial layer and subepithelial tissue with concomitant inflammation that likely to create a negative background for further treatment of OSA syndrome.

Key words: soft palate, papillomaviridae, sleep apnea syndromes, viruses, alphapapillomavirus, snoring.

Introduction. Obstructive sleep apnea (OSA) is referring to one of the most prevalent sleep disorders worldwide and is caused by repetitive episodes of nocturnal breathing cessation due to upper airway collapse (Spicuzza, Caruso, & Di Maria, 2015). Frequent and prolonged episodes of OSA leads to the development of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) which includes nocturnal sleep disruptions, decrease in general quality of sleep and consequent excessive daytime sleepiness (Mannarino, Di Filippo, & Pirro, 2012). Clinically, OSAS is manifested by asthenization, decreased efficiency and decreased cognitive abilities. Meanwhile OSAS increases irritability, and together with snoring, leads to a decrease in the quality of life and family problems [3]. Numerous of studies have shown strong

correlation between OSAS and different cardiovascular diseases. These include congestive heart failure, arterial hypertension and cerebrovascular disorders (Lévy et al., 2015). Previous studies have shown that patients with untreated severe OSA have a significantly higher risk of fatal (OR) - 2.87 and non-fatal (OR - 3.17) episodes of cardiovascular disease compared with group of healthy people (Lévy et al., 2015).

The golden standard of the therapy of OSAS is CPAP therapy (Constant Positive Airway Pressure) of its main alternative - oral appliances. Randomized clinical trials show similar improvements in health outcomes between these two treatments, including sleepiness, quality of life, driving performance, and blood pressure (Sutherland, Phillips, & Cistulli, 2015). However, according Clinical

Guidelines for Obstructive Sleep Apnea and Insomnia published in 2020, CPAP is being main therapeutic approach for severe OSA and symptomatic mild-to-moderate OSA. Moreover, individuals with OSA should use CPAP treatment at all times when sleeping (Sutherland et al., 2015). However, CPAP therapy can cause significant physical and psychological discomfort in patients, worsen the process of falling asleep, as well as cause irritation of the skin (Pépin et al., 1995). As a result, a cohort of patients with low compliance with conventional therapy is formed, which requires the use of other therapeutic approaches. Newest guidelines consider three alternatives – already mentioned mandibular advancement devices, hypoglossal nerve stimulation and surgical interventions (Mysliwiec et al., 2020). Among surgical techniques the most prevalent are different modifications of operations on the soft palatine and pharynx – the uvulopalatopharyngoplasty.

Remodeling of oropharyngeal region has shown higher effectiveness in the treatment of OSA syndrome [3]. However, only a small number of studies have elucidated soft palate tissue pathology in patients with chronic and OSAS. D. Friberg et al. have estimated the number of biopsies of palatopharyngeal muscle in patients with and without OSA and shown strong differences in the number of hypertrophied and/or atrophied fibers in patients compared with controls (Friberg et al., 1998). Yongyi Liu and colleagues established a rat model to describe histological, ultrastructural, and physiological changes in case of OSA. Authors shown that study group rats had cardiac myocyte disarray, vacuolar degeneration and mitochondrial abnormalities of myocytes (Liu et al., 2019). B. T. Woodson et al. published results of 8 patients with OSA that represent hypertrophy of mucous gland with the dilation of ducts. In addition, there had been found focal squamous metaplasia, disruption and focal atrophy of muscle bundles, extensive edema of the lamina propria with vascular dilation (Mysliwiec et al., 2020).

Even less information has been published on the topic of relation between human papilloma virus (HPV) infection and OSA syndrome. According different studies the prevalence of oral HPV infection varies from 6,9% in USA with the higher prevalence in man (Gillison et al., 2012) and 9,3% in the youth population in Sweden with higher prevalence in woman (Du et al., 2012). Well know typical HPV-related lesions of the epithelium are squamous cell papilloma, verruca vulgaris, condyloma acuminatum and focal epithelial hyperplasia in case of low-risk HPV and leukoplakia, erythroplakia and oropharyngeal squamous cell carcinoma in case on high-risk HPV (Feller, Khammissa, Wood, & Lemmer, 2009). All mentioned changes have common features characterized by hyperplastic, hypertrophic and dysplastic processes. Currently only one broad publication highlights the role of HPV infection in the development on OSA meaning that this topic is still being understudied (Baldwin, Chitale, Chen, Worsham, & Yaremchuk, 2017).

However, the understanding of morphological changes is one of the key aspects for the development of treatment tactics.

The aim of current study is to justify the choice of surgical intervention in the treatment of snoring and OSAS by description of morphological changes of the soft palate and to estimate the impact of HPV infection on the progression of soft palatine remodeling.

Material and methods. The study was conducted at the Departments of Otorhinolaryngology and Pathological Anatomy of the Bogomolets National Medical University from June 2021 to August 2021. The study protocol was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at Bogomolets National Medical University (Protocol #126 from 13.11.2019). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Criteria for inclusion in the study were snoring and OSA stage II (Boudewyns, Marklund, & Hochban, 2007) and low compliance with a history of CPAP therapy. Exclusion criteria were age less than 18 years and more than 75, pregnancy, severe forms of OSA (stage III and above), chronic respiratory diseases - COPD, tuberculosis, bronchial asthma, cancer of any location, severe comorbidities, anesthesia risk on ASA III scale and above, deformation of the frontal part of the skull.

Material for the study was soft palatine tissue samples removed during surgery for snoring and OSAS. For histological examinations, samples of soft palatine tissue were fixed overnight in 10% buffered formalin at room temperature. Fixed tissues were embedded in paraffin. The H&E sections were prepared according standard histological method. Slides were examined using a Leica BX 51 microscope, a Leica MC 190 digital camera, and the Leica LAS software at magnifications of 100×–400×. Immunohistochemical staining was performed to detect expression of Ki-67 (Diagnostic BioSystems Clone SP6), p16 (Diagnostic BioSystems Clone JC2), Human Papilloma Virus (ThermoScientific Clone K1H8). Morphometric investigations included the assessment of severity of hyperplasia and hypertrophy (number of cellular layers and thickness of epithelial layer) of integumentary squamous epithelium, vascularization (number of vessels), severity of subepithelial edema, severity of perivascular and diffuse inflammatory infiltration. For this aim Image J software was used.

Statistical analysis was performed using SPSS IBM Statistics v. 28.0.0.0. Study groups were compared according the values of median \pm confidence interval, median, number of positive indicators in group, statistical difference was calculated with non-parametric tests such as Mann-Whitney criterion (for two independent samples).

15 patients were included in the study and divided in two groups according the presence or absence of the HPV-infection (positive expression of anti-HPV antibody during immunohistochemistry). HPV-negative

Parameter	Values (SD)	Coefficient of variation, %
Age, years	48 (±16,23)	33,8
Sex, number of patients		
Male	11	-
Female	4	-
Weigh, kg	89,4 (±11,34)	12,68
Height, cm	170,63 (±8,91)	5,2
BMI	30,83 (±2,21)	7,17
ASA class, number of patients		
I	7	-
II	8	-

Table 1. General characteristics of the sample.

group accounted 10 cases, correspondingly HPV-positive – 5 patients.

Results. Table 1 highlights main demographic characteristics of the sample. No statistically significant differences were found between two group though they are not displayed below.

All cases had number of common histological features but in different level of severity. These features were hyperplasia and hypertrophy of integumentary squamous epithelium (including papillomatous); plethora of blood vessels and angiomas of the subepithelial connective tissue; edema and disorganization of fibrous structures and mild inflammatory infiltration of subepithelial tissues. Figures 1-4 shows typical histological changes in patients.

Representative hematoxylin and eosin staining image showing papillomatous hyperplasia and low-grade dysplasia of integumentary squamous epithelium. Subepithelial tissues with mild chronic inflammatory infiltration, disorganization and edema of connective tissue. H&E stain, magnification x100.

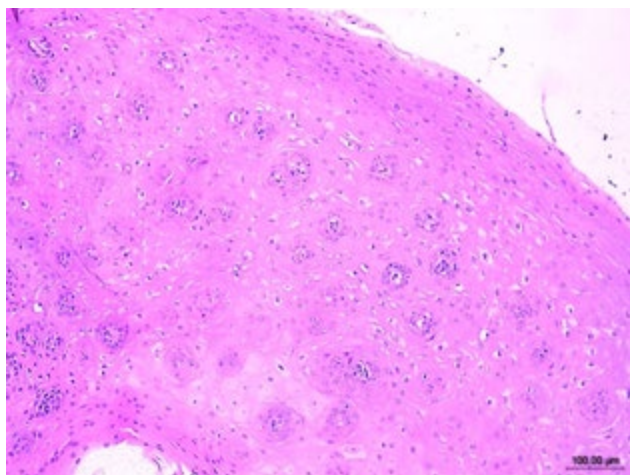


Figure 2. Severe hyperplasia of integumentary squamous epithelium.

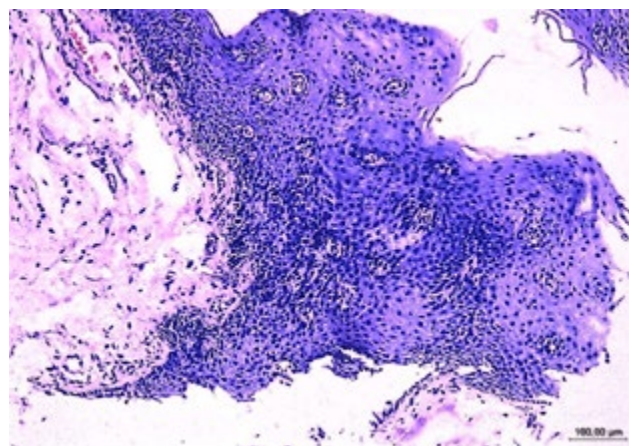


Figure 1. Papillomatous hyperplasia of integumentary squamous epithelium.

Representative hematoxylin and eosin staining image showing severe hyperplasia of integumentary squamous epithelium with evenly increased number of cellular layers and dystrophic changes. H&E stain, magnification x100.

Representative hematoxylin and eosin staining image showing hyperplasia of integumentary squamous epithelium, moderate angiomas and plethora, moderate chronic inflammatory infiltration of subepithelial tissues and numerous of intraepithelial lymphocytes. H&E stain, magnification x100.

Representative hematoxylin and eosin staining image showing increased number of vessels (angiomas), plethora and connective tissue edema with disorganization of connective tissue. H&E stain, magnification x200.

Immunohistochemical study allows to determine the presence of HPV-infection and the activation of oncogenesis processes associated with MTS1 protein (positive reaction p16) (fig. 5-6).

Representative IHC HPV general staining image showing the composed nuclear and cytoplasmic reaction

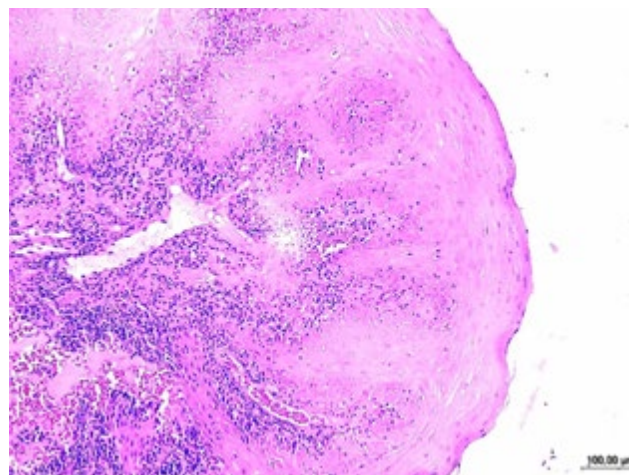


Figure 3. Angiomas, plethora and inflammatory infiltration.

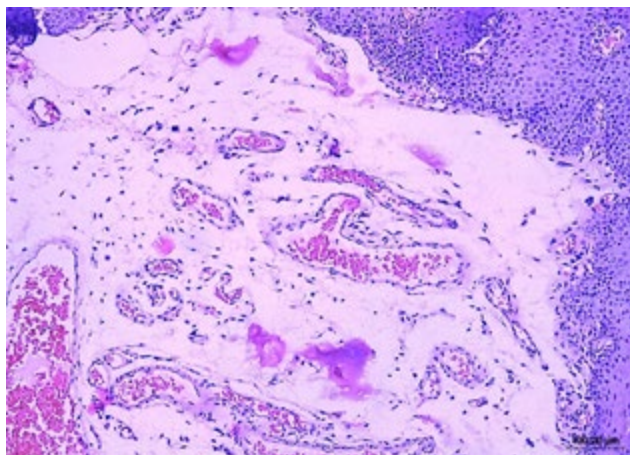


Figure 4. Angiomatosis and disorganization of subepithelial tissues.

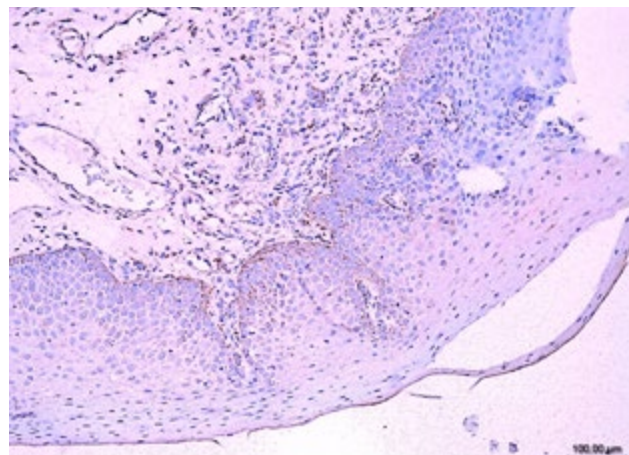


Figure 5. Positive HPV reaction in the squamous epithelium of oral mucosa.

in the basal layer of stratified squamous epithelium of oral mucosa and dispersed positive reaction in the dendritic cells of underlying connective tissue. HPV IHC stain, magnification x100.

Representative IHC p16 staining image showing diffuse cytoplasmic reaction in the layer of stratified squamous epithelium of oral mucosa. p16 IHC stain, magnification x200.

Box plot 1 illustrates the statistically significant difference in the distribution of number of vessels between study groups.

Box plot 2 illustrates the statistically significant difference in the distribution of number of intraepithelial lymphocytes between study groups.

Box plot 3 illustrates the statistically significant difference in the distribution of number of vessels between study groups.

Box plot 4 illustrates the statistically significant difference in the distribution of proliferation index (Ki-67) between study groups.

Discussion. Current research highlights the morphological changes of the soft palatine tissues in patients

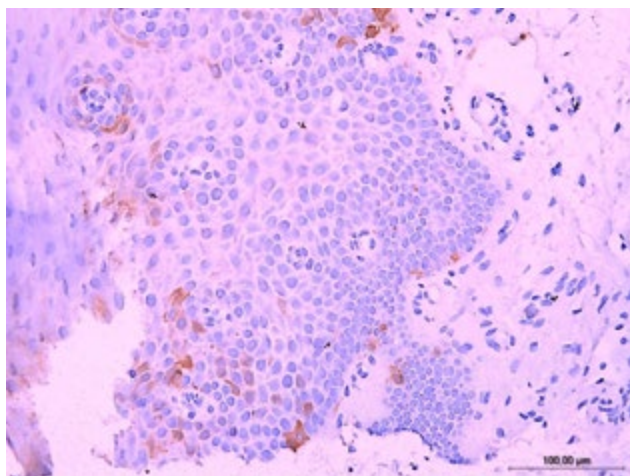


Figure 6. Positive p16-reaction in the squamous epithelium of oral mucosa.

with II stage obstructive sleep apnea syndrome. Despite statistically significant results and prominent histological picture there are several limitations in this research. Firstly, we did not take into account clinical indicators. Even more sample was homogeneous except of age of patients.

Second limitation is quite small size of samples. To obtain profound results it is recommended to expand such study and include patients with different stages of OSA syndrome with different concomitant conditions. Previously only one study was published regarding role of human papilloma virus in the development of OSA syndrome. Baldwin et al. tried to find out whether there are any differences in the BMI, apnea/hypopnea index, gender or age between patients with or without oral HPV-infection (Baldwin et al., 2017). They did not find any statistically significant differences. In our study we also did not concentrated on populational and clinical features of the sample due to its small size. Nevertheless, negative results in study conducted by Baldwin et al. could be connected to only few HPV-positive cases (6 from 99 studied). Accordingly, it sounds logically to repeat their research with groups being comparable in size.

Third and very important limitation is the isolated approach to the inflectional factor. Though human papilloma virus is key pathogen in the epithelial pathology spectrum of found changes wasn't linked only to epithelial layer. Moreover, oral microbiota is very heterogenous and includes several hundred to several thousand diverse species (Arweiler, & Netuschil, 2016). The disturbed balance of oral biofilms predispose person to many dental and systemic diseases; bacterial communities play a crucial role in the maintenance of physiological, metabolic and immunological functions (Kilian et al., 2016). Today there is a plot of evidence regarding changes of oral microbiome in the overweight and obese patients. At the same time these factors have strong correlation with the development of OSA (Jia et al., 2020), correspondingly it is important to study the cross-relation between changes in oral microbiome and development of upper airways

Table 2 shows the results of morphometric analysis among the groups.

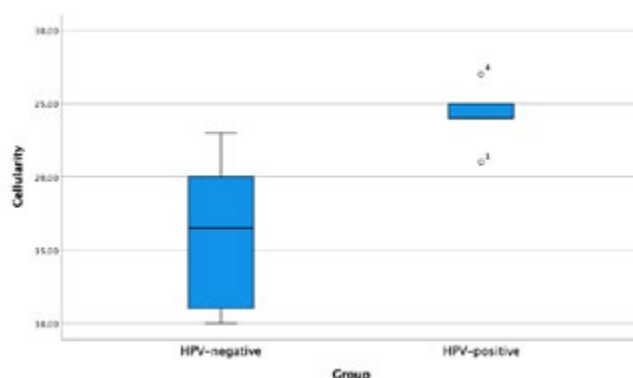
Parameter	HPV-negative group	Coefficient of variation, %	HPV-positive group	Coefficient of variation, %
Number of cellular layers	16 (±4,78)	29,9	24,2 (±2,17)*	8,96
Number of intraepithelial lymphocytes (per 100 epitheliocytes)	3,3 (±1,77)	53,54	37,8 (±20,97)*	55,47
Number of vessels per x100 field	10,7 (±2,67)	24,94	21 (±8,46)*	40,27
p16-positivity	0	-	5	-
Ki-67 proliferation index	7,3 (±2,71)	37,12	17,6 (±2,51)*	14,26

* - the presence of a statistically significant difference between indicators before and after surgery, $p < 0.05$ (calculated using the Mann-Whitney test for unrelated samples).

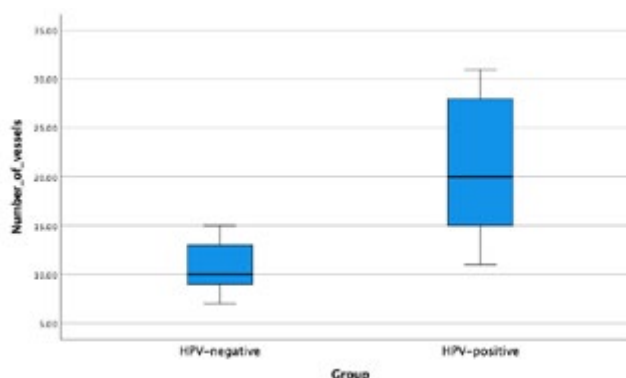
obstruction. Some studies were conducted previously but the results are contradictory. For example, P. Jia and colleagues failed to find difference in the composition of the microbiota of salivary glands in patients with or without OSA syndrome (Jia et al., 2020). However, one study shows the presence of common respiratory viruses such as rhinovirus, adenovirus, human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, and corona virus in children with obstructive sleep apnea (Yeshuroon-Koffler, Shemer-Avni, Keren-Naus, & Goldbart, 2015). Also, S. Mashaqi and D. Gozal published a research dedicated to the gut dysbiosis in the obstructive sleep apnea induced hy-

pertension. Scientists stated that gut dysbiosis seems to be an important factor in the pathophysiology of OSA-induced hypertension (Mashaqi, & Gozal, 2019). Thereby, further studies of the microbiome changes and viral factors in the development of OSA seems to be relevant and promising and can bring new light in the understanding on this condition.

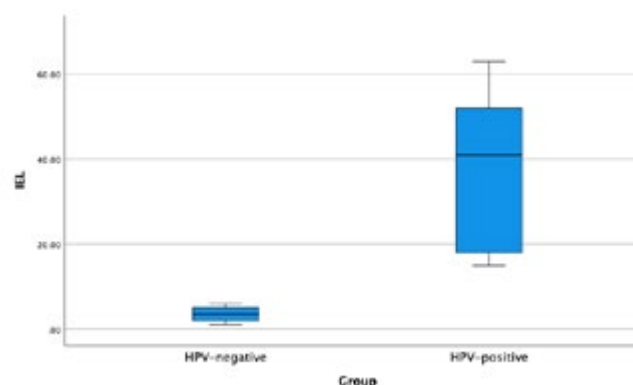
Conclusions. In patients with snoring and obstructive sleep apnea syndrome, hypertrophy of the soft palate structures is observed caused by changes in epithelial and connective tissue components. Subepithelial structures undergo the disorganization of connective tissue



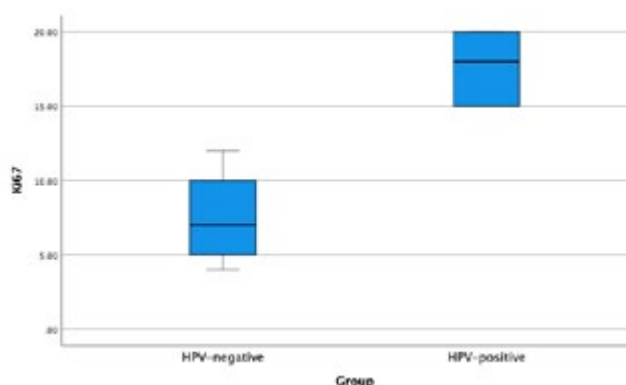
Box plot 1. Distribution of the number of vessels among the groups.



Box plot 2. Distribution of the number of intraepithelial lymphocytes among the groups.



Box plot 3. Distribution of the number of vessels among the groups.



Box plot 4. Distribution of proliferation index (Ki-67) among the groups.

components with a violation of the histoarchitectonics of collagen fibers, edema and angiomatosis. Thus, the study revealed a number of irreversible pathological processes of soft palate tissues, which is the basis for the choice of surgical treatment tactics including the resection of excess tissue.

At the same time HPV-infection leads to more pronounced changes in the epithelial layer and subepithelial tissue with concomitant inflammation that likely to create a negative background for further treatment of OSA syndrome.

Financing. This study did not receive funding.

Conflict of interest. None of the authors received research grants, speaker's fees from any companies and is not a member of commissions.

Authors contribution: concept, methodology, formal analysis - D.R., G.S.; research, resources, data curation, written - D.R., G.S., N.S., D.O.; original project preparation, review and editing, visualization, supervision, project administration, acquisition of financing - D.R., G.S., N.S., D.O., N.O.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

LITERATURE

Spicuzza, L., Caruso, D., & Di Maria, G. (2015). Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Therapeutic advances in chronic disease*, 6(5), 273–285.

Mannarino, M. R., Di Filippo, F., & Pirro, M. (2012). Obstructive sleep apnea syndrome. *European journal of internal medicine*, 23(7), 586–593.

Denysenko R, Dikhtiaruk O, Naumenko O. (2020). Influence of modified uvulopalatopharyngoplasty on body weight and quality of night sleep in patients with low compliance to cpap therapy.

Lévy, P., Kohler, M., McNicholas, W. T., Barbé, F., McEvoy, R. D., Somers, V. K., Lavie, L., & Pépin, J. L. (2015). Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15015.

Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., & Agustí, A. G. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet (London, England)*, 365(9464), 1046–1053.

Sutherland, K., Phillips, C. L., & Cistulli, P. A. (2015). Efficacy versus effectiveness in the treatment of obstructive sleep apnea: CPAP and oral appliances. *J Dent Sleep Med*, 2(4), 175–181.

Pépin, J. L., Leger, P., Veale, D., Langevin, B., Robert, D., & Lévy, P. (1995). Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest*, 107(2), 375–381.

Mysliwiec, V., Martin, J. L., Ulmer, C. S., Chowdhuri, S., Brock, M. S., Spevak, C., & Sall, J. (2020). The Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Annals of internal medicine*, 172(5), 325–336.

Friberg, D., Ansved, T., Borg, K., Carlsson-Nordlander, B., Larsson, H., & Svanborg, E. (1998). Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(2), 586–593.

Liu, Y., Gao, L., Lv, W., Lin, L., Wang, Y., He, H., Jiang, F., & Feng, F. (2019). Histological, Ultrastructural, and Physiological Evaluation of a Rat Model of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 1806–1813.

Gillison, M. L., Broutian, T., Pickard, R. K., Tong, Z. Y., Xiao, W., Kahle, L., Graubard, B. I., & Chaturvedi, A. K. (2012). Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA*, 307(7), 693–703.

Du, J., Nordfors, C., Åhrlund-Richter, A., Sobkowiak, M., Romanitan, M., Näsman, A., ... & Dalianis, T. (2012). Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth, Sweden. *Emerging infectious diseases*, 18(9), 1468.

Feller, L., Khammissa, R. A., Wood, N. H., & Lemmer, J. (2009). Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infectious agents and cancer*, 4, 16.

Baldwin, B. J., Chitale, D., Chen, K. M., Worsham, M. J., & Yaremchuk, K. (2017). Investigation into the presence of human papillomavirus in patients with obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, 127(5), 1231–1234.

Boudewyns, A., Marklund, M., & Hochban, W. (2007). Alternatives for OSAHS treatment: selection of patients for upper airway surgery and oral appliances. *European Respiratory Review*, 16(106), 132–145.

Arweiler, N. B., & Netuschil, L. (2016). The oral microbiota. *Microbiota of the Human Body*, 45–60.

Kilian, M., Chapple, I. L., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M., Tonetti, M. S., Wade, W. G., & Zaura, E. (2016). The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *British dental journal*, 221(10), 657–666.

Jia, P., Zou, J., Yin, S., Chen, F., Yi, H., & Zhang, Q. (2020). Analysis of the Salivary Microbiome in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 2020, 6682020.

Yeshuroon-Koffler, K., Shemer-Avni, Y., Keren-Naus, A., & Goldbart, A. D. (2015). Detection of common respiratory viruses in tonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea. *Pediatric pulmonology*, 50(2), 187–195.

Mashaqi, S., & Gozal, D. (2019). Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator?. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 15(10), 1517–1527.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ М'ЯКОГО ПІДНЕБІННЯ, ЩО СТОЯТЬ ЗА СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ: ЗАГАЛЬНА КАРТИНА ТА РОЛЬ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ.

Денисенко Роман¹, Гичка Сергій²,
Ніколаєнко Софія², Діхтярук Олександр¹,
Науменко Олександр¹

¹ Кафедра оториноларингології, Національний медичний університет ім. Богомольця, Київ, Україна

² Кафедра патологічної анатомії, Національний медичний університет ім. Богомольця, Київ, Україна

Анотація: хропіння та синдром обструктивного апное сну (СОАС) є серйозною медичною проблемою, оскільки призводять до комплексу ускладнень з боку різних систем організму, порушують соціально-економічну сферу та стигматизують пацієнтів. На сьогоднішній день розроблено комплекс методів лікування, найефективнішими з яких є консервативна терапія з використанням СРАР та оперативні втручання – різні модифікації увулопалатофарингопластики. Однак лише невелика кількість досліджень з'ясувала патологію тканин м'якого піднебіння у пацієнтів із хронічним захворюванням та СОАС. Розуміння морфологічних змін є одним із ключових аспектів розробки лікувальної тактики. Метою поточного дослідження є обґрунтування вибору хірургічного втручання при лікуванні хропіння та СОАС шляхом опису морфологічних змін м'якого піднебіння та оцінки впливу ВПЛ-інфекції на прогресування ремоделювання м'якого піднебіння. Дослідження включало зразки м'яких тканин піднебіння, які були вилучені під час операції з приводу хропіння та СОАС у 15 пацієнтів. Гістологічні (Н&Е) та імуногістохімічні методи (Ki-67, p16, вірус папіломи людини). Усі пацієнти були розділені на дві групи відповідно до ВПЛ-позитивності: 5 осіб у ВПЛ-позитивній групі та 10 осіб у ВПЛ-негативній групі. Для показників оцінювали: кількість клітинних шарів (CL), кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів (на 100 епітеліоцитів) (IEL), кількість судин на x100 поле (NV), індекс проліферації Ki-67 (PI). Результати в групі ВПЛ+: CL - 24,2 (±2,17); IEL - 37,8 (±20,97), NV - 21 (±8,46); ПІ - 17,6 (±2,51). У групі ВПЛ-: CL - 6 (±4,78); IEL - 3,3 (±1,77); НВ - 10,7 (±2,67); ПІ - 7,3 (±2,71). Критерій Манна-Уїтні показує статистично значущу різницю між групами за всіма зазначеними показниками. Підсумок: у пацієнтів із хропінням та синдромом обструктивного апное сну відзначалася гіпертрофія структур м'якого піднебіння, спричинена зміною компонентів епітелію та сполучної тканини. Підепітеліальні структури

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ МЯГКОГО НЕБА, СТОЯЩИЕ ЗА СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: ОБЩАЯ КАРТИНА И РОЛЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА.

Денисенко Роман¹, Гичка Сергей²,
Николаенко София², Дихтярук Александр¹,
Науменко Александр¹

¹ Кафедра оториноларингологии, Национальный медицинский университет им. Богомольца, Киев, Украина

² Кафедра патологической анатомии, Национальный медицинский университет им. Богомольца, Киев, Украина

Аннотация: храп и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) являются серьезной медицинской проблемой, поскольку приводят к комплексу осложнений со стороны разных систем организма, нарушают социально-экономическую сферу и стигматизируют пациентов. На сегодняшний день разработан комплекс методов лечения, наиболее эффективными из которых являются консервативная терапия с использованием СРАР и оперативные вмешательства – различные модификации в улопалатофарингопластике. Однако лишь небольшое количество исследований выяснило патологию тканей мягкого неба у пациентов с хроническим заболеванием и СОАС. Но понимание морфологических изменений является одним из ключевых аспектов разработки лечебной тактики. Целью текущего исследования является обоснование выбора хирургического вмешательства при лечении храпа и СОАС путем описания морфологических изменений мягкого неба и оценки влияния ВПЧ-инфекции на прогрессирование ремоделирования мягкого неба. Исследование включало в себя образцы мягких тканей неба, которые были изъяты во время операции по храпу и СОАС у 15 пациентов. Гистологические (Н&Е) и иммуногистохимические методы (Ki-67, p16, вирус папилломы человека). Все пациенты были разделены на две группы согласно ВПЧ-положительности: 5 человек в ВПЧ-положительной группе и 10 человек в ВПЧ-отрицательной группе. Для показателей оценивали количество клеточных слоев (CL), количество внутриэпителиальных лимфоцитов (на 100 эпителиоцитов) (IEL), количество сосудов на x100 поле (NV), индекс пролиферации Ki-67 (PI). Результаты в группе ВПЧ+: CL – 24,2 (±2,17); IEL – 37,8 (±20,97), NV – 21 (±8,46); ПИ – 17,6 (±2,51). В группе ВПЧ-: CL – 6 (±4,78); IEL – 3,3 (±1,77); НВ – 10,7 (±2,67); ПИ – 7,3 (±2,71). Критерий Манна-Уитни показывает статистически значимую разницу между группами по всем указанным показателям. Итог: у пациентов с храпом и синдромом обструктивного

підтримують дезорганізацію компонентів сполучної тканини з порушенням гістоархітекtonіки колагенових волокон, набряком і ангиоматозом. Таким чином, в ході дослідження виявлено ряд незворотних патологічних процесів тканин м'якого піднебіння, що є основою для вибору тактики хірургічного лікування, в тому числі з резекції надлишкової тканини. У той же час ВПЛ-інфекція призводить до більш виражених змін епітеліального шару та субепітеліальної тканини з супутнім запаленням, що може створити негативний фон для подальшого лікування синдрому СОАС.

Ключові слова: синдром обструктивного апное сну, гістологічні зміни, ВПЛ-інфекція, хірургічне втручання при ОАС.

апное сна отмечалась гипертрофия структур мягкого неба, вызванная изменением компонентов эпителия и соединительной ткани. Подэпителиальные структуры поддерживают дезорганизацию компонентов соединительной ткани с нарушением гистоархитектоники коллагеновых волокон, отеком и ангиоматозом. Таким образом, в ходе исследования обнаружен ряд необратимых патологических процессов тканей мягкого неба, являющихся основой для выбора тактики хирургического лечения, в том числе из резекции избыточной ткани. В то же время ВПЧ-инфекция приводит к более выраженным изменениям эпителиального слоя и субэпителиальной ткани с сопутствующим воспалением, что может создать отрицательный фон для дальнейшего лечения синдрома СОАС.

Ключевые слова: синдром обструктивного апное сна, гистологические изменения, ВПЧ-инфекция, хирургическое вмешательство при ОАС.

UDC: 616.62-003.7+616.71-007.234]-084

[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.38-43](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.38-43)

Received: August 17,2021

Accepted: November 19,2021

KIDNEY STONE DISEASE AND OSTEOPOROSIS - TOPIC ISSUES OF COMORBIDITY

Kordubailo Iliia¹, Nikitin Oleg², Nishkumay Olga³, Samchuk Pavlo⁴¹Student of Bogomolets National Medical University, Ukraine²Professor, Doctor of Medicine, Acting Head of the Department Urology Bogomolets National Medical University, Ukraine³Doctor of Medicine, Professor of the Department Internal Medicine №2 Bogomolets National Medical University, Ukraine⁴PhD, Assistant of the Department Urology Bogomolets National Medical University, Ukraine

Abstract: *the prevalence of kidney stone disease (KSD) and osteoporosis (OP) increases every year. In the prevention of osteoporosis, it is important to consume a sufficient amount of calcium-rich foods in the daily diet, as well as the use of calcium. One of the important reasons for the insufficient use of calcium-containing products and medicines is the anxiety not only of patients, but, very importantly, of doctors as much as possible. This has serious justification, as nephrolithiasis occurs in approximately 5% of the population, and the risk of developing kidney stones during life is 8-10%. It is believed that secondary hyperparathyroidism, which is caused by hypocalcemia due to insufficient consumption of calcium-containing products and impaired renal function, leads to increased bone resorption, formation of kidney stone disease. It is important to consider that against the background of hypertensive, atherosclerotic kidney disease, tubulo-interstitial lesions of the kidneys with decreasing glomerular filtration rate decreases the synthesis of 1 α -hydroxylase - an enzyme by which 25-hydroxycholecalciferol (25 (OH) active D3, calcium) form of vitamin D3-1.25 dihydroxycholecalciferol (1.25 (OH) 2D3, calcitriol - D-hormone) and secondary hyperparathyroidism develops. In this case, the purpose of correction along with the treatment of urolithiasis (spa treatment, given the attendance of the presence of KSD, to carry out the distance lithotripsy), intake of active metabolites of vitamin D (should be started with low doses, independent of the initial PTH concentration, and then titrated based on the PTH response) conducting X-ray densitometry.*

Key words: [urolithiasis](#), [osteoporosis](#), [hyperparathyroidism](#), [calcitriol](#).

Introduction. The prevalence of kidney stone disease (KSD) and osteoporosis (OP) is increasing every year. It is proved that today the prevalence of OP has reached the character of a global epidemic - in older women is 20-39%, in men - 9-23% (Rendina et al., 2020). In the prevention of osteoporosis, it is important to consume a sufficient amount of calcium-rich foods in the daily diet, as well as the use of calcium. However, less than 30% of patients actually receive prophylactic treatment (Harvey et al., 2017).

One of the important reasons for the insufficient use of calcium-rich products and medicines is the anxiety not only of patients, but, very important, of doctors, regarding possible provocation or development of kidney stone disease. This is a serious justification nephrolithiasis occurs in approximately 5% of the population, and the risk of developing kidney stones during life is 8-10%. In men, kidney stone formation occurs 2 times more often than in women. The most common KSD in men is over 30 years. Women are characterized by two peaks - at the age of 35 and in the postmenopausal pe-

riod. The presence of KSD increases the probability of formation of a new concretion within 10 years by 50%.

The given examples indicate the topicality of the issues of management of patients with comorbid pathology - KSD and disorders of bone mineral density for the treatment of bone tissue as for its treatment calcium and vitamin D are prescribed. However, according to patients and some doctors, the use of additional calcium supplements can provoke the development or progression of KSD. However, in most cases, both osteoporosis and the formation of stones do not occur as a result of prophylactic calcium supplement, on the contrary, as a result of insufficient content of calcium and vitamin D in the blood and the development of secondary hyperparathyroidism (Cheng et al., 2017). According to the hypotheses, the calcification of blood vessels is one of the risk factors for the development of cardiovascular disasters, as well as the development of KSD, which increases the development of osteoporosis by releasing of calcium from the bone tissue and its accumulation in vessels and kidneys (Rendina et al.,2020). It is thought

the 25 (OH) vitamin D deficiency and the consequences of this, secondary hyperparathyroidism one of the mechanisms of calcification of blood vessels and the development of KSD (Taguchi et al., 2020).

The precursor of cholecalciferol, provitamin D₃, is synthesized in the epidermis from provitamin D₃ (7-dehydrocholesterol) under the influence of ultraviolet light. Provitamin D₃ is converted to cholecalciferol by thermal isomerization (at body temperature). In the epidermis, cholecalciferol binds to vitamin D-binding protein and in this form enters the bloodstream and is transferred to the liver. Vitamin-D-binding protein transports other derivatives of cholecalciferol and ergocalciferol, including 1,25 (OH)₂D₃. Cholecalciferol is found in many products. It is especially rich in fish oil, liver of birds, birds and fish, as well as in egg white. Ergocalciferol is formed in the cells of ergosterol plants. Cholecalciferol and ergocalciferol are hormonally inactive. In the liver, cholecalciferol and ergocalciferol are converted to 25 (OH) D₃ (25-hydroxyvitamin D₃, calcidiol) by 25-hydroxylation. 25 (OH) D₃ - the main circulating metabolite of cholecalciferol and ergocalciferol. Therefore, the concentration of 25 (OH) D₃ can be judged by the content in the body of all forms of vitamin D. Formed 25 (OH) D₃ in combination with vitamin-D-binding protein in cells of proximal convoluted tubules, 25 (OH) D₃ undergoes hydroxylation. As a result, a hormonally active form of vitamin D-1,25 (OH)₂D₃ (calcitriol - D-hormone) is formed, which is catalyzed by the mitochondrial enzyme 1- α hydroxylase (Cheng et al., 2017). Like PTH, the D-hormone calcitriol-1,25 (OH)₂D₃ regulates bone remodeling and stimulates calcium absorption in the intestine thereby supporting mineralization. When it is in deficiency, rickets or osteomalacia develop (Povoroznyuk et al., 2017). As a result of hypocalcemia or vitamin D deficiency, parathyroid hormone (PTH) production is activated. Increasing the level of PTH raise the activity of osteoclasts, which enhance bone resorption. This effect is mediated by osteoblasts: under the influence of PTH, they begin to forcibly secrete proinflammatory cytokines (IL-1), which have osteoclast-activating properties. As a result of bone resorption, the concentration of calcium in the serum increases as early as 30-60 minutes after the secretion of PTH. At constantly increased level of PTH (at a hyperparathyroidism) resorption of a bone tissue prevails over formation that leads to decrease mineral density. It is assumed that the increased resorption of bone tissue in hyperparathyroidism is caused not only by the activation of proinflammatory cytokines, but also by accelerated proliferation of osteoclast progenitor cells. Parathyroid hormone stimulates the production of components of the organic matrix by osteoblasts. Therefore, with short-term periodic administration of PTH (for several days), its anabolic effect is manifested - the formation of bone tissue. Parathyroid hormone stimulates calcium reabsorption in distal convoluted tubules

and thereby reduces calcium excretion in the urine, inhibits tubular phosphate reabsorption and phosphate reabsorption. In addition, it stimulates the synthesis of 1,25 (OH)₂D₃ from 25 (OH) D₃ in the proximal convoluted tubules, which enhances the absorption of calcium in the small intestine. Secondary hyperparathyroidism, which is caused by hypocalcemia as a result of increased resorption, leads to the formation of a matrix with subsequent formation of microliths. Thus, not taking calcium supplements, and hypocalcemia in most cases leads to secondary hyperparathyroidism and increases the risk of KSD (Khan et al., 2017).

There are currently guidelines for the treatment of osteoporosis in patients with CKD. There are no clear guidelines for the management of patients with concomitant KSD, CKD, and varying degrees of bone mineral density disorders, for example, in osteopenia.

Purpose of work: to consider tactics of management of the patient with a comorbid pathology - various degree of disturbance of mineral density of a bone and kidney stone disease on clinical examples.

Descriptions of clinical cases.

Clinical case 1.

Patient M. is 72 years old, menopausal period is 40 years old (physiological). No complaints, she applied for a routine check-up to rule out osteoporosis. History: KSD (right kidney stone, size 9 by 5 mm), chronic calculous pyelonephritis in remission. Risk factors of osteoporosis: age over 50 years, hip fracture in the mother, menopause 40 years, insufficient consumption of calcium-containing products (less than 200 mg per day). Biochemical study: ionized calcium 1.21 mmol/l, phosphorus 1.2 mmol/l, PTH 88.4 pmol/l, creatinine 78 μ mol/l, glomerular filtration rate (GFR) 66,0 ml/min/73m². Conclusion of the X-ray densitometry: deviation of the mineral density T-score index of bone tissue within the age norm. (Fig. 1).

Recommendations: The tactic of managing this patient from the point of view of a urologist, given the attendance of the presence of KSD, is to carry out the distance lithotripsy. In the future, prophylactic use of calcium and vitamin D supplements is necessary for the prevention of osteoporosis and bone fractures. Patient has secondary hyperparathyroidism prophylactic intake of active metabolites of vitamin D (should be started with low doses, independent of the initial PTH concentration, and then titrated based on the PTH response), because the normal level of blood creatinine and decrease the GFR. In the future - the monitoring of the level of ionized calcium, phosphorus.

Clinical case 2.

Patient T., 73 years old, menopausal period 50 years old (surgical). Complaints: permanent pain in the thoracic, lumbar spine. Anamnesis morbi: KSD (stone of the right ureter, which disrupts the outflow of urine). In

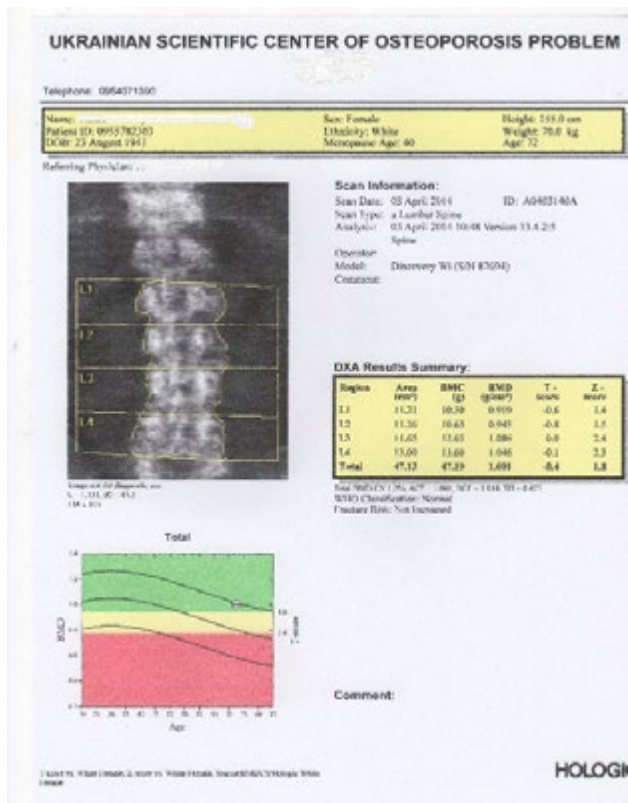


Fig.1. X-ray absorptiometry protocol of the patient M.

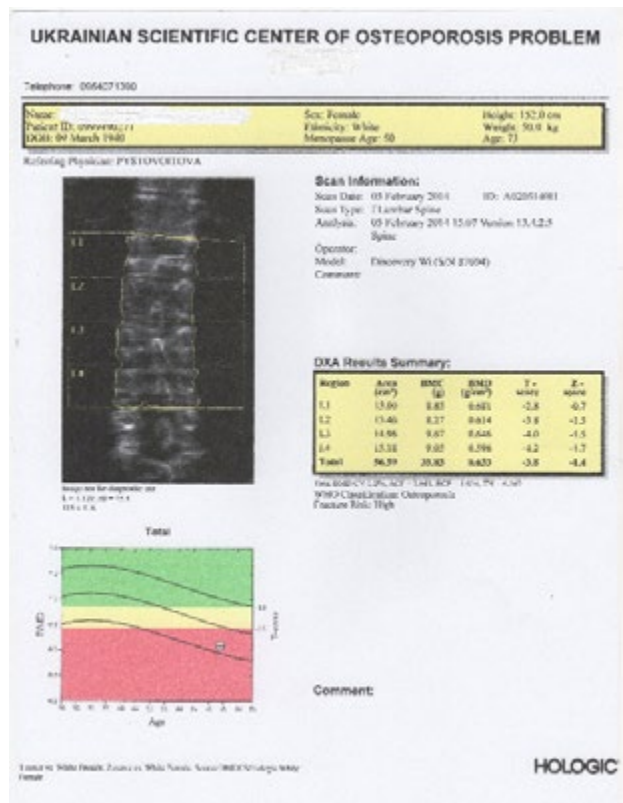


Fig.2. X-ray absorptiometry protocol of the patient T.

1980, a ureterolithotomy was performed on the left (removed oxalate stone, size 1.1x0.5 cm). The patient had a bone compression fracture of L2, L3 of low-energy character (falling from his height). Biochemical study: ionized calcium - 1.22 mmol/l phosphorus - 0.98 mmol/l, PTH - 97.2 pmol/l, creatinine 88 μmol/l, GFR - 56 ml/min/ 1.73m². Conclusion of the X-ray densitometry (Fig. 2): the deviation of the bone mineral density index (T-score) corresponds to osteoporosis.

Recommendations: a drug for the treatment of osteoporosis, calcium, vitamin D supplements. Given the attendance of the lowered GFR (at normal level of blood creatinine) the patient was prescribed active metabolites of vitamin D (should be started with low doses, independent of the initial PTH concentration, and then titrated based on the PTH response. Hypercalcemia should be avoided), medication for the treatment of osteoporosis with further monitoring of the level of ionized calcium, phosphorus, blood parathyroid hormone. From the point of view of metaphylaxis of KSD - treatment is not demanded, appointment with the purpose of prophylaxis of citrate mixes (Uralit-U, Blemaren) under monitoring of the urine pH is recommended.

Clinical case 3.

Patient K, 23 years old, menopausal period 3 years (surgical). Anamnesis morbi: KSD (recurrent coral-like stone of the left kidney), chronic calculous pyelonephritis in the stage of unstable remission. Biochemical

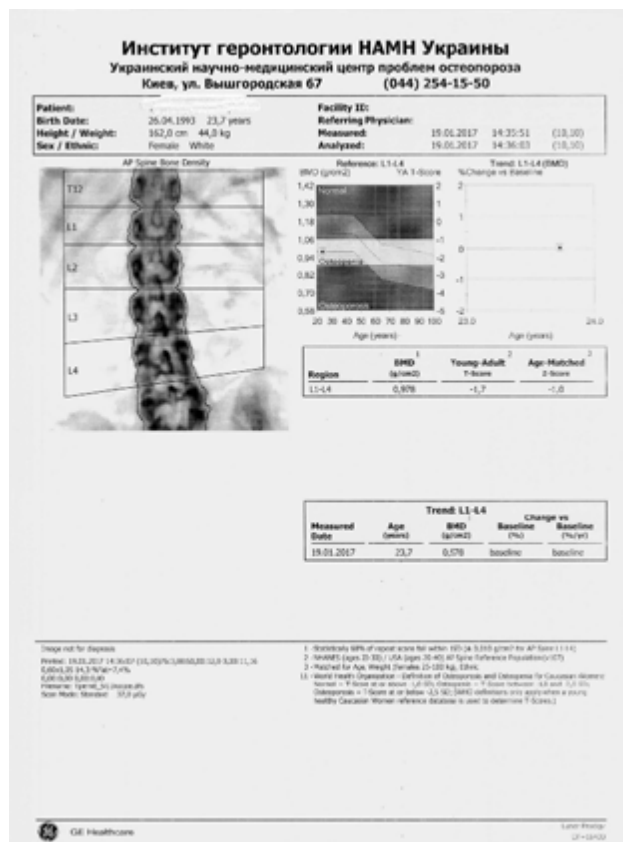


Fig.3. X-ray absorptiometry protocol of the patient K.

studies: ionized calcium 1.2 mmol, phosphorus 0.87 mmol/l, PTH 86.2 pmol/l, creatinine 123 μ mol/l, GFR 53 ml/min/1.73 m². Conclusion of the X-ray densitometry (Fig. 3): the deviation of the mineral density index of bone tissue (T-score) corresponds to osteopenia.

Tactics of management of the patient by the urologist: percutaneous contact fragmentation of a concretion. After the treatment in urology, the recommendations for the treatment of osteopenia are followed: taking calcium and vitamin D supplements, but in view of the decrease in GFR in order to correct secondary hyperparathyroidism, active metabolites of vitamin D are required (should be started with low doses, independent of the initial PTH concentration, and then titrated based on the PTH response. Hypercalcemia should be avoided.)

Discussion. Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism is important because imbalances in mineral metabolism are associated with CKD-OP, and higher PTH levels are associated with increased morbidity and mortality in CKD patients. For many decades, calcitriol and other vitamin D analogs have been the primary therapeutic option for treating secondary hyperparathyroidism in individuals with CKD.

On the other hand, conditions that lead to chronic kidney disease lead to a decrease in glomerular filtration rate, which inhibits the process of conversion of vitamin D into the active form - D-hormone, activating the production of PTH, which will accelerate bone resorption with the development of renal osteopathies (Pludowski et al., 2018). Thus, the occurrence of secondary hyperparathyroidism is a significant predictor of the development of disorders of the structural and functional state of bone tissue. When it is in deficiency, rickets or osteomalacia develop (Povoroznyuk et al., 2017).

The precursor of cholecalciferol, provitamin D₃, is synthesized in the epidermis from provitamin D₃ (7-dehydrocholesterol) under the influence of ultraviolet light. Provitamin D₃ is converted to cholecalciferol by thermal isomerization (at body temperature). In the epidermis, cholecalciferol binds to vitamin D-binding protein and in this form enters the bloodstream and is transferred to the liver. Vitamin-D-binding protein transports other derivatives of cholecalciferol and ergocalciferol, including 1,25 (OH)₂D₃. Cholecalciferol is found in many products. It is especially rich in fish oil, liver of birds,

birds and fish, as well as in egg white. Ergocalciferol is formed in the cells of ergosterol plants. Cholecalciferol and ergocalciferol are hormonally inactive. In the liver, cholecalciferol and ergocalciferol are converted to 25 (OH) D₃ (25-hydroxyvitamin D₃, calcidiol) by 25-hydroxylation. 25 (OH) D₃ - the main circulating metabolite of cholecalciferol and ergocalciferol. Therefore, the concentration of 25 (OH) D₃ can be judged by the content in the body of all forms of vitamin D. Formed 25 (OH) D₃ in combination with vitamin-D-binding protein in cells of proximal convoluted tubules, 25 (OH) D₃ undergoes hydroxylation. As a result, a hormonally active form of vitamin D-1,25 (OH)₂D₃ (calcitriol - D-hormone) is formed, which is catalyzed by the mitochondrial enzyme 1- α hydroxylase (Cheng et al., 2017). Like PTH, the D-hormone calcitriol-1,25 (OH)₂D₃ regulates bone remodeling and stimulates calcium absorption in the intestine thereby supporting mineralization.

Conclusion. The development of tactics for the treatment of patients with comorbid pathology - various degree of disturbance of mineral density of a bone and KSD is a topical issue and requires the introduction of special algorithms depending on the situation.

Patients with KSD should be determined for calcium-phosphorus metabolism, PTH and vitamin D levels, and X-ray absorptiometry for the purpose of appointment.

In order to prevent the development of KSD in patients with reduced glomerular filtration rate and secondary hyperparathyroidism, it is necessary to prescribe active metabolites of vitamin D and anti-osteoporotic drugs.

Financing. This study did not receive funding

Conflict of interest. None of the authors received research grants, speaker's fees from any companies and is not a member of commissions.

Authors contribution: concept, methodology, formal analysis - K.I., N.O.; research, resources, data curation, written - N.O., S.P.; original project preparation, review and editing, visualization, supervision, project administration, acquisition of financing - K.I., N.O., N.O., S.P.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

LITERATURE

[Bijelic, R., Milicevic, S., & Balaban, J. \(2016\). Correlation of Osteoporosis and Calcium Urolithiasis in Adult Population. Medical archives \(Sarajevo, Bosnia and Herzegovina\), 70\(1\), 66–68.](#)

[Cheng, Y. B., Li, L. H., Guo, Q. H., Li, F. K., Huang, Q. F., Sheng, C. S., Wang, J. G., Staessen, J. A., & Li, Y. \(2017\). Independent effects of blood pressure and parathyroid hormone on aortic pulse wave velocity in untreated Chinese patients. Journal of hypertension, 35\(9\), 1841–1848.](#)

[Harvey, N. C., Biver, E., Kaufman, J. M., Bauer, J., Branco, J., Brandi, M. L., Bruyère, O., Coxam, V., Cruz-Jentoft, A., Czerwinski, E., Dimai, H., Fardellone, P., Landi, F., Reginster, J. Y., Dawson-Hughes, B., Kanis, J. A., Rizzoli, R., & Cooper, C. \(2017\). The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases \(ESCEO\) and the International Foundation for](#)

[Osteoporosis \(IOF\). Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 28\(2\), 447–462.](#)

[Khan, A. A., Hanley, D. A., Rizzoli, R., Bollerslev, J., Young, J. E., Rejnmark, L., Thakker, R., D'Amour, P., Paul, T., Van Uum, S., Shrayyef, M. Z., Goltzman, D., Kaiser, S., Cusano, N. E., Bouillon, R., Mosekilde, L., Kung, A. W., Rao, S. D., Bhadada, S. K., Clarke, B. L., ... Bilezikian, J. P. \(2017\). Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28\(1\), 1–19.](#)

[Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., Povoroznyuk, V., Balatska, N., Barbosa, A. P., Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Łaszcz, N., Abramowicz, P., Bhattoa, H. P., & Wimalawansa, S. J. \(2018\). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 125–135.](#)

Povoroznyuk, V. V., Pludowski, P., Holick, M., Balatska, N. I., Dzerovych, N. I., Solonenko, T. Y., & Ivanyk, O. S. (2017). 25-hydroxy vitamin d levels, vitamin d deficiency and insufficiency in patients with bone and musculoskeletal disorders. *Біль. Суставы. Позвоночник*, 7(3).

[Rendina, D., De Filippo, G., Iannuzzo, G., Abate, V., Strazzullo, P., & Falchetti, A. \(2020\). Idiopathic Osteoporosis and Nephrolithiasis: Two Sides of the Same Coin?. *International journal of molecular sciences*, 21\(21\), 8183.](#)

[Taguchi, K., Hamamoto, S., Okada, A., Tanaka, Y., Sugino, T., Unno, R., Kato, T., Ando, R., Tozawa, K., & Yasui, T. \(2020\). Low bone mineral density is a potential risk factor for symptom onset and related with hypocitraturia in urolithiasis patients: a single-center retrospective cohort study. *BMC urology*, 20\(1\), 174.](#)

СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА ТА ОСТЕОПОРОЗ – ГОСТРІ ПИТАННЯ КОМОРБІДНОСТІ

**Кордубайло Ілля¹, Нікітін Олег²,
Нішкумай Ольга³, Самчук Павло⁴**

¹ Студент НМУ ім. О.О.Богомольця, м.Київ,
Україна

² Професор, доктор медичних наук, завідувач
кафедри урології НМУ ім. О.О.Богомольця,
м.Київ, Україна

³ Професор кафедри внутрішньої медицини
№2, доктор медичних наук, НМУ
ім. О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

⁴ Асистент кафедри урології НМУ
ім. О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

Анотація: поширеність сечокам'яної хвороби (СКХ) і остеопорозу (ОП) збільшується з кожним роком. У профілактиці остеопорозу велике значення відіграє вживання в добовому раціоні достатньої кількості продуктів, що містять кальцій, а також застосування препаратів кальцію, вітаміну D. Однією з важливих причин недостатнього вживання кальційвмісних продуктів та лікарських засобів є тривога не тільки пацієнтів, але, що дуже важливо, й лікарів, щодо можливого провокування або розвитку СКХ. Це має серйозні обґрунтування, оскільки нефролітиаз зустрічається приблизно у 5% населення, а ризик утворення каменів в нирках протягом життя становить 8-10%. Існує думка, що вторинний гіперпаратиреоз, який обумовлений гіпокальціємією внаслідок недостатнього вживання кальційвмісних продуктів та порушень функції нирок, призводить до посилення кісткової резорбції, формування матриці з подальшим утворенням мікролітів нирок.

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И ОСТЕОПОРОЗ – ОСТРЫЕ ВОПРОСЫ КОМОРБИДНОСТИ

**Кордубайло Илья¹, Никитин Олег²,
Нишкумай Ольга³,
Самчук Павел Александрович⁴**

¹ Студент НМУ им. А.А. Богомольца, г.Киев,
Украина

² Профессор, доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой урологии НМУ
им. А.А.Богомольца, г. Киев, Украина

³ Профессор кафедры внутренней медицины
№2, доктор медицинских наук, НМУ
им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

⁴ Ассистент кафедры урологии НМУ
им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Аннотация: Распространенность мочекаменной болезни (МКБ) и остеопороза (ОП) увеличивается с каждым годом. В профилактике остеопороза большое значение имеет употребление в суточном рационе достаточного количества кальцийсодержащих продуктов, а также использование препаратов кальция и витамина D. Одной из важных причин недостижения суточной потребности в кальции является беспокойство не только пациентов, но и врачей вероятности провокации мочекаменной болезни от приема препаратов кальция. Это имеет серьезное обоснование, поскольку с каждым годом нефролітиаз встречается приблизительно у 5% населения, а риск образования камней в почках на протяжении жизни составляет 8-10%. Существует гипотеза, что вторичный гиперпаратиреоз, который обусловлен гипокальциемией вследствие недостаточного употребления кальцийсодержащих продуктов и наруше-

Важливо приймати до уваги, що на тлі гіпертензивної, атеросклеротичної хвороби нирок, тубуло-інтерстиціальних уражень нирок при зниженні швидкості клубочкової фільтрації зменшується синтез 1α -гідроксилази – ферменту, за допомогою якого 25-гідроксиколекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцідіол) перетворюється в активну форму вітаміну D_3 – $1,25$ дигідроксиколекальциферол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитриол – D –гормон) і розвивається вторинний гіперпаратиреоз. В такому випадку з метою корекції поряд з лікуванням сечокам'яної хвороби (санаторно-курортне лікування, застосування сумішей, проведення сеансів дистанційного дроблення конкременту) необхідно призначати активні метаболіти вітаміну D (альфакальцидолу), з подальшим моніторингом рівня іонізованого кальцію, фосфору, паратгормону крові та проведенням рентгенденситометрії.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, остеопороз, гіперпаратиреоз, кальцідіол.

ния функции почек, приводят к усилению костной резорбции, формированию матрицы с дальнейшим образованием микролитов почек. Важно принимать во внимание, что на фоне гипертензивной, атеросклеротической болезни почек, тубуло-интерстициальных поражений почек при снижении скорости клубочковой фильтрации уменьшается синтез 1α -гидроксилазы – фермента, с помощью которого 25-гидроксиолекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$, форму витамина D_3 – $1,25$ дигидроксиолекальциферол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитриол – D –гормон) и развивается вторичный гиперпаратиреоз. В таком случае в целях коррекции наряду с лечением мочекаменной болезни (санаторно-курортное лечение, применение смесей, проведения сеансов дистанционного дробления конкременту) необходимо назначать активные метаболиты витамина D (альфакальцидолу), с подальшим мониторингом уровня ионизованого кальцию, фосфору, паратгормону крови и проведением рентгенденситометрии.

Целью работы было на клинических примерах рассмотреть различные тактики ведения пациентов с коморбидной патологией – мочекаменной болезнью и различной степенью нарушением минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, остеопороз, гиперпаратиреоз, кальцитриол.

UDC 616-002-056.7-06:616.61-002.2]-07-08
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.44-47](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.44-47)

Received: August 3, 2021
Accepted: October 28, 2021

СІМЕЙНА СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКА ЛИХОМАНКА УСКЛАДНЕНА ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 5д. СТ. ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Пальчуковська Марія¹, Ліксунова Людмила²

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

²Кандидат медичних наук, головний лікар ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Анотація: даний клінічний випадок демонструє найтяжче ускладнення сімейної середземноморської лихоманки (ССЛ) - амілоїдоз нирок та бурхливу еволюцію ураження нирок при ССЛ за відсутності лікування. Чоловік, вірмен за національністю, 62 роки, звернувся за консультацією зі скаргами на підвищення температури тіла протягом місяця до 38 °С у вечірні години, часте сечовипускання, забарвлення сечі в темний колір. Біохімічне дослідження крові виявило підвищення таких показників: креатинін-489 мкмоль/л, сечовина 28,3 мкмоль/л, сечова кислота 619 мкмоль/л. ШКФ-6мл/хв. Проведена біопсія слизової щочки на амілоїдоз - депозитів амілоїду не виявлено. Встановлено діагноз ССЛ, ХХН 5д. ст. Початок лікування. Встановлення катетеру Тенкхоффа. Лікування постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД) в режимі 4 обміна розчином глюкози 1,36% 2,0 л. Динаміка лікування позитивна за наявності постійною замісної терапії. Особливістю даного клінічного випадку є підступний розвиток вторинного (АА) амілоїдозу у неконтрольованого пацієнта з розвитком термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН). Даний випадок демонструє необхідність постійного обстеження та лікування хворих з термінальною стадією ХХН нирковою замісною терапією, що значно знижує якість життя пацієнта.

Ключові слова: амілоїдоз, сімейна середземноморська лихоманка, нефротичний синдром, ниркова недостатність, перитонеальний діаліз

Вступ. Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) - це спадкове аутосомно-рецесивне аутозапальне захворювання, яке характеризується періодичними нападами лихоманки із запаленням очеревини, плеври, суглобів та шкіри, які завершуються самостійно.

Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) є відносно рідкісним захворюванням частота захворюваності залежить від національної приналежності. Найчастіше хворіють особи середземноморського походження (Kucuk A., Gezer I. A., Ucar R. & Karahan A. Y., 2014).

Серед вірмен (на підставі епідеміологічних даних серед вірменського населення Лівану і Каліфорнії) оціночна поширеність ССЛ становить 1 випадок на 500 осіб з частотою гена 1 на 7, у турків приблизно 1 випадок на 1000 населення (Yalçınkaya F. & Turkish FMF Study Group., 2005), у арабів поширеність може складати 1 випадок на 2600 населення у дітей, а частота гена - 1 випадок на 50.

Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1. Хвороба найчастіше маніфестує у віці 10-20 років. З усіх хворих на ССЛ 50-60% молодше 10 років, 80-95% молодше 20 років та 5-10% старше 20

років. Початок у осіб старше 40 років є рідкісним, однак трапляється (Kucuk et al., 2014).

Діагноз ССЛ ставиться на основі клінічних симптомів та підтверджується етнічним походженням та сімейною історією. Клінічна діагностика базується на наявності критеріїв запропонованих Eurofever (Gattorno et al., 2019). Ці критерії вимагають наявності підтверджуючого генотипу *MEFV* та принаймні однієї з наступних чотирьох клінічних особливостей: тривалість епізодів від одного до трьох днів, артрит, біль у грудях або біль у животі. Як варіант, у випадках без підтверджуючого генотипу *MEFV*, пацієнт повинен мати принаймні дві із зазначених вище ознак (Ben-Zvi et al., 2015).

Актуальність даної роботи полягає в тому, що одним з найтяжчих ускладнень ССЛ є вторинний амілоїдоз. У пізно діагностованих та нелікованих пацієнтів розвиток амілоїдозу призводить до хронічної хвороби нирок (ХХН) з порушення їх функцій, що вимагатиме в подальшому замісної ниркової терапії (Magaki S., Parks R., Vinters H. V. & Khanlou N., 2019).

Мета. Провести аналіз клінічного випадку в рамках оновлених рекомендацій щодо даного захворювання. Популяризувати знання про ССЛ серед ме-

дичних працівників та населення з метою раннього діагностування даного захворювання та уникнення розвитку тяжких наслідків

Опис клінічного випадку. Чоловік, 62 роки, вірмен за національністю звернувся на консультацію зі скаргами на підвищення температури тіла протягом місяця до 38°C у вечірні години, часте сечовипускання, забарвлення сечі в темний колір. При детальному зборі анамнезу хворий вказує, що протягом життя його турбують болі в колінному та надп'ятково-гомількових суглобах, періодичні підняття температури, періодичні болі в животі. АТ – 145/100 мм рт.ст. Даним симптомам хворий уваги не приділяв та вважав це проявом гострої респіраторної вірусної інфекції. Сімейний анамнез встановити не вдалося через ранню смерть батьків пацієнта.

Анамнез хвороби: За місяць звертався з аналогічними симптомами до уролога, було проведено лікування, застосування протимікробних препаратів, що не дало клінічно значущого ефекту. Було проведено дослідження на PSA 6,75 (N до 4). Проведено параректальне та УЗД дослідження передміхурової залози встановлений діагноз - Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Дані об'єктивного обстеження: Загальний стан середньої важкості, свідомість – ясна. Будова тіла пропорційна, конституція нормостенічна. Шкіра: бліда, суха, еластичність, видимі слизові оболонки без змін. Підшкірно-жирова клітковина розвинена, шкірна складка- 2 см.

Огляд кістково-суглобової системи – суглоби візуально незмінні, при пальпації правого колінного суглобу виникає больовий синдром.

Огляд дихальної системи: Топографічна та порівняльна перкусія без змін. При аускультатив- дихання везикулярне над обома легеньми. Крепітація відсутня.

Огляд живота: Форма живота правильна, без втягнень і випинань, видимої перистальтики немає. Пупок втягнутий. Розширення підшкірних вен передньої черевної стінки, гриж не спостерігається. При поверхневій пальпації болючості і м'язової напруги передньої черевної стінки не виявлено. Симптом Щоткіна-Блумберга негативний. Глибока пальпація без змін. Нижній край печінки знаходиться біля краю ребрової дуги. М'який, закруглений, безболісний.

Селезінка не пальпується.

Під час лабораторного обстеження виявлені: знижені показники гемоглобіну 104-97 г/л (Табл. 1), знижені значення еритроцитів- $3,34 \times 10^{12}/л$, прискорене ШОЕ – 28 мм/хв. Також в загальному аналізі крові: лейкоцити - $4,9 \times 10^9$, лімфоцити- 15,7%, моноцити -4,5% , нейтрофіли- 77%, базофіли – 0%, еозинофіли-2%.

В загальному аналізі сечі протеїнурія 1,97-2,86, еритроцитурія 200-300 в п/з зі зниженою питомою

вагою 1005-1007, солі оксалатів, лейкоцити 10-20 в полі зору, 1-2 гіалінові циліндри.

Біохімічний аналіз крові продемонстрував підвищені показники креатиніну 626,3-976 ммоль/л, сечовини 31,15-68 ммоль/л, сечової кислоти 300-525,4 мкмоль/л, АЛТ -52-55 Од/л, фосфору 1,8-3 ммоль/л, калію – 6,5-7,1 ммоль/л. Загальний білок - 65,8 г/л, альбумін – 36 г/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, АСТ – 34 Од/л, зменшення кальцію - 2,17ммоль/л. Знижені показники швидкості клубочкової фільтрації - 6 мл/хв.

Показники коагулограми: МНО- 1,19, ППТ- 84%, АЧТЧ- 33,1 сек.

Хворий О., 1959 р.н. був госпіталізований до відділення нефрології та діалізу через ускладнення стану внаслідок наростання ниркової дисфункції.

На підставі клінічних, лабораторних досліджень була запідозрена середземноморська лихоманка. Згідно даних УЗД: розміри нирок та товщина паренхіми відповідають нормальним значенням. Подальші дослідження полягали у виявленні SAA білка крові, вільних каппа ланцюгів в крові (172 мг/л, норма 3,3,-19,4), вільних лямбда ланцюгів в крові (129 мг/л, норма 5,71-26,3). Після проведеної біопсії слизової щоти та ясен амілоїд не виявлено.

За невідкладними показаннями (гіперкаліємія, збільшення проявів азотемії) встановлено діалізний двухходовий катетер в яремну вену та розпочато сесанси гемодіалізу. В подальшому імплантація катетера Тенкоффа в черевну порожнину пацієнта (згідно вибору пацієнта) переведено на лікування постійним амбулаторним перитонеальним діалізом.

Діагностична оцінка:

Основний діагноз: Сімейна середземноморська лихоманка. ХХН 5д ст. Вторинна нефропатія. ПАПД.

Укладення: Артеріальна гіпертензія I ст. Анемія I ступеня тяжкості.

Супутні захворювання: Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Обґрунтування діагнозу:

Встановлення діагнозу ССЛ по діагностичним критеріям: тривалість епізодів від одного до трьох днів, артрит, біль у животі, етнічне походження (вірмен).

Встановлення діагнозу -ХХН 5д ст. по показникам ШКФ та креатиніну крові.

В процесі постановки діагнозу виникали труднощі оскільки:

1. Неможливість підтвердження амілоїдозу нирок шляхом проведення біопсії нирок через термінальну стадію ХХН;
2. Відмова пацієнта в подальшому обстеженні на лікуванні;

Прогноз: Необхідність постійної ниркової замісної терапії з регулярним обстеженням. Високий ризик системного амілоїдозу.

Лікувальна тактика, що була застосована у даного пацієнта:

1. Пацієнту було запропоновано методи замісної ниркової терапії. Ним було обрано постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД). Лікування ПАПД в режимі 4 обміна розчином глюкози 1,36% 2,0 л;
2. Лікування артеріальної гіпертензії : Таб. Конкор 5мг/добу per os;
3. Лікування анемії:
 - a. Суфер 100 мг в/в крапельно;
 - b. Мірцера 50 мкг п'кш;
4. Корекція кальцій-фосфорного обміну: Кальцій ацетат 1 таб per os 3 р/день під час їжі;
5. Корекція гіперуратемії : Аденурік 40 мг/день per os, під контролем показників сечової кислоти;
6. Симптоматичне лікування : Ібупрофен 200 мг per os, при підвищенні Т тіла;
7. Вакцинація Енжерікс В 40 мг в/м;
8. Контроль: загального та біохімічного аналізу крові;
9. Контроль обміну заліза (феритин, загальне залізо, % сатурації трансферину);

При оцінці лікування хворого спостерігалась позитивна динаміка. Після призначеного лікування та переведення на постійний амбулаторний перитонеальний діаліз спостерігалось зменшення таких показників біохімічного аналізу крові: сечовина, креатинін, сечова кислота (Рис. 1,2). Прослідковувалась покращена екскреція калію нирками (Рис. 3) через зменшення його концентрації в крові. Хворий відмічав покращення загального стану, зменшення симптомів наростаючої уремії. Однак хворий потребує постійного лікування нирковою замісною терапією.

Призначення колхіцину є основним методом лікування ССЛ, що запобігає розвитку амілоїдозу нирок. В даному випадку призначення колхіцину є неможливим, оскільки його дозування залежить від ШКФ, пацієнт має ХХН 5д. ст. з наднизькою ШКФ.

Висновки. Даний випадок є цікавим, оскільки амілоїдоз нирок є пізнім ускладненням ССЛ, що є досить рідкісним захворюванням. При встановленні даного діагнозу основною метою є запобігання виникнення амілоїдозу (Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G & Santoro D., 2021). Даний пацієнт ігнорував малі клінічні симптоми, що ймовірно допомогли б встановити остаточний діагноз раніше та запобігти бурхливому перебігу захворювання. Тобто описаний клінічний випадок демонструє еволюцію ураження нирок при ССЛ протягом життя пацієнта за відсутності лікування.

Аналіз клінічного випадку доводить, що пізно діагностована та нелікована ССЛ підвищує ризик виникнення ХХН, системного амілоїдозу та підвищує ризик смертності хворого. Також даний випадок доводить необхідність постійного лікування хворих з термінальною стадією ХХН нирковою замісною терапією. За відсутності ниркової замісної терапії якість життя пацієнта істотно зменшується та підвищуються ризик смертельних наслідків.

На сьогодні ПАПД є одним з найоптимальнішим варіантом підтримання таких хворих на амбулаторному рівні. Інші клінічні дослідження вказують на ефективність лікування даного ускладнення трансплантацією нирок (Graňák et al., 2020).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Джерела фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Авторські внески: збір, аналіз та інтерпретацію даних, зазначених у роботі - П.М., написання роботи - П.М., Л.Л.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ЛІТЕРАТУРА

Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Mar 25;10:34. PMID: 25887307; PMCID: PMC4377009.

Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005 Jan;84(1):1-11. PMID: 15643295.

Gattorno M, Hofer M, Federici S, & Ruperto N; Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1025-1032. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31018962.

Graňák K, Jeseňák M, Vnučák M, Skálová P, Laca E, Mokáň M, Dedinská I. Kidney transplantation as a treatment of choice for AA amyloidosis due to periodic fever syndrome. *Clin Rheumatol.* 2021 Feb;40(2):763-768. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32654081.

Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014;57(3):97-104. PMID: 25649364.

Magaki S, Parks R, Vinters HV, Khanlou N. A 44-Year-Old Female with Familial Mediterranean Fever, Cardiomyopathy and End Stage Renal Disease. *Brain Pathol.* 2018 Jan;28(1):135-136. PMID: 29265632; PMCID: PMC6130257.

Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 1;57(10):1049. PMID: 34684086; PMCID: PMC8541210.

**FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER
COMPLICATED BY CHRONIC KIDNEY
DISEASE STAGE 5 DESCRIPTION OF THE
CLINICAL CASE****Palchukovska Maria¹, Liksunova Lyudmila²**¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Abstract: this clinical case demonstrates renal amyloidosis – the most severe complication of familial Mediterranean fever (FMF). This clinical case gives an example of rapid evolution of renal failure in the lack of treatment. 62 years old man, Armenian, consults a physician with such complaints as evening fever up to 38° for a month, frequent urination and dark urine. Biochemical blood test revealed an increase in the following indices: creatinine-489 μmol / l, urea 28.3 μmol / l, uric acid 619 μmol / l. GFR-6ml / min. No amyloid deposits were detected by biopsy of the buccal mucosa. The diagnosis of FMF, chronic kidney disease (CKD) stage 5. Initiation of treatment. Tenkhoff catheter installation. Treatment includes continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in mode 4 exchanges with a glucose solution of 1.36% 2.0 liters. The dynamics of treatment is positive in presence of constant replacement therapy. A feature of this clinical case is the insidious development of secondary (AA) amyloidosis in uncontrolled patient, which leads to the development of end-stage chronic kidney disease (CKD). This case demonstrates the need of constant examination and treatment of the patients with end-stage CKD by renal replacement therapy, which significantly reduces the quality of patient's life.

Keywords: [Amyloidosis](#), [familial mediterranean fever](#), [nephrotic syndrome](#), [renal insufficiency](#), [peritoneal dialysis](#)

**СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ
ЛИХОРАДКА ОСЛОЖНЕННАЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д. СТ.
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.****Пальчуковская Мария¹, Ликсунова Людмила²**¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина² Кандидат медицинских наук, главный врач ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

Данный клинический случай демонстрирует тяжелое осложнение семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) - амилоидоз почек и бурную эволюцию поражения почек при ССЛ при отсутствии лечения. Мужчина, армянин по национальности, 62 года, обратился за консультацией с жалобами на повышение температуры в течение месяца до 38° С в вечернее время, частое мочеиспускание, моча окрашена в темный цвет. Биохимическое исследование крови выявило повышение таких показателей: креатинин-489 мкмоль/л, мочевины 28,3 мкмоль/л, мочевая кислота 619 мкмоль / л. СКФ-6мл / мин. Проведена биопсия слизистой щеки на амилоидоз - депозитов амилоида не обнаружено. Установлен диагноз ССЛ, ХБП 5Д. ст. Начало лечения. Установка катетера Тенкхоффа. Лечение ПАПД в режиме 4 обмена раствором глюкозы 1,36% 2,0 л. Динамика лечения положительная при наличии постоянной заместительной терапии. Особенностью данного клинического случая является коварное развитие вторичного (АА) амилоидоза у неконтролируемого пациента с развитием терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Данный случай демонстрирует необходимость постоянного обследования и лечения больных с терминальной стадией ХБП почечной заместительной терапией, что значительно снижает качество жизни пациента.

Ключевые слова: амилоидоз, семейная средиземноморская лихорадка, нефротический синдром, почечная недостаточность, перитонеальный диализ.

UDC 615.916:[546.56+546.74]:[616-008.9:577.112.012

[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.48-54](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.48-54)

Received: May 11,2021

Accepted: July 25,2021

METAL-INDUCED PROTEIN DENATURATION: REGULARITIES, PATHOLOGICAL MANIFESTATIONS, AND IN VITRO MODELING

Popovych Tetiana¹, Kizim Yaroslav², Obernikhina Natalia³, Voroshylova Natalia⁴¹ Bogomolets National Medical University² National Academy of Medical Sciences of Ukraine prof. O.S. Kolomiuchenko Institute of Otolaryngology³ Candidate of chemical sciences, Bogomolets National Medical University⁴ Candidate of biological sciences, National Academy of Medical Sciences of Ukraine prof. O.S. Kolomiuchenko Institute of Otolaryngology

Abstract: *the ability of various metal ions to form complexes with proteins leads to the denaturation of the latter and the development of immune response. Such hapten effects cause the well-known phenomenon of nickel-allergic contact dermatitis. No less typical are side effects of gadolinium compounds, that are used as contrasts for magnetic resonance imaging, but cause the development of fibrosis. In both cases an important role belongs to the interaction of metal ions with collagen structures. The aim of our study was to compare in vitro effects of copper and nickel ions on destabilized products of collagen cleavage. Significant difference between these metals in their ability to induce aggregation at close to physiological pH values was shown. The influence on the aggregative process of the acidification of the medium was revealed. It was shown that destabilization of protein structure leads to the formation of highly stabilized β -stacked protein aggregates. Comparison of the obtained experimental data with the literature ones makes it possible to approach the understanding of individual mechanisms of toxic effects of metal ions on the human body.*

Key words: [hapten](#), [metals/toxicity](#), [protein denaturation](#), [hypersensitivity](#), [fibrosis](#)

Introduction. Permanent rise of industrial burden on the environment causes the increase of the contact of living organisms with various toxic compounds. Among the various intoxicants of this kind a significant role belongs to ions of heavy metals, which differ by ability to accumulation, severity of the effects, and immense variety of mechanisms of action on the organism. One of these mechanisms is caused by the ability of metal ions to form the complexes with various components of biologically active molecules and damage their structure in this way. Such denaturation of proteins leads to alterations of their functional activity as well as to the development of immune response to denaturated structures. In this mode of action a metal ion plays the role of a hapten, i.e. a substance that binds to a biologically active molecule and stabilizes its denatured and immunogenic structure. The classic example of such kind of hapten effect is nickel-allergic contact dermatitis (Ni-ACD). It is detected by the contact of nickel-containing objects with human skin. The interaction of metals with biological fluids of the body (sweat, saliva, etc.) results in formation of free Ni^{2+} ions, that denature the body's proteins and cause a

reaction of the immune system (Naumova, 2019; Morgan, 1989). This action is based on the ability of Nickel ions to form complexes with amines and amine-containing compounds (coordination number - mainly 6, minor - 4). According to WHO data, Ni-ACD was observed in 8.6% of the human population in Central Europe (Thyssen et al., 2007). Similar, even much less common, effects are known for cobalt Co^{3+} and chromium Cr^{3+} ions (Bonefeld et al., 2015; Okazaki & Gotoh, 2008). These ions also form stable complexes with amine nitrogens. In this case the ions of different metals show a pronounced synergistic effect, surpassing the action of the same type of ions (Okazaki & Gotoh, 2008). In recent years more and more attention is paid to the hapten properties of gadolinium ions Gd^{3+} , which due to f-level of its electron shell and the ability to accumulate in diseased organs acquire the properties of magnetic resonance imaging (Todd & Kay, 2016). This dramatically increases the informativeness of MRI diagnosis, but a side effect of the use of Gd^{3+} compounds is the development of fibrosis - the growth of specific tissue, which differs significantly from normal ones (Wagner et al., 2016). All these lead

to a relentless interest for the mechanisms of hapten effects of metal ions, their influence on protein molecules and the functional consequences of the latter ones. For obvious reasons, the mechanisms of Ni-ACD are the most studied and some features of this pathology remain open. First of all, it should be noted the formation of sensitization in persons who have no contact with metal nickel and its alloys (Morgan, 1989). It's also not clear why an unbalanced immune response has a pronounced specificity and does not lead to polysensitization to a variety of factors. It is also worth to notify the local character of Ni-ACD that cause irritation of the skin on the area of direct contact with the nickel-exploring object only. All this allows us to make some assumptions about the mechanisms of formation and development of Ni-ACD. The pronounced local nature of these processes may be evidence of the key role of haptenic effects of Nickel ions on the insoluble component of the skin, the basis of which is collagen (Bella, 2016). This protein is able to bind strongly complex-forming metal ions, which, in particular, is utilized in the processes of the tanning of skin by compounds of chromium, zircon and titanium. The lack of the development of polysensitization and the presence of Ni-ACD in persons that wasn't in contact with Nickel may be evidence of a very limited number of immunogenic epitopes formed due to the hapten exposure of Ni^{2+} ions (Zabolotny & Verevka, 2009). How to test these assumptions?

First of all, we should pay attention to the structure and metabolism of the main connective tissue protein - collagen. There are more than two dozen varieties, which exist mainly in the form of fibrillar fibers with a complex multilevel structure (Fig. 1).

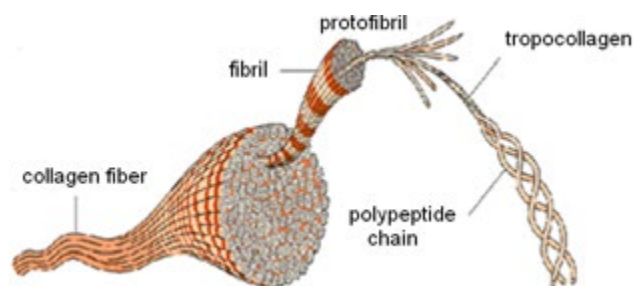


Fig. 1. The levels of collagen structure.

The structural subunit of collagen is tropocollagen - a triple helix of polypeptide chains with a total molecular weight of about 300 kDa with the diameter of 1.5 nm and a length of about 300 nm. Collagen is a long-lived protein whose half-life is determined by months. This creates the preconditions for damage to the surface layers of collagen fibrils by various factors that *in vivo* cause denaturation of proteins. These include proteolytic cleavage, damaging effects of reactive oxygen species and various non-functional associative processes (Verevka, 2017). Normally, damaged molecules are recognized

and removed from circulation by the body's clearance systems. Contrary, the formation and local accumulation of significant amounts of structurally damaged proteins is the ordinary circumstance of various pathologies. The influence of the components of endogenous intoxication complicates the course of the disease, often exceeding the severity of the consequences of the original cause. This is due to both the violation of regulatory processes mediated by native forms of proteins, and the tendency of structurally damaged protein molecules to aggregation (Shevel & Verevka, 2009). As were noted above, the lack of development of polysensitization by Ni-ACD may be a consequence of the formation of a very limited number of antigenic determinants. Such a restriction may be a consequence of regular structure formation of destabilized proteins. For this condition corresponds completely the process of formation of β -structured protein aggregates (β -SPA). Such aggregates are formed at various pathologies, which are associated with impaired protein metabolism (Zabolotnyi et al., 2019). The most pronounced example of such aggregation is amyloidosis - a heterogeneous group of diseases in which normal proteins are rearranged with the formation of β -SPA deposits (Buxbaum & Linke, 2012), but no less important is the participation of these processes in the development of fibrosis (Zabolotnyi et al., 2021). The formed protein deposits are characterized by a high content of β -structured protein where β -folded layers are oriented parallel to the main axis of the fibril, that form the basis of a stable unit (Fig.2).

Due to the regularity of the structure formation process, the antigenic epitopes exposed on the surface of the aggregate quite similar to each other, that may lead

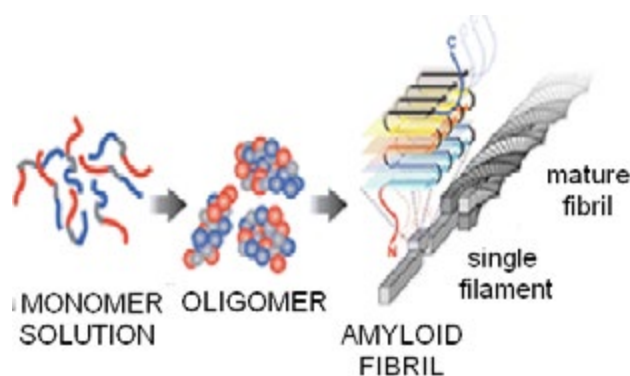


Fig. 2. The simplified scheme of autochthonous β -structured fibril self-assembly.

to the development of a limited response of the immune system. Does the haptenic effect of Ni^{2+} ions on collagen and its degradation products lead to the formation of β -structured protein aggregates and, as a consequence, the development of Ni-AKD? No less interesting is the question of the absence of allergic contact dermatitis under the action of copper. Like Ni^{2+} ions, Cu^{2+} ions are also able to form complex compounds with amines

(coordination number - preferably 4, minor - 6). Copper ions differ little in toxicity from nickel ones since both belong to the same hazard group (Sanitarni normy San. PIN-4630-88). However, despite the constant contact of people with copper and its alloys, copper does not cause any significant allergic reactions. What causes the pronounced allergenic effect of nickel and the absence of such in copper? To clarify these issues, it seems appropriate to investigate the structure-forming effect of Ni^{2+} and Cu^{2+} ions on a model proteins whose native structure are more or less unbalanced. Gelatin, a product of thermal weakly acid or weakly alkaline cleavage of collagen, corresponds to such requirements fully. It is a heterogeneous mixture of protein fragments with a molecular weight of from 20 to 40 kDa. Gelatin molecules retain some residual structure of collagen (Fig. 3), and the ability to bind complex-forming metal ions (Mihajlov, 2000).

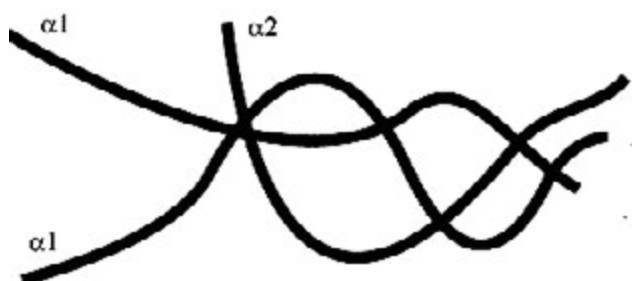


Fig. 3. Schematic representation of the gelatin molecule (Mihajlov, 2000).

In context of our study it is of interest to clarify two issues:

- are Ni^{2+} and Cu^{2+} ions able to induce the aggregation of gelatin?
- does such aggregation leads to formation of β -structured protein aggregates?

The answers for these questions may be got by various methods for protein structure study. Classical approaches include X-ray structural methods, methods of optical rotation dispersion and circular dichroism (Fraifelder, 1980). The difference in the spectral properties of β -SBA from other regular and irregular protein structures in infrared range makes it possible to detect the smallest number of β -structures. At the same time, the regularity of the structure of β -SPA led the development of optical methods based on the formation of chromogenic and fluorogenic groups at the interaction of the studied objects with highly selective dyes. As early as the 1920s, Congo red (CR) was introduced into research due to its capacity for selective binding of amyloid structures without noticeable interaction with healthy tissues (Brigger & Muckle, 1975). This dye belongs to the vital ones and can be introduced into bloodstream for amyloidosis diagnosis (Bengold's test). In recent decades, mainly due to the growing interest in the molecular basis of central nervous system amyloidosis, a large number

of chromogenic and fluorogenic compounds have been created that significantly exceed the CR by sensitivity (Inshyn et al., 2016). However, CR still remains for research, clinical and laboratory diagnostics. This is due to the following properties:

- the ability to interact with various soluble protein molecules without induction of associative processes and conformational rearrangements (Khurana et al., 2001; Harris, 2012);
- the ability for selective and quantitative staining of β -structured aggregates in different shades of brick red without painting of healthy tissues, in particular - collagen (Brigger & Muckle, 1975; Klunk et al., 1989);
- CR painted β -SPA-containing tissues acquire different shades of apple-green color in polarizing microscopy (Buxbaum & Linke, 2012);
- binding of CR by non-precipitating in the liquid micro- and nanoparticles of β -structured protein aggregates - both native and obtained *ex vivo* - dramatically reduces their hydration and leads to precipitation (Buxbaum & Linke, 2012; Voroshyllova et al., 2019). The latter circumstance allows in some extent to overcome the Abbe diffraction constraint, leaving invisible the objects less than 0.61 of light wavelengths.

Materials and methods. The study used the product of collagen degradation, gelatin (Merck, Germany), as an object for modeling protein aggregation processes. To destabilize the structure and promote the formation of the most stable denatured forms, an increase in temperature and an increase in the acidity of the medium in the range of pH 5.0 - 7.4 were chosen. Such choice was conditioned by well-known range of human sweat acidity (from pH 3.8 to 6.2). At inflammations the local acidification of tissues reaches 5.39-6.5, and in the intercellular space of malignant tumors - 6.2-6.9 contrary to 7.32-7.45 at norm. Rising temperature was selected experimentally. It exceeds the natural conditions significantly, but it should be noted the immense diversity of the composition proteins in blood and intercellular fluid, as well as the irreproducibility of the levels of their stabilization.

Studies of the aggregative influence of metal ions on the protein structure were performed according to the general scheme that was developed in our laboratory. All solutions were prepared in 0.9% sodium chloride with 0.2% sodium azide, which was added to prevent bacterial degradation of protein system. The influence of the following factors was studied: copper and nickel ions, pH and temperature. Preparation of the studied systems was performed to reach a final protein concentration of 10 mg/ml. The pH values were adjusted to 5.5, 6.0, 6.5, 7.0 and 7.4 by 0.2 N NaOH or 0.2 N HCl solutions. The final concentrations of copper and nickel ions were 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , and 10^{-9} M. Such a tablet-like struc-

ture of the samples allowed us to overlap the ranges of the studied values of pH and concentrations of ion metals. This set of protein solutions was incubated at 80° C for 36 hours and cooled to room temperature.

To precipitate possible β -structured protein aggregates, 5.0 ml of a 0.5% solution of Congo red in 0.9% sodium chloride was added to 0.5 ml of the test solution and incubated at room temperature.

Congo Red dye and applied salts - qualifications not lower than analytical grade. Microscopic examinations were performed using an Olympus BX53 microscope (Japan) in light and polarization regimes.

Results and discussion. As well as were expected from the well-known properties of gelatin, after the incubation no visible aggregates were observed. This, however, did not exclude the possibility of their formation in micro- and nanoscale dimension, that are invisible in solution. In the presence of β -folded structures in

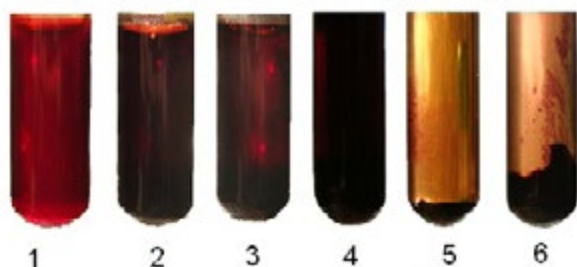


Fig.4. Precipitating effects of excess CR at pH 6.0 and 5.5. 1 - pH 6.0 in the absence of metal ions; 2 - pH 6.0 in the presence of 10^{-4} M Ni^{2+} ions; 3 - pH 6.0 in the presence of 10^{-4} M Cu^{2+} ions; 4 - pH 5.5 in the absence of metal ions; 5 - pH 5.5 in the presence of 10^{-4} M Ni^{2+} ions; 6 - pH 5.5 in the presence of 10^{-4} M Cu^{2+} ions.

their composition, they may be detected by precipitation by Congo Red (Buxbaum & Linke, 2012; Voroshylova et al., 2019). Due to incubation with Congo red for two days at room temperature, the formation of dark red precipitates was observed. The dependence of the nature of deposition on both pH and the nature of metal ions were revealed (Fig. 4).

As can be seen, at pH 6.0 the formation of precipitates occurs in the presence of metal ions only. Contrary, at pH 5.5, precipitation occurs even in the absence of the studied ions. That is the process of protein aggregation has a pronounced pH-dependent nature, which is due to the destabilizing effect of environmental compression on the structure of proteins. This effect is not limited by soluble collagen cleavage products only. It is known that local acidification of the environment is an important factor in the destructive action of microbial biofilms (Malfertheiner et al., 2012; Zabolotnyi et al., 2019). Destabilizing effect of acidification is inherent for reflux, which leads to dysfunctional constriction of the larynx and causes damage to epithelial cells by destabilization of the protein component of the tissues of the larynx and

due to pH, that is favorable for pepsin action (Johnston et al., 2012; Deganello et al., 2015). The same acidification causes an increase of the proteolytic action of cathepsin D. This enzyme is a lysosomal proteinase released during the decay of tumor cells and whose increase in the bloodstream is a marker of the cancer (Kuteet al., 1992; Lou et al., 2007). At normal for the extracellular environment pH the activity of cathepsin D in the bloodstream is minor, where as at acidification to its pH optimum (4.5-5.0) its proteolytic action increases sharply.

It is worth noting the pronounced difference between the influence of nickel and copper ions at close to physiological pH values. Both at pH 7.4 and 7.0 protein aggregation occurred only in the presence of Ni^{2+} ions, whereas no aggregation processes were noted in the presence of Cu^{2+} ions or in the absence of both (Fig. 5).

As can be seen, CR effectively precipitates micro- and nano-sized protein aggregates, and by this parame-

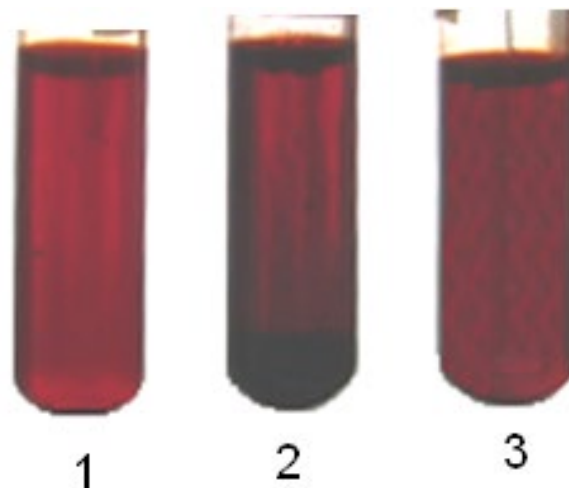


Fig. 5. Precipitating effects of CR excess on gelatin preparations at pH 7.0: 1 - in the absence of metal ions; 2 - in the presence of 10^{-4} M Ni^{2+} ions; 3 - in the presence of 10^{-4} M Cu^{2+} ions.

ter Ni^{2+} ions exceed Cu^{2+} ions at close to physiological pH values. This may explain the formation of allergies to nickel and nickel-containing alloys and the absence of allergic effects of copper. It is known that the placement of nickel and copper in the electrochemical series of metals are different significantly:

Li, K, Ba, Ca, Na, Mg, Al, Mn, Zn, Cr, Fe, Ni, Sn, Pb, H₂, Cu, Hg, Ag, Pt, Au

That's why copper does not dissolve in weak acids, which include sweat (pH in the range of 3.8 - 6.2). However, upon contact of biological fluids of organism with copper-nickel alloys in the soluble ionic form, both metals may be converted in ions. Our data indicate a crucial role of the differences in the complex-forming properties of these ions. This result corresponds well with the effects of gadolinium, chromium and cobalt ions.

The question of the structural organization of the formed aggregates arises organically. Obviously, they should be formed in the direction of minimizing the free energy of the system and destabilizing of labile structures. The extreme and most energetically advantageous manifestation of such rearrangement is the formation of β -structured protein aggregates. Verification of the formation of such structures was proved experimentally due to the properties of CR. As noted above, this dye is able to bind to protein molecules without initiating aggregation processes but is sorbed specifically and selectively by β -SBA. In this case the color of such adduct have be various shades of brick red in light microscopy, where as in polarizing one – green colour. This was exactly the picture we observed (Fig. 6).

In the light microscopy the color of the sediment in shades of brown color was observed, and in the polarizing one the typical for β -SBA apple-green color was

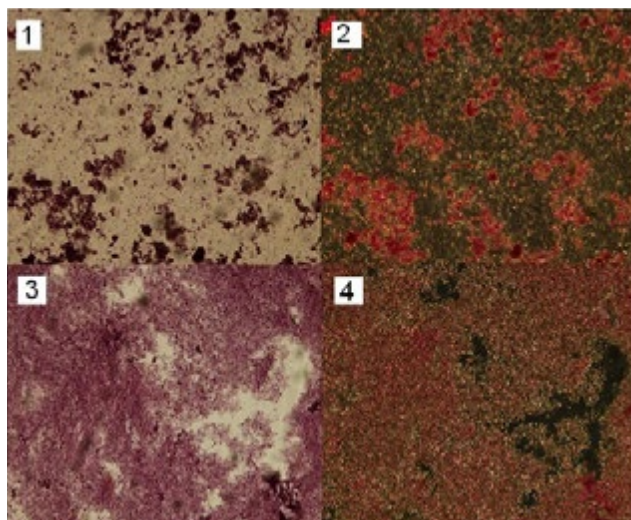


Fig. 6. CR-colored gelatin precipitates formed at aggregation at pH 5.5 and ion concentration 10^{-9} M: 1 - Ni^{2+} ions, light microscopy, $\times 200$; 2 - Ni^{2+} ions, polarizing microscopy, $\times 200$; 3 - Cu^{2+} ions, light microscopy, $\times 200$; 4 - Cu^{2+} ions, polarizing microscopy, $\times 200$.

observed (Fig. 6). This clearly indicates the formation of β -SBA. Aggregates formed in an acidic environment in the absence of the studied ions had a similar appearance.

Conclusions. The data obtained in *in vitro* experiments allow us to draw certain conclusions and generalizations about the mechanisms of denaturation of protein molecules by metal ions *in vivo*. It is shown that destabilized proteins tend to form stable β -structured aggregates, which are effectively detected by the specific dye Congo Red. The conductive factor that determines the hapten action of metal ions is their complexing properties. The level of stabilization of the structure of the corresponding protein is also important. Destabilization can be caused by proteolytic damage, various parametabolic processes, and acidification of the environment. The imprinted effects explain the allergic effects of nickel and nickel-containing alloys and the absence of these in copper. The influence of these factors is most pronounced in side effects of introduction of gadolinium compounds as the contrast for of magnetic resonance imaging. High complexing properties of this ion commonly with the local formation of significant amounts of damaged collagen and local acidification cause the accumulation of Gd^{3+} in the pathological tissue. At the same time, the complexing properties of gadolinium cause its denaturing effects, which leads to the progressive accumulation of protein aggregates and, as a consequence, to the development of fibrosis.

Financing. This study did not receive funding

Conflict of interest. None of the authors received research grants, speaker's fees from any companies and is not a member of commissions.

Authors contribution: concept, methodology, formal analysis - P.T., O.N.; research, resources, data curation, written - K.Ya., V.N.; original project preparation, review and editing, visualization, supervision, project administration, acquisition of financing - P.T., K.Ya., O.N., V.N.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

REFERENCES

- Bella, J. (2016). Collagen structure: new tricks of very old dog. *Biochemical Journal*, 473, 1001-1025.
- Bonefeld, C., Nielsen, M., Vennegaard, M., Johansen, J., Geisler, C., Thyssen, J. (2015). Nickel acts as an adjuvant during cobalt sensitization. *Experimental Dermatology*, 24, 229–231.
- Brigger, D., Muckle, T. (1975). Comparison of Sirius red and Congo Red as stains for amyloid in animal tissues. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 232, 84-88.
- Buxbaum, J., Linke, R. (2012). A molecular history of the amyloidosis. *Journal of Molecular Biology*, 421, 142-159.
- Deganello, A., Meccariello, G., Parrinello, G., Gallo, O. (2015). Laryngopharyngeal Reflux and Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Austin Journal of Cancer Clinical Research*, 2, 1022.
- Fraiefdler, D. (1980) *Fyzycheskaia byokhymia*. Moskow, Mir. [in Russian].
- Harris, J.R., Ed., (2012). Interactions with Various Compounds. *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease*. Springer Science & Business Media.

- Inshyn, D.I., Chernii, S.V., Kovalska, V.B., Yarmoluk, S.M. (2016). Design of 4-(4-dialkylaminostyryl)-pyridinium dyes for fluorescent detection of amyloid fibrils. *Biopolymers and Cell*, 32, 289-299.
- Johnston, N., Yan, J., Hoekzema, C., Samuels, T., Stoner, G., Blumin, J., Bock, J. (2012). Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. *Laryngoscope*, 122, 15-22.
- Khurana, R., Uversky, V., Nielsen, L., Fink, A. (2001). Is Congo red an amyloid-specific dye? *Journal of Biological Chemistry*, 276, 22715-22721.
- Klunk W., Pettegrew J., Abraham D. (1989). Quantitative evaluation of Congo Red binding to amyloid-like proteins with beta-sheet conformation. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 37, 1273-1281.
- Kute, T.E., Shao, Z.M., Snugg, N.K., Russeell, G.B., Case, L.D. (1992). Cathepsin D as prognostic indicator for node-negative breast cancer patient using both immunoassays and enzymatic assays. *Cancer Research*, 52, 198-203.
- [Lou, X.](#), [Xiao, T.](#), [Zhao, K.](#), [Wang, H.](#), [et al.](#) (2007). Cathepsin D is secreted from M-BE cells: its potential role as a biomarker of lung cancer. *Journal of Proteome Research*, 6, 1083-1092.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C.A., Atherton, J., Axon A.T., et al. (2012). Management of Helicobacter pylori infection. *Gut*, 61, 646-664.
- Mihajlov, O.V. (2000). Zhelatin kak matrica v koordinacionnoj khimii. *Priroda*, 8, 57-63 [in Russian].
- Morgan, L., Flint, G. (1989). Nickel alloys and coatings: release of nickel. In: Maibach H.I., Menne T. (eds.), *Nickel and the skin: immunology and toxicology*, CRC, Boca Raton, Fla, 45-54.
- Naumova, O.A. (2019). Nickel allergy. *Klinichna Immunolohiia Infektolohiia Alerholohiia*, 2, 11-15. [in Russian].
- Okazaki, Y., Gotoh, E. (2008). Metal release from stainless steel, Co-Cr-Mo-Ni-Fe and Ni-Ti alloys in vascular implants. *Corrosion Science*, 50, 3429-3438.
- Sanitarni normy i pravyla okhorony poverkhnevyykh vod vid zabrudnennia. *San.PIN-4630-88*. [in Ukrainian].
- Shevel, M.V., Verevka, S.V. (2009). The problems of protein preparations stability: molecular autodamages and their functional consequences. In: *Molecular Pathology of Proteins* (Zabolotny D.I., Ed.), NovaSciencePublishers, New York, 23-30.
- Thyssen, J., Linneberg, A., Menne, T., Johansen, J. (2007). The epidemiology of contact allergy in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*, 57(5):287-299.
- Todd, G., Kay, J. (2016). Gadolinium-induced fibrosis. *Annual Review of Medicine*, 67, 273-291.
- Verevka, S.V. (2017). The Main Parametabolic Complex / In: *Advances in Medicine and Biology* (Berhardt L.V., Ed.), Nova Science Publishers, New York, 126, 181-200.
- Voroshlyova, N.M., Timchenko, M.D., Verevka, S.V. (2019). Bence-Jones protein as a form of nano-scaled β -stacked supramolecular aggregates. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, 4, 39-44.
- Wagner, B., Drel, V., Gorin, Y. (2016). Pathophysiology of gadolinium-associated systemic fibrosis. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 311, 1-11.
- Zabolotnyi, D.I., Belousova, A.A., Zabolotna, D.D., Savchenko, T.D., Voroshlyova, N.M., Timchenko, M.D., Tsvirinko, I.R., Verevka, S.V. (2019). Aggregated proteins in malignant and benign neoplasms. *Experimental Oncology*, 41, 61-68.
- Zabolotnyi, D.I., Sambur, M.B., Voroshlyova, N.M., Verevka, S.V. (2019). Extracellular components of biofilms in the formation of antibiotic resistance and chronicity of the inflammatory processes. State of the problem. *Otorhinolaryngology*, 2-3, 72-84. [in Ukrainian].
- Zabolotny, D.I., Verevka, S.V. (2009). Inter-molecular coordination of proteins at normal and pathologic state / In: *Molecular Pathology of Proteins* (Zabolotny D.I., Ed.), Nova Science Publishers, New York.
- Zabolotny, D.I., Dieieva Yu.V., Gurzhenko Yu.M., Zabolotna D.D., Gordiienko Iu.A., Tymchenko M.D., Voroshlyova N.M., Pa-krishen S.V., Verevka, S.V. (2021). Fibrosis: polyetiologic complication with common denominator. *Journal of National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 27, 90-99. [in Ukrainian].

МЕТАЛ-ІНДУКОВАНА ДЕНАТУРАЦІЯ БІЛКІВ: ЗАКОНОМІРНОСТІ, ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ТА МОДЕЛЮВАННЯ *INVITRO*.

Попович Тетяна¹, Кізім Ярослав², Оберніхіна Наталя³, Ворошилова Наталя⁴

¹ Студентка 5 курсу Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

² Молодший науковий співробітник відділу онкопатології ЛОР органів Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України,

³ Доцент кафедри біохімії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,

⁴ Кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник лабораторії біохімії Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України, кандидат біологічних наук.

Анотація: здатність іонів багатьох металів до комплексоутворення з білками призводить до денатурації останніх та розвитку імунної відповіді на подібні структурно ушкоджені білки. Подібна гаптенізація обумовлює загальновідомий феномен нікель-алергічного контактного дерматиту. В останні роки дедалі

більшої уваги зазнають побічні ефекти сполук гадолінію, що використовуються в ролі контрастєрів магнітної резонансної томографії, однак індують розвиток фіброзу. В обох випадках важлива роль належить взаємодії іонів металу з колагеновими структурами. Ціль нашого дослідження полягала в порівнянні за умов *in vitro* впливу іонів міді та нікелю на дестабілізовані продукти розщеплення колагену. Показано істотні відмінності між цими металами щодо здатності індювати агрегацію за значень рН, що наближені до фізіологічних. Виявлено вплив на процес агрегації за киснення середовища. Показано, що порушення структури білка призводить до утворення високостабілізованих β -складчастих білкових агрегатів. Порівняння отриманих експериментальних даних з даними літератури дає змогу наблизитись до розуміння окремих механізмів токсичного впливу іонів металів на організм людини.

Ключові слова: гаптенізація, токсичність металів, денатурація білків, алергія, фіброз.

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC 615.368:658.8.005.52](477)
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.55-67](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.55-67)

Received: August 29, 2021
Accepted: November 5, 2021

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ВАГІНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ДЕТАЛІЗАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ПРЕПАРАТІВ З ПРОБІОТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

Алейник Світлана

Аспірантка кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Анотація: вагінальний спосіб застосування лікарських засобів є невід'ємним при лікуванні гінекологічних патологій, у тому числі вульвовагінітів різної етіології. Мета даного дослідження: проаналізувати асортимент лікарських засобів для вагінального застосування фармацевтичного ринку України з визначенням сегменту препаратів з пробіотичною активністю. Проведено маркетингове дослідження з використанням методів аналізу і синтезу, порівняння, узагальнення, контент-аналізу, математично-статистичних та графічних. Як об'єкти дослідження використано дані Державного реєстру лікарських засобів (станом на 30.06.2021 року), Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 30.06.2021 року, офіційних веб-ресурсів ТОВ «Моріон» «Аптека.online», «Компендіум.online». У результаті аналізу встановлено, що станом на 30.06.2021 р. на українському фармацевтичному ринку зареєстровано 142 лікарські засоби, що призначені для вагінального застосування, з урахуванням лікарських форм, дозування діючої речовини та умов відпуску, 100 торговельних найменувань, 26 міжнародних непатентованих найменувань та 7 синонімічних найменувань. Структурний аналіз за АТС-класифікацією показав, що лікарські препарати, призначені для вагінального застосування, належать до АТС-груп G «Засоби, що впливають на сечостатевою систему та статеві гормони» та D «Дерматологічні засоби». Сформовано асортиментний макроконтур досліджуваної групи препаратів, який вказує на те, що 62,7 % препаратів належать до підгрупи G01A «Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології, за виключенням комбінованих препаратів, які містять кортикостероїди» за АТС-класифікацією. Більш ніж 80% асортименту засобів для вагінального застосування зареєстровані у вигляді твердих лікарських форм, при чому, що майже половина є препаратами, що випускаються у формі супозиторіїв або пессаріїв. Майже 65 % препаратів іноземного виробництва, а близько $\frac{3}{4}$ - містять лише 1 діючу речовину, трохи більше половини є рецептурними препаратами. Для 44,4 % лікарських засобів для вагінального застосування встановлений термін придатності 3 роки (36 місяців). Деталізований аналіз препаратів з пробіотичною активністю демонструє асортиментний дефіцит (зареєстровано всього 3 лікарські засоби). Розрахунки коефіцієнтів ліквідності для даних торговельних найменувань не дають змогу характеризувати їх як економічно доступні. Отримані результати дослідження свідчать про актуальність розробки вітчизняних лікарських засобів для вагінального застосування з пробіотичною активністю, зокрема у формі пессаріїв, як домінуючої на ринку лікарської форми.

Ключові слова: маркетинг; лікарські засоби; системи доставки лікарських засобів; лікарські форми, пессарії; пробіотики.

Вступ. Усе більшу увагу науковців, що займаються дослідженнями у галузі фармацевтичної промисловості, привертають способи доставки ліків через слизові оболонки. Одним з достатньо недосліджених, але перспективних, є вагінальний спосіб застосування лікарських засобів (ЛЗ) (Ashok, R. M. Kumar, Murali, & Chatterjee, 2012).

Основними перевагами вагінального шляху введення ліків є уникнення ефекту першого проходження, васкуляризація, відносно велика площа для всмоктування, низька ферментативна активність тощо (M. Kumar, 2018).

Хоча піхву, перш за все, розглядають як ділянку для введення ЛЗ з місцевою дією, деякі дослідники

розглядають вагінальну доставку як альтернативу пероральному або парентеральному шляхам введення ЛЗ. Можливим це є завдяки наявності густої та щільної мережі кровоносних судин у піхві (Leyva-Gómez et al., 2019; M. Kumar, 2018).

При вагінальному шляху введення лікарські препарати (ЛП) можуть всмоктуватись трансцелюлярно за рахунок дифузії, що відбувається завдяки різниці концентрацій, парацелюлярно, тобто опосередковано між клітинними зв'язками, та везикулярно (за рахунок рецепторного транспорту). Абсорбція ЛЗ слизовою оболонкою піхви відбувається за рахунок двох основних механізмів: розчинення ліків у вагінальному просвіті та проникнення в мембрану (Ashok et al., 2012; Ham & Buckheit, 2017; C. K. Sahoo, Nayak, Sarangi, & T. K. Sahoo, 2013; M. Kumar, 2018; A. Kumar & S. Kumar, 2020).

Найпоширенішими патологіями жіночого уrogenітального тракту є вульвовагініти, найчастіше причинами яких можуть бути бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз, трихомоніаз. За даними Powell and Nyirjesy (2014) вульвовагініти пов'язані із значними прямими та непрямими витратами системи охорони здоров'я, на дану патологію страждає 15-39 % жінок.

Лікарські форми (ЛФ) для вагінального застосування широко використовуються для місцевого лікування запалення, інфекційних та грибкових процесів, в тому числі бактеріального вагінозу, що є проявом дисбіотичних порушень у піхві (A. Kumar & S. Kumar, 2020).

За даними деяких авторів (Гопчук, Герасимова & Морозова, 2015; Gupta & Prabha, 2017), лікування дисбіотичних порушень жіночої статеві сфери, обов'язково повинно включати застосування ЛЗ, що коригують кількісний і якісний склад мікрофлори, тобто ЛП з пробіотичною активністю.

Згідно із статтею ДФУ 2 вид. «ЛЗ для вагінального застосування», до ЛФ для даного шляху введення належать: пеларії; вагінальні таблетки; вагінальні капсули; вагінальні розчини, емульсії та суспензії; таблетки для приготування вагінальних розчинів і суспензій; м'які лікарські засоби для вагінального застосування; вагінальні піни; вагінальні медичні тампони.

Враховуючи широку номенклатуру ЛФ для вагінальної доставки ліків, метою даної роботи було проаналізувати асортимент фармацевтичного ринку України ЛЗ для вагінального застосування, з детальним дослідженням частки препаратів з пробіотичною активністю для топічного використання.

Матеріал і методи дослідження. Для реалізації поставленої мети було заплановане маркетингове дослідження, що включає чотири основні етапи: 1) формування інформаційної бази даних ЛЗ для вагінального застосування, зареєстрованих в Укра-

їні; 2) структурний, сегментаційний аналіз за анатомо-терапевтично-хімічною (АТС) класифікацією, складом, видом ЛФ, виробничою ознакою, умовами відпуску, терміном придатності тощо; 3) формування макроконтур фармaceutичного ринку України ЛЗ для вагінального застосування; 4) детальний аналіз ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю з розрахунком цінової кон'юнктури ринку.

Для дослідження використано дані Державного реєстру ЛЗ (станом на 30.06.2021 року); Реєстру оптово-відпускних цін (ОВЦ) на ЛЗ станом на 30.06.2021 року, затверджений наказом № 1322 МОЗ України від 02.07.2021 року «Про декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 30 червня 2021 року та внесення їх до реєстру та внесення змін до реєстру на оптово-відпускних цін на лікарські засоби»; офіційних веб-ресурсів ТОВ «Моріон» «Аптека. online», «Компендіум. online».

У роботі використовувались загальнонаукові методи аналізу і синтезу, порівняння, узагальнення, методи контент-аналізу, математично-статистичні, графічні. Побудова діаграм виконувалась за допомогою програмного пакету «Microsoft Office Excel».

Коефіцієнти ліквідності (C_{liq}) розраховувались шляхом поділу суми варіаційного розмаху ціни торгівельної назви (ТН) препарату з урахуванням форми випуску, максимального та мінімального значення ціни за досліджуваний період.

Результати. У результаті аналізу встановлено, що станом на 30.06.2021 р. на українському фармацевтичному ринку зареєстровано 142 ЛЗ, що призначені для вагінального застосування, з урахуванням ЛФ, дозування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та умов відпуску, 100 ТН та 26 міжнародних непатентованих найменувань (МНН).

Варто зазначити, що близько 15% препаратів для вагінального застосування за даними Державного реєстру не мають МНН, для них представлені дані щодо синонімічних найменувань (табл. 1).

Структурний аналіз за АТС-класифікацією показав, що близько 96% ЛЗ (94 ТН), що призначені для вагінального застосування, належать до АТС-групи G «Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони», решта 6 ТН – до групи D «Дерматологічні засоби».

Проведений внутрішньогруповий аналіз дозволив встановити, що досліджувана категорія ЛЗ належить до трьох підгруп АТС- групи G: G01 «Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології» (65,5%), G02 «Інші гінекологічні засоби» (16,9%) та G03 «Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статеві сфери» (13,4%), а також двох підгруп АТС-групи D: D06 «Антибіотики і хімотерапевтичні препарати для застосування в дерматології» (0,7%) та D08 «Антисептичні і дезінфікуючі засоби» (3,5%).

№ п/п	ТН, країна-виробник	Синонімічне найменування	ЛФ
1	БІОСЕЛАК, Велика Британія	Mono	капсули вагінальні
2	ВАГІКАЛЬ, Польща	Calendula officinalis	супозиторії вагінальні
3	ФАРМАТЕКС, Франція	Myristalkonium choride	таблетки вагінальні
4	ЕПІГЕН ІНТИМ, Іспанія	Glycyrrhizinic acid	спрей
5	ТАМІСТОЛ®, Україна	Myramistin	супозиторії
6	ЕВКОЛЕК, Україна	Chlorophyllipt	супозиторії
7	ВАГІКЛІН, Індія	Comb drug	капсули вагінальні
8	ВАГІЛАК, Канада	Comb drug	капсули вагінальні
9	ГІНОФЛОР, Швейцарія	Comb drug	таблетки вагінальні
10	ДЕПАНТОЛ®, Україна	Comb drug	супозиторії вагінальні
11	КОЛПОСЕПТИН, Франція	Comb drug	таблетки вагінальні
12	МАКМІРОР КОМПЛЕКС®, Італія	Comb drug	капсули вагінальні
13	МАКМІРОР КОМПЛЕКС®, Італія	Comb drug	крем вагінальний
14	МЕРАТИН КОМБІ, Індія	Comb drug	таблетки вагінальні
15	НЕОТРИЗОЛ®, Індія	Comb drug	таблетки вагінальні
16	ОРЗОЛ®-IN, Індія	Comb drug	таблетки вагінальні
17	ТЕРЖИНАН, Франція	Comb drug	таблетки вагінальні
18	СОЛКОВАГІН, Швейцарія	Comb drug	розчин
19	ПРОТЕФЛАЗІД®, Україна	Comb drug	супозиторії

Табл. 1. Синонімічні найменування ЛЗ, що призначені для вагінального застосування

Першу рангову позицію займає підгрупа G01A «Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології, за виключенням комбінованих препаратів, які містять кортикостероїди»

(62,7% ЛЗ, 65 ТН, 16 МНН), другий ранг - підгрупа G03D «Гестагени» (10,6% ЛЗ, 6 ТН, 1 МНН), третій ранг – підгрупа G02B «Контрацептиви для місцевого застосування (9,2% ЛЗ, 13 ТН, 3 МНН), четверта

Підгрупа за АТС класифікацією	Кількість								
	МНН	ТН	ЛЗ						
			всього			з них, вітчизняного виробництва		з них, іноземного виробництва	
			абс.	відн., %	ранг	асб	відн., %	абс	відн., %
G01A	16	65	89	62,7	1	39	43,8	50	56,2
G01B	-	4	4	2,8	6	-	-	4	100,0
G02A	1	2	2	1,4	7	-	-	2	100,0
G02B	3	8	13	9,2	3	5	38,5	8	61,5
G02C	2	6	9	6,3	4	2	2,2	7	77,8
G02C, J05A	-	1							
G03C	2	2	4	2,8	6	-	-	4	100,0
G03D	1	6	15	10,6	2	2	13,3	13	86,7
D06B	-	1	1	0,7	8	-	-	1	100,0
D08A	3	5	5	3,5	5	2	40,0	3	60,0
Усього			142	100		50	35,2	92	64,8

Табл. 2. Структура асортименту ЛЗ для вагінального застосування згідно з АТС- класифікацією

позиція належить підгрупі G02C «Інші засоби, що застосовуються в гінекології» (6,3%, 7 ТН, 2 МНН), серед яких 1 ТН «Протекфлазид», супозиторії згідно даних Державного реєстру ЛЗ також належить до підгрупи J05A «Противірусні засоби прямої дії» (табл. 2).

Варто зазначити, що структуризація АТС-підгруп у відсотковому співвідношенні для МНН та ТН не проводилась, оскільки МНН Chlorhexidine та Povidone-iodine, а також ТН «БЕТАДИН®» та «БЕТАДИНЕ®» представлені у підгрупах G01A і D08A, що не дозволяє коректно провести розрахунки.

У результаті аналізу було встановлено, що ЛЗ АТС-групи D, а також 4 ТН підгруп G01A та G03D, згідно інструкцій до медичного застосування мають декілька способів застосування, включаючи вагінальний шлях введення (табл. 3).

Наступним етапом дослідження була сегментація ринку за виробничою ознакою. Встановлено, що 64,8 % ЛЗ для вагінального застосування іноземного виробництва, відповідно 35,2 % - вітчизняного. Внутрішньогруповий аналіз за виробничою ознакою у таблиці 2 демонструє, що підгрупи G01B, G02A, G03C, D06B представлені лише препаратами іноземного виробництва, кожна з інших досліджуваних підгруп в більшій мірі також представлена препаратами іноземних країн-виробників (від 56,2% до 86,7%).

Аналіз асортименту іноземних ЛЗ за країнами-виробниками показав, що лідируючу позицію займає Індія - 22,8 % серед препаратів іноземного виробництва та 14,8 % серед усієї номенклатури зареєстрованих ЛЗ для вагінального застосування. Також у відсотковому співвідношенні на фармацевтич-

№ п/п	ТН	ЛФ	Способи застосування	Країна-виробник
1	УТРОЖЕСТАН®	капсули	пероральний, інтравагінальний	Бельгія
2	ІНЖЕСТА®	капсули	пероральний, інтравагінальний	Україна
3	БЕТАДИН®	розчин для зовнішнього та місцевого застосування	обробка рук і шкіри, у вигляді вологого компресу, занурення у ванни, спринцювання піхви (інтравагінально), у вигляді зрошення	Угорщина
4	БЕТАДИНЕ®	розчин нашкірний	обробка рук і шкіри, у вигляді вологого компресу, занурення у ванни, спринцювання піхви (інтравагінально), у вигляді зрошення	Республіка Північна Македонія
5	ОКТЕНІСЕПТ	розчин	у вигляді пов'язок, розпилення, інтравагінальний (за допомогою аплікатора)	Німеччина
6	БЕТАЙОД-ЗДОРОВ'Я	розчин нашкірний	обробка рук і шкіри, у вигляді вологого компресу, занурення у ванни, спринцювання піхви (інтравагінально), у вигляді зрошення	Україна
7	ЕВКОЛЕК	супозиторії	вагінальний, ректальний	Україна
8	ЕПІГЕН ІНТИМ	спрей	зовнішній, інтравагінальний, інтрауретральний	Іспанія
9	ТАМІСТОЛ®	супозиторії для ректального та вагінального застосування	інтравагінальний, ректальний	Україна
10	ХЛОРГЕКСИДИН-КР	розчин для зовнішнього застосування	зовнішній, інтравагінальний, інтрауретральний	Україна

Табл. 3. Асортимент ЛЗ для вагінального застосування, що мають декілька способів застосування

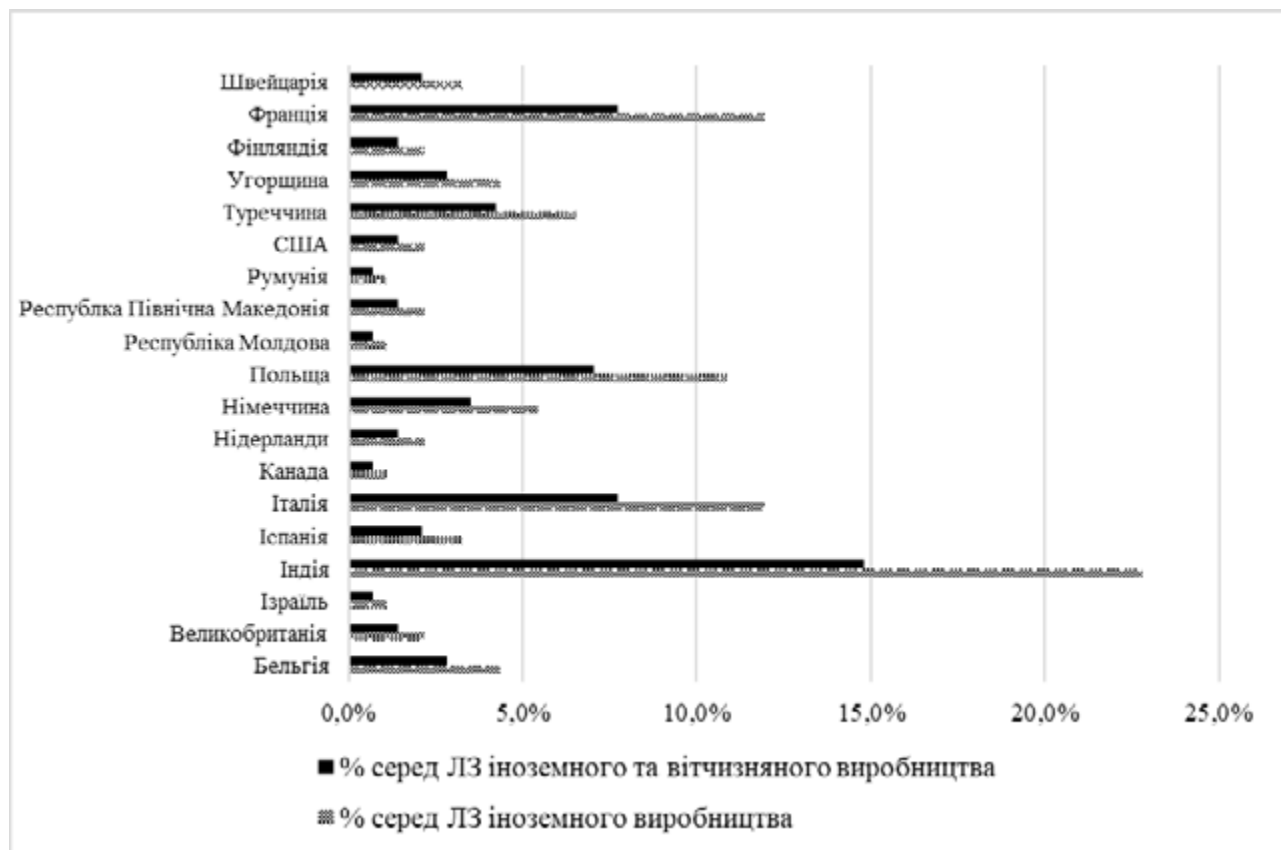


Рис. 1. Аналіз ЛЗ для вагінального застосування іноземного-виробництва за країнами-виробниками

ному ринку домінують ЛЗ країн-виробників Італія та Франції по 12,0 % та Польщі 10,9 %, серед загальної кількості зареєстрованих ЛП для вагінального застосування – по 7,7 % та 7,0 % відповідно (рис. 1).

Серед асортименту ЛП індійського виробництва переважають ЛЗ компанії-виробника «Кусум хелтхкер ПВТ ЛТД» (61,9 %).

Номенклатуру вітчизняних ЛЗ для вагінального застосування формують препарати 14 фармацевтичних підприємств України, серед яких найбільша

доля асортименту ЛЗ належить наступним виробникам: ПрАТ «Лекхім – Харків» (24 %), ТОВ «Фармакс груп» (20 %), ПАТ «Монфарм» та спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна» (по 14 %) (рис.2).

Зауважимо, що 3 ЛЗ зареєстровані під однією ТН «КЛОТРИМАЗОЛ» (вагінальні таблетки). Дані препарати виробляються наступними підприємствами: ПАТ «НВЦ «Боршагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна; Евертоджен Лайф Сасенсиз Лімітед, Індія; ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща. Також 2 ЛЗ вітчизняного виробника ПАТ «Монфарм» та іноземного - ТОВ «Фармапрім», Республіка Молдова зареєстровані з однією ТН «МЕТРОНІДАЗОЛ» (супозиторії вагінальні/ песарії).

Сегментація асортименту за видом ЛФ продемонструвала, що на фармацевтичному ринку ЛЗ для вагінального застосування домінують тверді ЛФ (81,7 %), другу позицію займають м'які ЛФ (11,3 %), наступне місце належить рідким ЛФ – 5,6 % і найменше в асортименті ЛФ під тиском – 1,4 % (табл. 4).

Серед твердих ЛФ лідируючі позиції займають песарії та супозиторії для вагінального застосування – 57,8 %, вагінальні таблетки – 23,3 % та капсули для вагінального застосування – 14,7 %. Тверді ЛФ такі як вагінальне кільце, внутрішньоматкова система та гранули для приготування вагінального розчи-

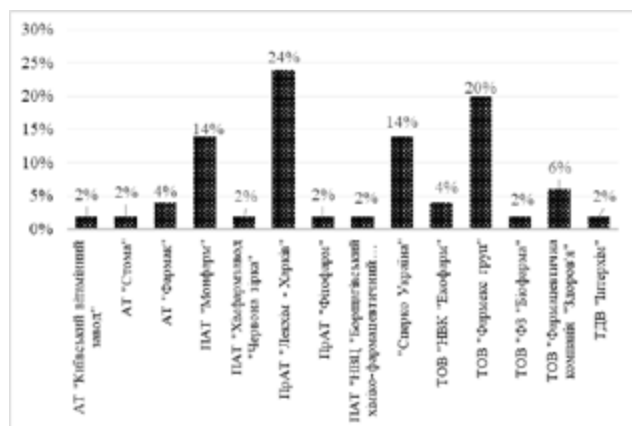


Рис. 2. Аналіз ЛЗ для вагінального застосування вітчизняного виробництва за підприємствами-виробниками

ну представлені невеликою кількістю ЛЗ (по 1,7 % та 0,9 % відповідно).

Асортимент м'яких ЛФ представлений кремами для вагінального застосування – 62,5 % та вагінальними гелями – 37,5 %, серед яких 1 ЛЗ призначений для ендцервікального введення.

Рідкі ЛФ включають розчини, з яких 25 % призначені для вагінального застосування, решта 75 % зареєстровані як розчини для місцевого, наскірного або зовнішнього застосування.

Пропозиція ЛФ, що знаходяться під тиском, для вагінального застосування представлена всього 2 ЛЗ, серед яких 1 ТН – аерозоль (50 %) та 1 ТН – спреї (50 %).

У таблиці 4 також представлений відсотковий розподіл загального асортименту ЛЗ для вагінального застосування по кожному конкретному виду ЛФ. Домінуючі позиції на фармацевтичному ринку досліджуваної групи ЛЗ займають песарії/супозиторії – 47,2 %, вагінальні таблетки -19 % та капсули для вагінального застосування – 12 %.

№ п/п	Вид ЛФ	Кількість					Рангова позиція	
		МНН	ТН	ЛЗ				
				абс.	відн., %	відн. серед усіх ЛЗ, %		
Тверді ЛФ								
1	Таблетки вагінальні	6	18	27	23,3	19,0	2	
2	Капсули вагінальні	5	12	10	17	14,7	12,0	3
	Капсули			6				
	Емульсія вагінальна у капсулах			1				
3	Гранули для приготування вагінального розчину	1	1	1	0,9	0,7	5	
4	Кільце вагінальне	1	1	2	1,7	1,4	4	
5	Внутрішньоматкова система	1	2	2	1,7	1,4	4	
6	Супозиторії вагінальні	14	50	41	67	57,8	47,2	1
	Песарії			21				
	Супозиторії			5				
Усього				116	100,0	81,7	1	
Рідкі ЛФ								
1	Розчин для вагінального застосування	2	2	2	25,0	1,4	2	
2	Розчин для зовнішнього/ місцевого/ наскірного застосування	3	6	6	75,0	4,2	1	
Усього				8	100,0	5,6	3	
М'які ЛФ								
1	Крем вагінальний	8	9	10	62,5	7,0	1	
2	Гель вагінальний	4	4	5	6	37,5	4,3	2
3	Гель для ендцервікального введення	1	1	1				
Усього				16	100,0	11,3	2	
ЛФ під тиском								
1	Аерозоль	1	1	1	50,0	0,7	1	
2	Спреї	-	1	1	50,0	0,7	1	
Усього				2	100,0	1,4	4	

Табл. 4. Структура асортименту ЛЗ для вагінального застосування за видом ЛФ

№ п/п	ТН	ЛФ	АФІ, доза	Країна-виробник
1	БЕТАДИН®	супозиторії вагінальні	повідон-йод, 200 мг	Угорщина
		розчин для зовнішнього та місцевого застосування	повідон-йод, 100 мг в 1 мл розчину	
2	БЕТАДИНЕ®	песарії	повідон-йод, 200 мг	Північна Македонія
		розчин нашкриний	повідон-йод, 10 г в 100 мл розчину	
3	ЕРОТЕКС	супозиторії вагінальні із запахом лимона	бензалконію хлориду, 18,9 мг	Україна
		супозиторії вагінальні із запахом троянди		
		супозиторії вагінальні із запахом лаванди		
4	КАНЕСТЕН®	таблетки вагінальні	клотримазол, 100 мг	Німеччина
			клотримазол, 200 мг	
			клотримазол, 500 мг	
5	КЛОФАН	супозиторії вагінальні	клотримазол, 100 мг	Індія
			клотримазол, 500 мг	
		крем вагінальний	клотримазол, 100 мг в 1 г крему	
6	МАКМІРОР КОМПЛЕКС®	капсули вагінальні	ніфуратель 500 мг, ністатин 200 000 МО	Італія
		крем вагінальний	ніфуратель 10 г, ністатин 4 000 000 МО в 100 г крему	
7	КОЛПОТРОФІН	капсули вагінальні м'які	проместрин, 10 мг	Франція
		крем вагінальний	проместрин 10 мг в 1 г крему	Франція
8	ЛОМЕКСИН®	крем вагінальний	фентиконазолу нітрат 20 мг в 1 г крему	Італія
		капсули вагінальні м'які	фентиконазолу нітрат, 200 мг	Італія
		капсули вагінальні м'які	фентиконазолу нітрат, 600 мг	
9	ФАРМАТЕКС	таблетки вагінальні	міристалконію хлорид, 20 мг	Франція
		супозиторії вагінальні	бензалконію хлорид, 18,9 мг	
		крем вагінальний	бензалконію хлорид 1,2 г в 100 г крему	
10	ОВЕСТИН®	крем вагінальний	естріолу 1 мг в 1 г крему	Німеччина
		супозиторії вагінальні	естріол, 0,5 мг	Франція
11	ТАНГУМ РОЗА®	гранули для вагінального розчину	бензидаміну гідрохлорид, 500 мг	Італія
		розчин вагінальний	бензидаміну гідрохлорид 100 мг в 100 мл розчину	
12	ПРОГИНОРМ ГЕСТА	капсули м'які	прогестерон, 100 мг	Іспанія
			прогестерон, 200 мг	
13	УТРОЖЕСТАН®	капсули	прогестерон мікронізований, 100 мг	Бельгія
			прогестерон мікронізований, 200 мг	
14	ІНЖЕСТА®	капсули	прогестерон мікронізований, 100 мг	Україна
			прогестерон мікронізований, 200 мг	
15	ЛЮТЕІНА	таблетки вагінальні	прогестерон мікронізований, 50 мг	Польща
			прогестерон мікронізований, 100 мг	
			прогестерон мікронізований, 200 мг	

Табл. 5. Асортимент ЛЗ для вагінального застосування однойменних ТН

У результаті аналізу також було встановлено, що 15 ТН на ринку зареєстровані у вигляді 36 різних ЛФ або ЛФ з різною дозою діючої речовини (табл. 5).

Сегментація досліджуваної групи ЛЗ за умовами відпуску встановила, що 51,4 % препаратів відпускаються за рецептом, 45,1 % є безрецептурними. А 5 ЛЗ (3,5 %) вітчизняного виробництва під ТН «САНТЕКВІН», «ПОВИДИН», «КЛІПОРОН», «ХІНОФУЦИН», «ЕВКОЛЕК» зареєстровані у вигляді твердої ЛФ супозиторії з умовами відпуску in bulk.

За складом 76,1 % ЛЗ містять лише один АФІ, 23,9 % є комбінованими препаратами.

Дослідження термінів придатності ЛЗ для вагінального застосування показало, що 44,4 % даних препаратів мають термін придатності 3 роки (36 місяців), 43,7 % - 2 роки (24 місяці), значно менше ЛЗ (по 4,9 %) зареєстровані з терміном придатності 4 роки (48 місяців) або 5 років (60 місяців), 1,4 % - 40 місяців, а 1 ТН «ОКТЕНІСЕПТ» (0,7 %) має термін придатності 3 або 5 років в залежності від об'єму флакону.

№ п/п	ТН	Країна-виробник	Форма випуску	Останній день дії реєстраційної картки/реєстраційного посвідчення	Причина
1	ГАЙНЕКС®	Індія	супозиторії вагінальні	29.09.2021	зміна терміну придатності
2	ГАЙНЕКС® ФОРТЕ	Індія	супозиторії вагінальні	29.09.2021	зміна терміну придатності
3	ГІНОМАКС	Туреччина	супозиторії вагінальні	09.12.2021	зміна назви заявника
4	МАКМІРОР КОМПЛЕКС®	Італія	крем вагінальний	24.08.2021	зміна коду АТХ
5	КЛОФАН	Індія	супозиторії вагінальні по 100 мг	22.09.2021	зміна терміну придатності
6	КЛОФАН	Індія	супозиторії вагінальні по 500 мг	22.09.2021	зміна терміну придатності
7	КРИНОН®	Великобританія	гель вагінальний	21.10.2021	зміна назви та адреси виробника
8	МІСТОЛ®	Індія	супозиторії вагінальні	22.09.2021	зміна терміну придатності
9	НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ	Туреччина	супозиторії вагінальні	25.11.2021	зміна заявника
10	ПОЛЖИНАКС	Франція	капсули вагінальні	16.09.2021	зміни в інструкції
11	ПРОТЕФЛАЗІД®	Україна	супозиторії	09.12.2021	зміна адреси виробника
12	НОВАРИНГ®	Нідерланди	кільце вагінальне	16.09.2021	зміна назви та адреси заявника
13	ЛЮТЕІНА	Польща	таблетки вагінальні по 50 мг	28.07.2021	закінчення терміну дії реєстраційного посвідчення
14	ЛЮТЕІНА	Польща	таблетки вагінальні по 100 мг	28.07.2021	закінчення терміну дії реєстраційного посвідчення
15	ЛЮТЕІНА	Польща	таблетки вагінальні по 200 мг	28.07.2021	закінчення терміну дії реєстраційного посвідчення

Табл. 6. Деталізація даних стосовно закінчення термінів реєстрації ЛЗ для вагінального застосування

Аналіз реєстраційних даних препаратів для вагінального застосування показав, що 15 ЛЗ в реєстрі містять спеціальну позначку, яка вказує що «дія реєстраційної картки (запису) із зазначеними відомостями про лікарський засіб закінчується згідно терміну, вказаному в наказі МОЗ України у зв'язку з введенням в дію змін до відомостей про лікарський засіб протягом певного періоду після затвердження відповідного наказу». Це пояснює те, що деякі ТН зареєстровані в Державному реєстрі ЛЗ двічі. Деталізація реєстраційних даних представлена у таблиці 6.

Враховуючи вищезазначені результати, на третьому етапі дослідження нами було побудовано асортиментний макроконтур ЛЗ для вагінального застосування на фармацевтичному ринку України (рис. 3), який вказує на те, що досліджувана група ЛЗ у 62,7% представлена підгрупою G01A «Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології, за виключенням комбінованих препаратів, які містять кортикостероїди» за АТС-класифікацією. Більш ніж 80 % асортименту ЛЗ для вагінального застосування зареєстровані у вигляді твердих ЛФ, причому, що майже половина (47,2 %) є препаратами, що випускаються у формі супозиторіїв або песаріїв.

Майже 65 % ЛЗ для вагінального застосування іноземного виробництва, 14,8 % асортименту пред-



Рис. 3. Макроконтур ЛЗ для вагінального застосування на вітчизняному фармацевтичному ринку

ставлені препаратами, виробником яких є Індія. Близько 76 % ЛЗ для вагінального застосування містять лише 1 діючу речовину, трохи більше половини є рецептурними препаратами. У 44,4 % ЛЗ для вагінального застосування встановлений термін придатності 3 роки (36 місяців).

Четвертим етапом даного дослідження був детальний аналіз ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю. Встановлено, що станом

№ п/п	ТН	Код АТС	АФІ, дозування	Допоміжні речовини	ЛФ	Виробник
1	БЮСЕЛАК	G02CX	Lactobacillus rhamnosus 573, 1010 (не менше 108) КУО в 1 капсулі	молоко знежирене порошкоподібне; сахароза; натрію глутамат; крохмаль картопляний; магнію стеарат; маніт (Е 421); оболонка капсули: титану діоксид (Е 171); желатин	капсули вагінальні	Інститут Біотехнології Сироваток та Вакцин БІОМЕД С.А., Польща
2	ВАГІЛАК	G02CX	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus, 4 млрд активних клітин (КУО) в 1 капсулі	лактоза, моногідрат; магнію стеарат; кислота аскорбінова; оболонка капсули: желатин	капсули вагінальні	Фармасайнс Інк., Канада
3	ГІНОФЛОР	G01AX14	Lactobacillus acidophilus, естріол, 100 мільйонів життєздатних бактерій, 0,03 мг естріолу в 1 таблетці	лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; натрію гідрофосфат безводний	таблетки вагінальні	Медінова АГ, Швейцарія

Табл. 7. Структура асортименту ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю

№ п/п	ТН, пакування	ОВЦ	Оптова ціна		C _{іq} оптової ціни	Роздрібна ціна		C _{іq} роздрібною ціни
			мін	макс		мін	макс	
1	БІОСЕЛАК, блістер №10	234,33	241,92	255,63	0,1	202,63	322,0	0,59
2	ВАГІЛАК, флакон №10	170,21	173,96	199,32	0,15	178,90	297,77	0,66
3	ГІНОФЛОР, блістер №6	-	245,61	287,65	0,17	252,19	400,95	0,59
4	ГІНОФЛОР, 2 блістера №6	-	416,52	483,16	0,16	430,67	688,05	0,6

Табл. 8. Цінова кон'юнктура фармацевтичного ринку ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю

на 30.06.2021 року, зареєстровано всього 3 ЛЗ (3 ТН) біологічного походження, що призначені для вагінального введення (табл. 7).

ТН «БІОСЕЛАК» та «ВАГІЛАК» зареєстровані під АТС-кодом G02C «Інші засоби, що застосовуються в гінекології». Згідно з інструкціями до медичного застосування даних ЛЗ до показань належать: «профілактика та лікування вагінозів різного походження (трихомонадних, бактеріальних, грибкових), профілактика дисбіозу піхви різної етіології, у тому числі бактеріального вагінозу тощо».

ТН «ГІНОФЛОР» належить до підгрупи G01AX «Інші антимікробні та антисептичні засоби» за АТС-класифікацією. Оскільки даний ЛЗ, окрім штамів пробіотичних бактерій, містить естріол, показаннями до його використання є також «атрофічний вагініт, спричинений недостатністю естрогену під час менопаузи та постменопаузального періоду, або як супутній засіб при системній гормональній замісній терапії».

Усі ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю є препаратами іноземного виробництва, що відпускаються без рецепту та зареєстровані у вигляді твердих ЛФ, з яких 2 ТН у формі капсул вагінальних та 1 ТН – вагінальні таблетки.

ЛЗ «БІОСЕЛАК» є монопрепаратом без МНН, з синонімічним найменуванням «Моно», а препарати «ВАГІЛАК» та «ГІНОФЛОР» - комбіновані ЛЗ, відповідно без МНН, з синонімічним найменуванням «Comb drug».

Термін придатності ТН «БІОСЕЛАК» становить 2 роки (24 місяці), а ТН «ВАГІЛАК» та «ГІНОФЛОР» мають термін придатності 3 роки (36 місяців). Всі ЛЗ зберігаються при температурі від 2 до 8 °С.

Пропозиція ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю на фармацевтичному ринку України є досить обмеженою, що свідчить про актуальність розробки нових ЛЗ даного профілю.

Проте на даному етапі ми також проаналізували цінову кон'юнктуру ринку досліджуваних препаратів, розрахувавши C_{іq} для оптових та роздрібних цін

станом на 30.06.2021 р. (таблиця 8). Для розрахунків використовувались оптові пропозиції основних дистриб'юторів на ринку України та роздрібні ціни аптек м. Києва.

Встановлено, що максимальна оптова ціна для ТН «БІОСЕЛАК» майже на 10% вища від ОВЦ, а для ТН «ВАГІЛАК» вища на 17%. Для ТН «ГІНОФЛОР» відсутні ОВЦ в реєстрі. C_{іq} оптових цін коливаються від 0,1 до 0,17, що вказує на відносно адекватну цінову конкуренцію.

C_{іq} роздрібних цін для всіх ТН становили 0,59-0,66, що свідчить про коливання цін більше ніж на 50% на ЛЗ з пробіотичною активністю для вагінального застосування та недостатній вплив регуляторної політики держави на ціноутворення даної групи препаратів. Також високі показники C_{іq} свідчать про низьку конкуренцію ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю на фармацевтичному ринку та не характеризують економічну доступність даних препаратів для населення.

Обговорення. З точки зору ретроспективного аналізу варто зазначити, що в цілому асортимент ЛЗ для вагінального застосування на фармацевтичному ринку України характеризується сталістю. Проте спостерігається, зменшення пропозиції ЛП для вагінального використання з пробіотичною активністю. Так, станом на 01.09.2019 року, окрім ТН «БІОСЕЛАК», «ВАГІЛАК» та «ГІНОФЛОР», також були зареєстровані ще 2 препарати для вагінального застосування, що містять пробіотичні штами бактерій. А саме: ТН «ФЕМІВАГ» та «ЕКОВАГ» у формі вагінальних капсул, термін дії реєстраційного посвідчення яких закінчився 24.06.2021 року. Раніше, а саме 10.08.2017 року, закінчилась реєстрація ТН «ГІНОЛАКТ», а 22.01.2014 року ТН «ЕКОФЕМІН», що випускались також у вигляді капсул для вагінального застосування (Алейник & Полова, 2019). Все ж таки препарати з пробіотичною дією для вагінального використання не мають статусу «лікарського засобу», що не дає змогу у повній мірі характеризувати їх якість, а відповідно і ефективність.

Також слід зауважити, що при формуванні асортиментної бази ЛЗ для вагінального застосування, виникли труднощі, оскільки деякі препарати, що згідно інструкцій до медичного застосування використовуються лише вагінально, не містять уточнювальної інформації стосовно виду ЛФ у реєстраційних даних. Так, ТН «ДЕКАЗОЛЬ» зареєстрований як аерозоль, «СОЛКОВАГІН» - розчин, «ПРОГИНОРМ ГЕСТА» - капсули, «ПРОТЕФЛАЗІД» - супозиторії. Доцільним було б перереєструвати дані ЛЗ з вказівкою на спосіб застосування в найменуванні ЛФ.

Варто звернути увагу на те, що лише 21 ЛЗ зареєстрований як песарії, а 41 ЛП згідно даних реєстру є вагінальними супозиторіями, що демонструє невідповідність сучасній номенклатурі та класифікації ЛФ.

Висновки.

1. Проведено дослідження асортименту ЛЗ для вагінального застосування фармацевтичного ринку України. Сформовано інформаційну базу, що налічує 142 ЛЗ, з яких 100 ТН, що включають 26 МНН та 7 синонімічних найменувань.
2. Структурний та сегментаційний аналіз групи ЛЗ для вагінального застосування свідчить, що 96% даних препаратів належать до групи G «Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони», решта - до групи D «Дерматологічні засоби» за АТС-класифікацією. Визначений асортимент (10 ТН) ЛЗ для вагінального застосування, що мають декілька способів застосування, у 62,7% представлена підгрупою G01A «Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології, за виключенням комбінованих препаратів, які містять кортикостероїди». Сегментація ринку за виробничою ознакою продемонструвала, що майже 65% ЛЗ для вагінального застосування іноземного виробництва, серед яких 22,8% препаратів, що випускаються індійськими підприємствами. Визначені вітчизняні виробники ЛЗ для вагінального застосування, що забезпечують найбільші частки асортименту: ПрАТ «Лекхім – Харків» (24%), ТОВ «Фармекс груп» (20%) та ПАТ «Монфарм» та спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна»

(по 14%). Встановлено, що 81,7 % асортименту ЛЗ для вагінального застосування зареєстровані у вигляді твердих ЛФ, з них більш ніж 47 % є супозиторіями або песаріями. 3/4 ЛЗ для вагінального застосування - монопрепарати, 51,4% - відпускаються за рецептом. Для 44,4% ЛЗ для вагінального застосування встановлений термін придатності 3 роки.

3. На основі результатів аналізу формовано асортиментний макроконтур ЛЗ для вагінального застосування фармацевтичного ринку України.
4. Деталізований аналіз ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю демонструє дефіцит в асортименті даної групи препаратів – зареєстровано всього 3 ТН іноземного виробництва, з яких 2 препарати – вагінальні капсули та 1 ТН – таблетки для вагінального застосування. Не зареєстровано жодного вітчизняного вагінального ЛЗ з пробіотиками та жодного ТН у формі супозиторіїв або песаріїв, хоча на загальному фармацевтичному ринку дана ЛФ домінує. Розрахунки C_{iq} не дають змогу характеризувати зареєстровані ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю як економічно доступні.
5. Таким чином, враховуючи відсутність пропозиції ЛЗ даного сегменту українського виробництва та наявність іноземних препаратів лише у формі таблеток та капсул, що призначені для вагінального введення, результати даного дослідження свідчать про актуальність розробки вітчизняних ЛЗ для вагінального застосування з пробіотичною активністю у формі песаріїв для посилення конкурентоспроможності на ринку та покращення забезпечення пацієнтів економічно доступними ЛП.

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Авторські внески. Дана стаття повноцінно виконана Алейник Світланою.

Згода на публікацію. Автор прочитала і схвалила остаточний варіант рукопису. Автор дала згоду на публікацію даного рукопису.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Алейник, С. Л., & Полова, Ж. М. Лікарські засоби з лактобактеріями: аналіз фармацевтичного ринку України. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*, 28.

Гопчук, О. М., Герасимова, Т. В., & Морозова, О. В. (2015). Пробиотики: сучасний погляд на терапевтичну ефективність. *Медицинские аспекты здоровья женщины*, (6), 92.

Ashok, V., Kumar, R. M., Murali, D., & Chatterjee, A. (2012). A review on vaginal route as a systemic drug delivery. *Critical review in pharmaceutical sciences*, 1, 1-19.

Gupta, S., & Prabha, V. (2017). Intra vaginal Delivery Approaches for Contraception: An Overview with Emphasis on Gels. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 20(0), 270–284.

[Ham, A. S., & Buckheit, R. W., Jr \(2017\). Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. *Therapeutic delivery*, 8\(9\), 805–817.](#)

Kumar, A., & Kumar, S. (2020). Intra Vaginal drug delivery system (novel drug delivery system). *International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 7(6), 234-241.

Kumar, M. (2018). Review on Vaginal Drug Delivery System. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 8(11). 1329-1335.

[Leyva-Gómez, G., Prado-Audelo, M., Ortega-Peña, S., Mendoza-Muñoz, N., Urbán-Morlán, Z., González-Torres, M., González-Del Carmen, M., Figueroa-González, G., Reyes-Hernández, O. D., & Cortés, H. \(2019\). Modifications in Vaginal Microbiota and Their Influence on Drug Release: Challenges and Opportunities. *Pharmaceutics*, 11\(5\), 217.](#)

[Powell, A. M., & Nyirjesy, P. \(2014\). Recurrent vulvovaginitis. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 28\(7\), 967–976.](#)

Sahoo, C. K., Nayak, P. K., Sarangi, D. K., & Sahoo, T. K. (2013). Intra vaginal drug delivery system: an overview. *Am. J. Adv. Drug Deliv*, 1, 43-55.

PHARMACEUTICAL MARKET ASSORTMENT RESEARCH OF DRUGS FOR VAGINAL USE WITH PROBIOTIC MEDICINES DETAILING

Aleinyk Svitlana

phD-student of the department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract: vaginal route delivery of drugs is an integral part of gynaecological diseases treatment including different genesis vulvovaginitis. The aim of this study it to analyze Ukrainian pharmaceutical market assortment of drugs for vaginal use with probiotic medicines determination. The marketing research was conducted with using of analysis, synthesis, comparison, generalization, content-analysis, statistical, graphical methods. The data of State register of medicines (as of June, 30, 2021), register of wholesale dispensing prices for medicines (as of June, 30, 2021), official web-sites LLC «Mori-on», «Pharmacy.online», «Compendium.online» were used as objects of the study. As a result, it is determined that as of June 30, 2021 142 medicines for vaginal use are registered on Ukrainian pharmaceutical market with dosage forms, active substances doses, condition for dispensing consideration, 100 brand names, 26 international nonproprietary names, 7 synonymous names. Structural ATC-classification analysis has shown that medicines for vaginal use are included in ATC-groups G «Genito urinary system and sex hormones» and D «Dermatologicals» The assortment macrocontour is formed, it demonstrates that 67,2% of drugs for vaginal use are involved in group G01A «Antiinfectives and antiseptics, excluding combinations with corticosteroids». More than 80% of drugs for vaginal use are registered as solid dosage forms, and almost half of them as suppositories or pessaries. Almost 65% of medicines are foreign, and 3/4 of them contain only active substance, more than 50% are prescription only medicines. For 44,4% drugs for vaginal use the storage period of 3 years (36 months) is determined. Detailing analysis of medicines with probiotic activity has shown assortment deficiency (only 3

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ДЕТАЛИЗАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ПРЕПАРАТОВ С ПРОБИОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Алейник Светлана

Аспирант кафедры аптечной и промышленной технологии лекарств, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Аннотация: вагинальный способ применения лекарственных средств является неотъемлемой частью при лечении гинекологической патологии, в том числе вульвовагинитов различной этиологии. Целью данного исследования является проанализировать ассортимент лекарственных средств для вагинального применения фармацевтического рынка Украины с определением сегмента препаратов с пробиотической активностью. Проведено маркетинговое исследование с применением методов анализа и синтеза, сравнения, обобщения, контент-анализа, математическо-статистических и графических. Как объекты исследования использовались данные Государственного реестра лекарственных средств (состоянием на 30.06.2021 г.), Реестра оптово-отпускных цен на лекарственные средства состоянием на 30.06.2021 г., официальных веб-ресурсов ООО «Морион», «Аптека.online», «Компендиум.online». В результате анализа установлено, что состоянием на 30.06.2021 г. На украинском фармацевтическом рынке зарегистрировано 142 лекарственных средства для вагинального применения, с учетом лекарственных форм, дозировок действующего вещества и условий отпуска, 100 торговых наименований, 26 международных непатентованных наименований и 7 синонимических наименований. Структурный анализ по АТС-классификации продемонстрировал, что лекарственные средства для вагинального применения относятся к АТС-группам G «Средства, влияю-

brand names are registered). The liquidity coefficients calculations for this brand names don't allow to characterize these drugs as economically affordable. The obtained results of this study inform about the domestic drugs for vaginal use with probiotic activity development relevance, especially in pessaries as dominant dosage form on the pharmaceutical market.

Keywords: [marketing](#); [pharmaceutical preparations](#); [drug delivery system](#); [dosage forms](#); [suppositories](#); [probiotics](#).

щие на мочеполовую систему и половые гормоны» и D «Дерматологические средства». Сформирован ассортиментный макроконтур исследованной группы препаратов, который демонстрирует, что 62,7% препаратов относятся к подгруппе G01A «Противомикробные и антисептические средства, применяемые в гинекологии, за исключением комбинированных препаратов, содержащих кортикостероиды» по АТС-классификации. Более чем 80% ассортимента препаратов для вагинального применения зарегистрированы в виде твердых лекарственных форм, при том, что практически половина из них - в виде суппозитория или pessaries. Почти 65% лекарственных средств иностранного производства, а около 3/4 – содержат только 1 действующее вещество, немного больше половины являются рецептурными препаратами. Для 44,4% лекарственных средств для вагинального применения установлен срок хранения 3 года (36 месяцев). Детализированный анализ препаратов с пробиотической активностью демонстрирует ассортиментный дефицит (зарегистрировано всего 3 лекарственных средства). Расчеты коэффициентов ликвидности для данных торговых наименований не характеризуют их как экономически доступные. Полученные результаты исследования свидетельствуют об актуальности разработки отечественных лекарственных средств для вагинального применения с пробиотической активностью, в частности в форме pessaries как доминирующей на рынке лекарственной формы.

Ключевые слова: Маркетинг; лекарственные средства; системы доставки лекарственных средств; лекарственные формы, pessaries; пробиотики.

UDC 616.441-006.6-089.163:577.175.4
[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.68-76](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.68-76)

Received: September 8, 2021

Accepted: November 24, 2021

THE ROLE OF CALCITONIN IN THE PREOPERATIVE STAGE AS THE PREDICTOR OF MEDULLARY THYROID CANCER METASTASES

Palamarchuk Volodymyr¹, Smolyar Viktor¹, Tovkay Oleksandr¹, Nechay Oleksandr¹, Kuts Volodymyr^{1,2}, Sichinava Revaz¹, Mazur Oleh¹

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² SI "National institute of pathophysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Abstract: *the aim of the study was to analyze the detectability of medullary thyroid metastases in patients at treatment and diagnostic stages, to investigate the applicability of serum calcitonin level as predictor of possible presence of medullary thyroid metastases. The study included data from 148 patients who underwent surgical treatment for the initial diagnosis of medullary thyroid cancer. The age of patients ranged from 12 to 83 years, the mean age was 48,2±1,9 years; the distribution by gender was as follows: men – 34 (23%), women – 114 (77%). Patients were divided into two groups depending on the pathomorphological report: 1 group (100 (67,6%) – patients without metastases), 2 group (48 (32,4%) – patients with locoregional metastases). Among 148 studied patients with medullary thyroid cancer, as a result of the histopathological conclusion, in 48 (32,4%) metastases were detected in regional lymph nodes, among which 10 (6,7%) patients had metastases only in the central collector and 38 (25, 7%) – both in the central and lateral collectors. At the preoperative stage, the level of undiagnosed metastases by ultrasound was 64,58% (31 patients). Subsequently, at the intraoperative stage, during the rapid histological biopsy, the number of undiagnosed metastases decreased to 37,5% (18 patients), and in the postoperative period, according to the results of histopathological examination, the remaining patients were diagnosed with the medullary thyroid cancer metastases. Ultrasound helped to detect metastases in 17 patients, which was 35,42% of all detected metastases. At the stage of intraoperative study, the detection of metastases increased and amounted to 30 (62,5%), and in the postoperative period as a result of histopathological examination metastases were confirmed in 48 patients (100%). Quantitative indicators of both detected and undiagnosed metastases at all stages of treatment and diagnostic search are statistically significant (p<0,01). The detection of metastases in the central lymphatic collector (N1a) at the preoperative stage was 2,08%, this index has doubled (to 4,16%) after intraoperative rapid histological conclusion, and after histopathological conclusion the index has increased more than 10 times (20,84 %). This tendency to grow of metastases detection was followed also on lateral collectors: N1b and ipsilateral were observed at 15 (31,2%) patients at the preoperative stage, their number increased to 23 (47,9%) intraoperatively and to 31 (64,6%) postoperatively; N1b contralateral was observed in 1 (2,1%), 5 (10,4%) and 7 (14,6%), respectively. Such a low percentage of metastases detection at the preoperative stage by ultrasound prompted to CT level study as the predictor of possible metastases. We investigated the preoperative basal blood CT value as a marker of the medullary thyroid cancer metastases presence probability. Due to the small number of the group (n=10) with N1a, the association of CT (cut-off level 137 pg/ml) with the possible presence of metastases was not significant (AUC = 0.594), while in the group with N1b there was a more significant difference. Thus, CT cut-off levels of 358 pg/ml for N1b ipsilateral, and 498 pg/ml for N1b contralateral detection of possible metastases in collectors, with AUC: 0.877 and 0.832, respectively, which justifies the importance of the lateral neck dissection in addition to the mandatory central dissection in order to remove possible medullary thyroid cancer metastases. Thus, ultrasound is insufficiently reliable method of metastases verifying in medullary thyroid cancer (DE = 35.4% at d mts <0.6 cm). In the absence of ultrasound data (or fine needle aspiration (FNA) biopsy results) on the presence of metastases to raise awareness of the disease prevalence, to clarify the prognosis of its development it's important to use the additional criterion – the calcitonin level. Basal calcitonin level is the reliable predictor of the medullary thyroid cancer metastases. Its cut-off level of 137 pg/ml indicates the possible presence of metastases in the central group (N1a) (AUC=0,594). The CT cut-off level – 358 pg/ml (AUC=0,793) suggests the presence of the medullary thyroid cancer metastases (N1a+N1b). CT cut-off levels – 358 pg/ml for N1b ipsilateral, and 498 pg / ml for N1b contralateral (AUC: 0,877 and 0,832), respectively. The calculated values of the countersensitivity test to detect metastases for different levels of basal CT in the preoperative stage in the clinical setting will help the practitioner in deciding on treatment tactics to determine the extent of surgery in patients diagnosed (or suspected) with the medullary thyroid cancer metastases.*

Key words: [calcitonin](#), [thyroid neoplasms](#), [neoplasm metastasis](#), [ROC Curve](#), [thyroid gland](#).

Introduction. Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare type of the thyroid gland malignant tumor that originates from parafollicular cells (Master & Burns, 2021), or C-cells derived from the neural crest, which produce calcitonin – a thyroid hormone that can be used as a specific marker of thyroid cancer (Park, et al., 2021). Despite the relatively infrequent occurrence of medullary thyroid cancer, which accounts for up to 5% of all cases of thyroid cancer (Miller, et al., 2018), it is the cause of a disproportionately large number of deaths (according to various sources 13.4% -38.0%) (Kuo, et al., 2017) of patients with this pathology; the disease tends to metastasize rapidly, and it is refractory to modern methods of non-surgical treatment (Kebebew, et al., 2000). To date, surgery remains the main method of thyroid cancer treatment, and when planning the surgical scope (lymph dissection) at the preoperative stage, there is always the problem of probable metastases detection; however, existing methods of visualization (ultrasound, MSCT, PET-CT) do not have a sufficiently high diagnostic efficiency to verify metastases (Kouvaraki, et al., 2003; Kiesewetter, et al., 2021). The imperfection of the preoperative neck ultrasonography is possible to be one of the main reasons for the detection in the postoperative period of elevated calcitonin levels in more than half of patients with metastatic MTC (Van Heerden, et al., 1990). It is known that the recurrence and survival rate depend on the initial volume of the operation, and a better level of biochemical remission is the result of adequate neck dissection (Fleming, et al., 1999). Thyroidectomy with central neck dissection is recommended for almost all patients with MDR; however, indications for lateral dissection remain controversial (Roman, et al., 2006; Pelizzo, et al., 2007; Bartz-Kurycki, et al., 2021).

The possibility of the medullary thyroid cancer metastases predicting at the diagnostic and treatment stage, we present in our own work.

The aim of the study was to analyze the detectability of medullary thyroid cancer metastases in patients at treatment and diagnostic stages. To investigate the possibility of serum calcitonin using to predict the possible

presence of medullary thyroid metastases and to determine the extent of surgery.

Materials and methods. The study included data from 148 patients who underwent surgical treatment at the Center for the initial diagnosis of medullary thyroid cancer. The age of patients ranged from 12 to 83 years, the mean age was 48.2±1.9 years; the distribution by gender was as follows: men – 34 (23%), women – 114 (77%). Patients were divided into two groups depending on the presence of metastases according to the pathomorphological study: 1 group (100 (67.6%) – patients without metastases), 2 group (48 (32.4%) – patients with existing locoregional metastases.

All patients in the preoperative and postoperative stages were measured for basal serum calcitonin levels, its values were considered normal at ≤18 pg/mL. The study was performed on the automatic immunochemiluminescent analyzer «MAGLUMI» (manufacturer «Snibe Diagnostic», China). Reagents from the same manufacturer were used. Ultrasound was also performed to establish the spread of the process.

Accumulation and primary data processing were performed in MS Excel 2013, statistical processing was performed using StatPlus (license #21735752) and MedCalc (trial. ver.) Using descriptive statistics, parametric and nonparametric methods for testing statistical hypotheses (Student's criteria, Mann-Whitney, angular Fisher transform), conjugation tables analysis, ROC analysis. Depending on the type of distribution of the variation series, the results of the calculations are presented as the mean value and the standard error or median and the 25th and 75th percentiles (Me (Q25; Q75)). The results at p <0.05 were considered statistically significant.

Results and discussion.

1. The effectiveness of MTC locoregional metastases detection at the treatment and diagnostic stages.

Among 148 studied patients with thyroid cancer, 48 (32,4%) as a result of pathohistological findings revealed metastases to regional lymph nodes, of which 10 (6,7%) patients had metastases only in the central collector and in 38 (25,7%) – both in the central in lateral collectors.

Table 1. Detectability of thyroid cancer metastases by ultrasound at different treatment and diagnostic stages

Presence of metastases \ Stage	Preoperative	Intraoperative	Postoperative
Nx	31 (64,58%)**	18 (37,5%)	0
N1a	1 (2,08%) **	2 (4,16%) **	10 (20,84%)
N1b ipsilateral	15 (31,26%) **	23 (47,92%) *	31 (64,58%)
N1b contralateral	1 (2,08%) **	5 (10,42%)	7 (14,58%)
ΣN1a,b	17 (35,42%) **	30 (62,5%) **	48 (100%)

- * - the difference compared to the postoperative stage is significant (p<0,05);
- ** - the difference compared to the postoperative stage is significant (p<0,01)..

Table 2. The level of basal preoperative calcitonin as a predictor of metastases

Observation parameters		Observation groups	Primary MTC (%)
Σ			148 (76,3%)
N stage	N 0		100 (67,6%)
	N1a		10 (6,8%)
	N1b		38 (25,7%)
Number of metastatic lymph nodes	Average value M ± SE		2,5 ± 0,4
	Number of cases Na,b/%		49/33,3 %
	Median Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		6,0 (3,0; 10,0)
	Range (minimum - maximum)		0 – 24
Preoperative calcitonin	Median Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		456,4 (136,4; 1267,50)
	Range (minimum - maximum)		4,92 - 6000,0

The presence of metastases at the preoperative stage by ultrasound was 11,5% (17 patients), and their subsequent detection at the treatment and diagnostic stages is shown in table 1.

The above data show that at the preoperative stage the level of undiagnosed metastases by ultrasound was 64,58% (31 patients). Subsequently, at the intraoperative stage, during rapid histological biopsy, the number of patients with undiagnosed metastases decreased to 37,5% (18 patients), and in the postoperative period, according to the results of histopathological findings, the remaining patients were diagnosed with MTC metastases. The use of ultrasound helped to detect metastases in 17 patients, which accounted for 35,42% of all detected metastases. At the stage of intraoperative examination, the metastases detection increased and amounted to 30 (62,5%), and in the postoperative period, as a result of pathohistological findings, metastases were confirmed in 48 patients (100%). Quantitative indicators of both detected and undiagnosed metastases at all stages of medical and diagnostic search are statistically significant ($p < 0.01$). The detection of metastases in the central lymphatic collector (N1a) at the preoperative stage was 2,08%, this number doubled (to 4,16%) after receiving the intraoperative rapid conclusion, and when obtaining the histopathological conclusion it increased more than 10 times (20,84%). This tendency of metastases detection growth followed also on lateral collectors (N1b): N1b ipsilateral were observed at 15 (31,2%) patients at the preoperative stage, their number increased to 23 (47,9%) intraoperatively and to 31 (64,6%) postoperatively; N1b contralateral was observed in 1 (2,1%), 5 (10,4%) and 7 (14,6%), respectively.

Thus, ultrasound, as the method that is most widely used for topical diagnosis of the MTC prevalence does not have the necessary diagnostic efficiency. False-negative ultrasound findings on the metastases presence are found more often in the central than in the lateral col-

lector and when the size of metastases is < 0.6 cm, their detection does not exceed 36%, both due to the limited capabilities of the equipment and expressed author-dependence (Товкай та ін., 2020).

2. The level of basal preoperative calcitonin as a predictor of metastases.

Given the unsatisfactory result in the detection of thyroid metastases at the preoperative stage by ultrasound (35,42%), we considered calcitonin as another predictor of metastases (Opsahl, et al., 2019).

For the group without metastases (N0) the level of calcitonin was in the range (minimum - maximum) 4,92 – 4234,0 pg/mL, for the group with metastases only to the central collector (N1a): 63,3-5595, for the group with metastases in the central and lateral collectors (N1b) the range was 219-6000,0. Thus, the range of preoperative calcitonin levels for both non-metastatic and metastatic tumors has large cross-sectional areas. To determine the possibility of using the level of calcitonin to determine it as a predictor of metastases, ROC analysis was performed (Fugazzola, et al., 2021; Giovanella, et al., 2021) and good quality models for all levels of metastases were identified (Fig. 1 a, b, c, d).

Therefore, we have the opportunity to determine the cut-off thresholds of cSealcitonin depending on the level of metastases and the main operational characteristics of this test (Table 3).

As can be seen from the above data, at a blood calcitonin level of 136,9 pg/mL, the possibility of detecting metastases to the central lymphatic collector (N1a) is not have a highly significant: the area under the curve (AUC) is 0,594. This may be due to the small sample size ($n=10$). The cut-off level of calcitonin was 137 pg/mL for the presence of possible MTC metastases in N1a. The relationship between calcitonin levels and the detection of MTC metastases in lateral collectors (N1b) was more significant. Thus, the cut-off level of calcitonin for possible ipsilateral (N1b) metastases was 358 pg/mL,

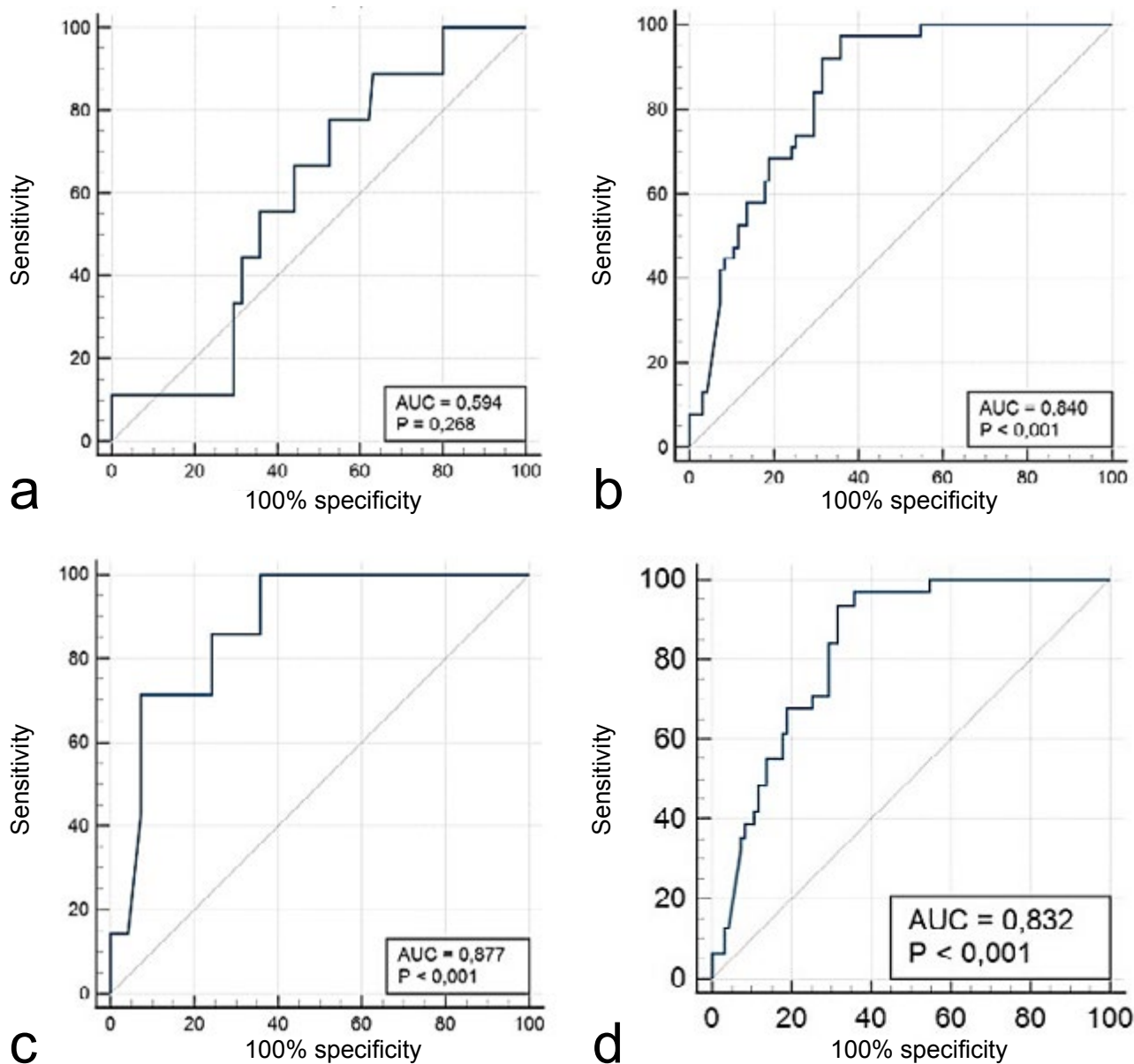


Fig. 1. ROC curve, the relation of preoperative calcitonin levels with the metastases presence: a) in the central collector (n= 0); b) in the lateral lymphatic collectors (n=38); c) in the ipsilateral collector (n=31); d) in the contralateral lymphatic collector (n=7).

The level of metastases	Cut-off, pg/mL	AUC	Youden’s Index J	Sensitivity	Specificity
N1a, n=10	136,9	0,594	0,257	0,889	0,368
N1b , n=38	358	0,840	0,616	0,974	0,642
N1b, ipsilateral, n=31	358	0,877	0,642	1,000	0,642
N1b contralateral, n=7	498	0,832	0,620	0,936	0,684
∑ (N1a, N1b), n=48	358	0,793	0,535	0,894	0,642

Table 3. Thresholds of cut-off values of preoperative blood calcitonin depending on the extention of metastases. The main operational characteristics of the test

Preoperational calcitonin, pg/mL	False negative sensitivity, CoSe	Preoperational calcitonin, pg/mL	False negative sensitivity, CoSe
60,7	0,000	980,8	0,426
63,5	0,021	1054,0	0,447
147,5	0,043	1059,0	0,468
220,0	0,064	1076,5	0,489
228,1	0,085	1086,0	0,511
314,5	0,106	1267,5	0,532
365,6	0,106	1293,5	0,553
377,7	0,128	1447,5	0,574
385,4	0,149	1478,0	0,596
410,2	0,170	1716,0	0,638
506,7	0,191	1854,2	0,660
511,7	0,213	1965,5	0,681
516,3	0,255	1990,0	0,702
546,1	0,277	2182,5	0,872
557,5	0,298	2576,2	0,894
573,4	0,319	3082,7	0,915
582,1	0,340	5297,5	0,936
619,5	0,362	5614,0	0,957
674,0	0,383	5816,5	0,979
870,5	0,404	6001,0	1,000

Table 4. Correspondence of preoperative blood calcitonin level and false negative sensitivity in patients with medullary thyroid cancer

and for contralateral metastases (N1b) – 498 pg/mL, with a sufficiently high AUC: 0,87 and 0,82, respectively. In general, for lateral metastases, the AUC was 0,783 with the cut-off calcitonin level of 358 pg/mL.

Therefore, the possibility of using ROC analysis to predict the presence of MTC metastases depending on the level of preoperative calcitonin has been proven; numerical values of false negative sensitivity calculated, i.e. the probability of obtaining a negative test result in patients with metastases, for different cut-off thresholds (Table 4).

There is a possibility to get a negative test result in the patient (in our case – to miss metastases). When the test threshold (calcitonin value) is low, we can potentially detect all cases of metastases, i.e. the sensitivity of the test is 100% (there will be a pre-diagnosis) (Palamarchuk, 2020). At the same time false negative sensitivity is zero (as shown by the graph in Fig. 2).

The calculated values of countersensitivity show a change in the probability of the negative test result obtaining in patients with metastases. Thus, when the basal calcitonin level is obtained in the patient with MTC, or if this type of tumor is suspected, the practitioner has the opportunity to determine and assess the expected proba-

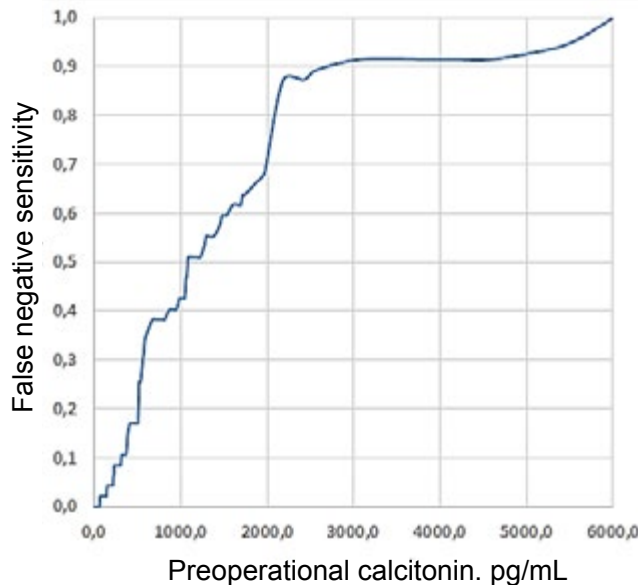


Fig. 2. The probability of metastases missing in a patient depending on the preoperative calcitonin level.

bility of metastases and decide on further treatment tactics to determine the extent of surgery.

To date, surgery remains the only treatment for MTC (Ceolin, et al. 2019). Approximately 35% of patients with MTC, whose palpation reveals thyroid nodules, already have metastases to the lymph nodes of the neck. About 10% (7-23%) have distant metastases at the onset of the disease (Filetti, et al., 2019).

According to Dal Maso, distant metastases occur during their detection in approximately 20-40% of patients with MTC and they are the leading cause of death associated with the disease (Dal Maso, et al., 2017). Another study confirmed that metastases were the leading cause of death in > 90% of cancer patients (Fares, et al., 2020).

Due to the high risk of early metastases in this type of cancer in the preoperative stage, the problem of the metastases presence always arises. Existing diagnostic methods (ultrasound is most widely used in hospitals, MSCT, PET-CT) are not high enough diagnostic efficiency due to limited technical capabilities of the equipment, and it largely depends on the experience of the doctor who performs the diagnosis. Thus, false-negative ultrasound findings on the metastases presence are observed in approximately one third of the examined patients (Machens, et al., 2010; Rukanskienė, et al., 2020). According to published data, false-negative ultrasound findings on the metastases presence are more common in the central than in the lateral collector and with the size of metastases <0.6 cm. Their detection does not exceed 47% (Huang, et al., 2020). In our study, the number of undiagnosed metastases at the prehospital stage by ultrasound was 64,58%, which illustrates the data on the effectiveness lack of this method (Cheng, et al., 2020). A reliable fact ($p < 0.01$) is the increase in the number of diagnosed metastases to N1a in the preoperative, intraop-

erative and postoperative stages, from 2,08% to 4,16% and 20,84%, respectively. With N1b ipsilateral metastatic lesions, the number of diagnosed metastases at the diagnostic and treatment stages increases – 31,26%, 47,92% and 64,58%, for N1b contralaterally – 2,08%, 10,42% and 14,58%, respectively.

Thus, the ultrasound method allowed to detect metastases in the preoperative stage in almost a third (35,4%) of patients with metastatic neck lesions, which were determined in the postoperative period as a result of histopathological findings. Such a low detection rate of MTC metastases allows us to speak about the low efficiency of the ultrasound method and its imperfection. The same opinion is shared by other authors, whose works prove the imperfection of this method, which is one of the reasons for the detection in the postoperative period of elevated calcitonin levels and it reduces the chances of cure (Gimm, et al., 1997; Chen, et al., 2020).

Serum calcitonin in patients with MTC is the important diagnostic, prognostic and predictive biomarker due to its direct relationship with C-cells (Giraudet, et al., 2008; Gambardella, et al., 2019).

We considered the possibility of using preoperative calcitonin levels as a marker of possible metastases. Current recommendations of the American Thyroid Association (ATA) advise to measure the calcitonin level in the blood serum in cases where the cytological conclusion in patients diagnosed (or suspected) of thyroid cancer and the calcitonin level may be a predictor of the disease (Wells, et al., 2015; Silvestre, et al., 2019).

The recommendations of the European Medical Oncology Association (ESMO) generally recommend total thyroidectomy with central and bilateral neck dissection at least at levels IIA, III and IV, even if serum calcitonin levels are between 50 and 200 pg/mL in patients with negative ultrasound of the neck (Kim & Kim, 2021). There is no need for prophylactic central neck dissection in small intrathyroid MTC with preoperative calcitonin levels <20 pg/mL due to the absence of lymph node metastases risk.

We investigated the significance of preoperative basal blood calcitonin levels as the marker of thyroid metastases presence. Thus, according to our data at the level of calcitonin <60,7 no metastases were detected. At the calcitonin level of 60,7 - 358 pg/mL (cut-off level 137 pg/

mL) it is possible to detect metastases in the central collector, but it does not exclude the detection of metastases in the ipsilateral collector. It was proved that the calcitonin level >58 pg/mL suggests the presence of MTC metastases in the ipsilateral collector (AUC=0,877), and at the of calcitonin level >498 pg/mL it suggests possible metastases in the contralateral collector (AUC = 0,832). The practical significance of this of calcitonin indicator is to justify the required volume of neck dissection in addition to the mandatory central dissection in order to remove possible expected metastases of thyroid cancer.

Conclusions. Ultrasound is the insufficiently reliable method of metastases verifying in medullary thyroid cancer (DE=35,4% at d mts<0,6 sm). In the absence of ultrasound data (or TAPB results) on the presence of metastases to raise awareness of the disease prevalence, to clarify the prognosis of its development it should be used the additional criterion – the calcitonin level.

The basal calcitonin level is the reliable predictor of MTC metastases. Its cut-off level of 137 pg mL indicates the possible presence of metastases in the central group (N1a) (AUC=0.594). The cut-off calcitonin level – 358 pg/mL (AUC=0.793) suggests the presence of MTC metastases (N1a+N1b). Calcitonin cut-off levels are 358 pg/mL for N1b ipsilateral, and 498 pg/mL – for N1b contralateral (AUC: 0,877 and 0,832, respectively).

The calculated false negative sensitivity values of the metastases test for different basal calcitonin levels in the preoperative stage in the clinical setting will help the practitioner in deciding on treatment tactics to determine the extent of surgery in patients diagnosed (or suspected) of MTC.

Funding. This study has no external funding.

Conflict of interests. Authors of the article don't have the conflict of interests.

Authors contribution: concept, methodology, formal analysis - P.V., S.V., S.R., M.O.; research, resources, data curation, written - T.O., N.O., K.V., M.O.; original project preparation, review and editing, visualization, supervision, project administration, acquisition of financing - S.V., T.O, K.V., , M.O.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

REFERENCES

- Bartz-Kurycki, M. A., Oluwo, O. E., & Morris-Wiseman, L. F. (2021). Medullary thyroid carcinoma: recent advances in identification, treatment, and prognosis. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 12, 20420188211049611.
- Ceolin, L., da Silveira Duval, M. A., Benini, A. F., Ferreira, C. V., & Maia, A. L. (2019). Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocrine-related cancer*, 26(9), R499-R518.
- Chen, L., Sun, W., Qian, K., Guo, K., Sun, T., Wu, Y., & Wang, Z. (2020). High Ratio of Early Postoperative Calcitonin to Preoperative Calcitonin Could be a Novel Indicator of Poor Prognosis in Patients with Biochemical Incomplete Responses in Sporadic Medullary Thyroid Cancer. *Endocrine Practice*, 26(7), 738-747.
- Cheng, Z., Li, X., An, C., Yu, X., Yu, J., Han, Z., ... & Liang, P. (2019). The clinical efficacy of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for rib metastases with severe intractable pain: a preliminary clinical study. *OncoTargets and therapy*, 12, 3459.

Dal Maso, L., Tavilla, A., Pacini, F., Serraino, D., Van Dijk, B. A. C., Chirlaque, M. D., ... & Moreno-Iribas, C. (2017). Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *European Journal of Cancer*, 77, 140-152.

Fares, J., Fares, M. Y., Khachfe, H. H., Salhab, H. A., & Fares, Y. (2020). Molecular principles of metastases: a hallmark of cancer revisited. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-17.

Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K., ... & Berruti, A. (2019). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(12), 1856-1883.

Fleming, J. B., Lee, J. E., Bouvet, M., Schultz, P. N., Sherman, S. I., Sellin, R. V., ... & Evans, D. B. (1999). Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*, 230(5), 697.

Fugazzola, L., Di Stefano, M., Censi, S., Repaci, A., Colombo, C., Grimaldi, F., ... & Mian, C. (2021). Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(3), 587-597.

Gambardella, C., Offi, C., Patrone, R., Clarizia, G., Mauriello, C., Tartaglia, E., ... & Docimo, G. (2019). Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma?. *BMC endocrine disorders*, 19(1), 1-12.

Gimm, O., & Dralle, H. (1997). Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified?. *Surgery*, 122(6), 1124-1131.

Giovanella, L., Fontana, M., Keller, F., Verburg, F. A., & Ceriani, L. (2021). Clinical performance of calcitonin and procalcitonin Elecsys® immunoassays in patients with medullary thyroid carcinoma. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 59(4), 743-747.

Giraudet, A. L., Al Ghulzan, A., Aupérin, A., Leboulleux, S., Chehboun, A., Troalen, F., ... & Schlumberger, M. (2008). Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *European Journal of Endocrinology*, 158(2), 239-246.

Huang, C., Cong, S., Liang, T., Feng, Z., Gan, K., Zhou, R., ... & Wang, Q. (2020). Development and validation of an ultrasound-based nomogram for preoperative prediction of cervical central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surgery*, 9(4), 956.

Kebebew, E., Ituarte, P. H., Siperstein, A. E., Duh, Q. Y., & Clark, O. H. (2000). Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(5), 1139-1148.

Kiesewetter, B., Riss, P., Scheuba, C., & Raderer, M. (2021). How I treat medullary thyroid cancer. *ESMO open*, 6(3), 100183.

Kim, M., & Kim, B. H. (2021). Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Journal of Korean Endocrine Society*.

Kouvaraki, M. A., Shapiro, S. E., Fornage, B. D., Edeiken-Monro, B. S., Sherman, S. I., Vassilopoulou-Sellin, R., ... & Evans, D. B. (2003). Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*, 134(6), 946-954.

Kuo, E. J., Sho, S., Li, N., Zanocco, K. A., Yeh, M. W., & Livhits, M. J. (2018). Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA surgery*, 153(1), 52-59.

Machens, A., & Dralle, H. (2010). Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2655-2663.

Master, S. R., & Burns, B. (2021). Medullary Thyroid Cancer. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.

Miller, K. D., Goding Sauer, A., Ortiz, A. P., Fedewa, S. A., Pinheiro, P. S., Tortolero-Luna, G., ... & Siegel, R. L. (2018). Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 425-445.

Opsahl, E. M., Akslen, L. A., Schlichting, E., Aas, T., Brauckhoff, K., Hagen, A. I., ... & Bjørø, T. (2019). The role of calcitonin in predicting the extent of surgery in medullary thyroid carcinoma: a nationwide population-based study in Norway. *European thyroid journal*, 8(3), 159-166.

Palamarchuk, V.O., Tovkai, O.A., Kuts, V.V., Bodnar, M.R., Lyschchinsky, R.O., Mazur, O.V., Kvitka, D.M., Necha, O.P. (2020). The role of stimulated thyroglobulin in predicting the persistence of papillary thyroid cancer. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 2 (70), 17-33.

Park, H., Park, S. Y., Park, J., Choe, J. H., Chung, M. K., Woo, S. Y., ... & Kim, T. H. (2021). Prognostic Value of Preoperative Serum Calcitonin Levels for Predicting the Recurrence of Medullary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in endocrinology*, 1273.

Pelizzo, M. R., Boschin, I. M., Bernante, P., Toniato, A., Piotto, A., Pagetta, C., ... & Rubello, D. (2007). Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 33(4), 493-497.

Roman, S., Lin, R., & Sosa, J. A. (2006). Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 107(9), 2134-2142.

Rukanskienė, D., Veikutis, V., Jonaitienė, E., Basevičiūtė, M., Kunigiškis, D., Paukštaitienė, R., ... & Boguševičius, A. (2020). Preoperative axillary ultrasound versus sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer. *Medicina*, 56(3), 127.

Silvestre, C., Matias, J. S., Proença, H., & Bugalho, M. J. (2019). Calcitonin screening in nodular thyroid disease: is there a definitive answer?. *European thyroid journal*, 8(2), 79-82.

Tovkai, O. A., Palamarchuk, V. O., Lyschchinsky, P. O., Kuts, V. V., Stotska, L. V., Chirkov, Y. E., & Zemskov, S. V. (2020). Можливості ультразвукового дослідження щодо виявлення метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли ший. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 7-15.

Van Heerden, J. A., Grant, C. S., Gharib, H. O. S. S. E. I. N., Hay, I. D., & Ilstrup, D. M. (1990). Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*, 212(4), 395.

Wells Jr, S. A., Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B., Gagel, R. F., ... & Waguespack, S. G. (2015). Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 25(6), 567-610.

РОЛЬ КАЛЬЦИТОНІНУ НА ДООПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ ЯК ПРЕДИКТОРА МЕТАСТАЗУВАННЯ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Паламарчук Володимир¹, Смоляр Віктор¹,
Товкай Олександр¹, Нечай Олександр¹, Куц
Володимир^{1,2}, Сичинава Реваз¹, Мазур Олег¹

¹ Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України, м.
Київ, Україна

² ДУ «Національний інститут фтизіатрії і
пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН
України», м. Київ, Україна

Анотація: метою роботи було проаналізувати виявляємість метастазів МРЩЗ у хворих на лікувально-діагностичних етапах. Дослідити можливість використання показника кальцитоніну сироватки крові для прогнозування можливої наявності метастазів МРЩЗ та визначення об'єму хірургічного втручання. В дослідження включені дані 148 хворих, які проходили хірургічне лікування в Центрі з приводу первинно встановленого діагнозу МРЩЗ. Вік хворих варіював від 12 до 83 років, середній вік становив $48,2 \pm 1,9$ років; розподіл за гендерним типом виглядав наступним чином: чоловіків – 34 (23%), жінок – 114 (77%). Пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від наявності метастазів за даними патоморфологічного дослідження: 1 група (100 (67,6%) – хворі без метастазів), 2 група (48 (32,4%) – хворі з наявними локорегіонарними метастазами). Серед 148 досліджуваних хворих на МРЩЗ, у 48 (32,4%) за результатом патогістологічного висновку були виявлені метастази в регіонарні лімфатичні вузли, з яких у 10 (6,7%) пацієнтів метастази були локалізовані тільки в центральному колекторі та у 38 (25,7%) – в центральному та в латеральних колекторах. На доопераційному етапі рівень недиагностованих метастазів за результатами УЗД становив 64,58% (31 хворих). В подальшому на інтраопераційному етапі, при проведенні експрес-гістологічної біопсії кількість недиагностованих метастазів скоротилась до 37,5% (18 хворих), а в післяопераційному періоді, за результатами патогістологічного висновку, у решти хворих були підтверджені метастази МРЩЗ. Застосування УЗД допомогло виявити метастази у 17 хворих, що становило 35,42% серед усіх виявлених метастазів. На етапі інтраопераційного дослідження виявляємість метастазів збільшилась і становила 30 (62,5%), а в післяопераційному періоді за результатом патогістологічного висновку метастази були підтверджені у 48 хворих (100%). Кількісні показники як виявлених, так і недиагностованих метастазів на всіх етапах лікувально-діагностичного пошуку є ста-

РОЛЬ КАЛЬЦИТОНИНА НА ДООПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ ЯК ПРЕДИКТОРА МЕТАСТАЗИВАННЯ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЖЕЛЕЗИ

Паламарчук Володимир¹, Смоляр Віктор¹,
Товкай Олександр¹, Нечай Олександр¹, Куц
Володимир^{1,2}, Сичинава Реваз¹, Мазур Олег¹

¹ Украинский научно-практический центр
эндокринной хирургии, трансплантации
эндокринных органов и тканей МОЗ Украины,
г. Киев, Украина

² ГУ «Национальный институт фтизиатрии и
пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН
Украины», г. Киев, Украина

Аннотация: целью работы было проанализировать выявляемость метастазов МРЩЖ у больных на лечебно-диагностических этапах. Исследовать возможность использования показателя кальцитонина сыворотки крови для прогнозирования возможного наличия метастазов МРЩЖ и определения объема хирургического вмешательства. В исследование включены данные 148 больных, проходивших хирургическое лечение в Центре по поводу изначально установленного диагноза МРЩЖ. Возраст больных варьировал от 12 до 83 лет, средний возраст составлял $48,2 \pm 1,9$ лет; распределение по гендерному типу выглядело следующим образом: мужчин – 34 (23%), женщин – 114 (77%). Пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия метастазов по данным патоморфологического исследования: 1 группа (100 (67,6%) – больные без метастазов), 2 группа (48 (32,4%) – больные с имеющимися локорегионарными метастазами). Среди 148 исследуемых больных МРЩЖ у 48 (32,4%) по результату патогистологического заключения были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы, из которых у 10 (6,7%) пациентов метастазы были локализованы только в центральном коллекторе и у 38 (25,7%) – в центральном и в латеральных коллекторах. На дооперационном этапе уровень недиагностированных метастазов по результатам УЗИ составил 64,58% (31 больных). В дальнейшем на интраоперационном этапе, при проведении экспресс-гистологической биопсии, количество недиагностированных метастазов сократилось до 37,5% (18 больных), а в послеоперационном периоде по результатам патогистологического заключения у остальных больных были подтверждены метастазы МРЩЖ. Применение УЗИ помогло выявить метастазы у 17 больных, что составило 35,42% среди всех выявленных метастазов. На этапе интраоперационного исследования выявление метастазов увеличилось и составило 30 (62,5%), а в послеоперационном периоде по результату патогистологического заключения метастазы были подтверждены у 48 больных (100%). Количественные показатели как выявленных, так и недиагностированных метастазов на всех этапах

тистично значимими ($p < 0,01$). Виявляємість метастазів в центральному лімфатичному колекторі (N1a) на доопераційному етапі становила 2,08%, цей показник збільшився вдвічі (до 4,16%) після отримання інтраопераційного експрес-гістологічного заключення, а при отриманні патогістологічного висновку зріс більше ніж у 10 разів (20,84%). Ця тенденція зростання виявлення метастазів прослідковувалась і по латеральних колекторах: N1b іпсилатеральні спостерігали у 15 (31,2%) хворих на доопераційному етапі, їх кількість збільшилась до 23 (47,9%) інтраопераційно і до 31 (64,6%) післяопераційно; N1b контрлатеральні спостерігали у 1 (2,1%), 5 (10,4%) та 7 (14,6%) відповідно. Такий низький процент виявлення метастазів на доопераційному етапі методом УЗД спонукав до вивчення рівня кальцитоніну як предиктора можливої метастазування. Нами досліджено значення рівнів доопераційного базального кальцитоніну крові в якості маркеру вірогідності наявності метастазів МРЩЗ. Внаслідок малої чисельності групи ($n=10$) з N1a зв'язок кальцитоніну (рівень відсічення 137 пг/мл) з можливою наявністю метастазування був недостатньо вагомий ($AUC=0,594$), тоді як у групі з N1b відмічалась більш суттєва різниця. Так, рівні відсічення кальцитоніну 358 пг/мл для N1b іпсилатерального та 498 пг/мл для N1b контрлатерального виявлення можливих метастазів в колекторах з показниками AUC : 0,877 та 0,832 відповідно, що обґрунтовує необхідність проведення латеральної дисекції шиї крім обов'язкової центральної з метою видалення можливих очікуваних метастазів МРЩЗ. Таким чином, УЗД є недостатньо надійним методом верифікації метастазування при медулярному раку щитоподібної залози ($DE = 35,4\%$ при $d_{mts} < 0,6$ см). При відсутності УЗ даних (або результатів ТАПБ) про наявність метастазів для підвищення інформованості про поширеність захворювання, уточнення прогнозу його розвитку слід використовувати додатковий критерій – рівень кальцитоніну. Рівень базального кальцитоніну є достовірним предиктором метастазування МРЩЗ. Його рівень відсічення 137 пг/мл вказує на наявність метастазів у центральній групі (N1a) ($AUC=0,594$). Рівень відсічення кальцитоніну – 358 пг/мл ($AUC=0,793$) передбачає наявність метастазування МРЩЗ (N1a+N1b). Рівні відсічення кальцитоніну – 358 пг/мл для N1b іпсилатерального, та 498 пг/мл для N1b контрлатерального (AUC : 0,877 та 0,832) відповідно. Розраховані значення контрчутливості тесту на виявлення метастазів для різних рівнів базального кальцитоніну на доопераційному етапі в клінічних умовах допоможуть практикуючому лікарю у прийнятті рішення щодо лікувальної тактики з визначенням обсягу оперативного втручання у хворих з встановленим діагнозом (або підозрою) МРЩЗ.

Ключові слова: кальцитонін, медулярний рак, метастаз, щитоподібна залоза, ROC-аналіз.

лечебно-діагностического пошука являються статистически значимими ($p < 0,01$). Виявляємість метастазів в центральном лимфатическом коллекторе (N1a) на дооперационном этапе составила 2,08%, этот показатель увеличился вдвое (до 4,16%) после получения интраоперационного экспресс-гистологического заключения, а при получении патогистологического заключения вырос более чем в 10 раз (20,84%). Эта тенденция роста выявления метастазов прослеживалась и по латеральным коллекторам: N1b ипсилатерально наблюдали у 15 (31,2%) больных на дооперационном этапе, их количество увеличилось до 23 (47,9%) интраоперационно и до 31 (64,6%) послеоперационно; N1b контрлатеральные наблюдали у 1 (2,1%), 5 (10,4%) и 7 (14,6%) соответственно. Такой низкий процент обнаружения метастазов на дооперационном этапе методом УЗИ побуждал изучение уровня кальцитонина как предиктора возможного метастазирования. Нами исследовано значение уровней дооперационного базального кальцитонина крови в качестве маркера вероятности наличия метастазов МРЩЖ. Вследствие малой численности группы ($n=10$) с N1a связь кальцитонина (уровень отсечки 137 пг/мл) с возможным наличием метастазирования была недостаточно весомой ($AUC=0,594$), тогда как в группе с N1b отмечалась более существенная разница. Так, уровни отсечки кальцитонина 358 пг/мл для N1b ипсилатерального, и 498 пг/мл для N1b контрлатерального обнаружения возможных метастазов в коллекторах, с показателями AUC : 0,877 и 0,832 соответственно, что обосновывает необходимость проведения латеральной диссекции шеи, помимо обязательной центральной, с целью удаления возможных ожидаемых метастазов МРЩЖ. Таким образом, УЗИ является недостаточно надежным методом верификации метастазирования при медулярном раке щитовидной железы ($DE = 35,4\%$ при $d_{mts} < 0,6$ см). При отсутствии УЗ данных (или результатов ТАПБ) о наличии метастазов для повышения информированности о распространности заболевания, уточнении прогноза его развития следует использовать дополнительный критерий – уровень кальцитонина. Уровень базального кальцитонина является достоверным предиктором метастазирования МРЩЖ. Его уровень отсечки 137 пг/мл указывает на наличие метастазов в центральной группе (N1a) ($AUC=0,594$). Уровень отсечки кальцитонина – 358 пг/мл ($AUC=0,793$) предполагает наличие метастазирования МРЩЖ (N1a+N1b). Уровни отсечки кальцитонина – 358 пг/мл для N1b ипсилатерального и 498 пг/мл для N1b контрлатерального (AUC : 0,877 и 0,832) соответственно. Рассчитанные значения контрчувствительности теста для выявления метастазов для разных уровней базального кальцитонина на дооперационном этапе в клинических условиях помогут практикующему врачу в принятии решения по лечебной тактике с определением объема оперативного вмешательства у больных с установленным диагнозом (или подозрением) МРЩЖ.

Ключевые слова: кальцитонин, медулярный рак, метастаз, щитовидная железа, ROC-анализ.

UDC 615.2:658.8:005.52]:618.19-006.6-085](477)
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.77-83](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.77-83)

Received: September 16, 2021
Accepted: November 21, 2021

MARKETING RESEARCH OF THE MEDICINE MARKET FOR THE TREATMENT OF BREAST CANCER IN UKRAINE

Rafalska Yaroslava¹, Kosyachenko Kostyantyn²

¹ Assistant of the Department of Economy and Organization of Pharmacy, [Bogomolets National Medical University, Ukraine](#)

² Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Abstract: *the article presents the results of the study of the marketing market of medicines for the treatment of breast cancer in Ukraine during 2019-2020. Medicine treatment schemes based on a clinical protocol were analyzed. On December 1, 2019, 184 drugs were registered for the treatment of breast cancer in Ukraine, and on December 1, 2020 - 194. In 2020, the largest share among of the studied drugs belongs to the group of antineoplastic and immunomodulatory drugs - 82.0 %, and the group of drugs that affect the musculoskeletal system - 18.0 %. On December 1, 2020, drugs were represented by 43 manufacturers, of which 18.6 % were Ukrainian and 81.4 % were foreign. Among Ukrainian companies, the primacy belongs to Pharmex Group LLC (4.1 %), Teva Ukraine LLC (3.1 %) and Farmak JSC (2.6 %). The largest share of foreign suppliers occupies Great Britain - 26.3 %, Switzerland and India by 11.9 %. At that time, in 5 pharmacotherapeutic groups (L01AA01, L01BA01, L01CA04, L01XC07, M05BA03) is not represented by any drug Ukrainian manufacturer. Analysis of the assortment of drugs for the treatment of breast cancer by dosage form in 2020 showed that the main share (35.6 %) is represented by concentrate for solution for infusion, 21.6 % - tablets and 20.6 % - lyophilisate for solution for infusion. Other dosage forms form a total of 22.2 % of the total assortment of drugs, studied in the Ukrainian market.*

Key words: [breast neoplasms](#), [antineoplastic agents](#), [immunomodulating agents](#), [breast neoplasms](#), [musculoskeletal system](#).

Introduction. One of the most important medical and social problems in Ukraine and the world is the spread of malignant neoplasms (MN). Today, the incidence and mortality of the population from malignant neoplasms tend to rapid growth due to internal (age, sex, race, heredity) and external factors (lifestyle, eating habits, long-term medical intervention, such as the use of oral hormonal contraceptives or hormone replacement therapy) (Kamińska, Ciszewski, Łopacka-Szatan, Miotła, Starosławska, 2015). According to the World Health Organization, breast cancer (BC) ranks second in the world among all diseases as one of the most common, after lung cancer. In Ukraine, among the female population of breast cancer ranks first in the structure of cancer morbidity and mortality (WHO. International Agency for Research on Cancer). In connection with the above, the pharmaceutical supply of this group of patients, due to the necessary high-cost treatment, requires the involvement of significant financial resources for chemotherapy.

Since 2015, the Ministry of Health of Ukraine to ensure the effectiveness of treatment of cancer patients and

improve their quality of life began to purchase drugs and medical devices in the field - chemotherapeutic drugs, radiopharmaceuticals and accompanying drugs for the treatment of cancer patients through such international organizations such as the United Nations Development Program, the UNICEF Children's Fund and the British purchasing agency Crown Agents.

Scientists from different countries deal with the organization of providing the population with drugs for the treatment of breast cancer. Clinical and economic analysis of drugs for the treatment of breast cancer was conducted by Ukrainian scientists Nemchenko A.S., Podgaina M.V. (Nemchenko, Podgaynaya, 2009). The study of valuation was carried out by Berghuis A., Koffijberg H. and others (Berghuis, Koffijberg, Terstappen, Sleijfer, IJzerman, 2018).

The aim of the work was to study the saturation of the market with assortment positions and physical accessibility for patients of drugs for the treatment of breast cancer in the pharmaceutical market of Ukraine.

Materials: In 2015, the Ministry of Health of Ukraine developed and approved a unified clinical protocol for

primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care “Breast Cancer” (further - the Clinical Protocol for Breast Cancer) (Order of the Ministry of Health of Ukraine). It is based on the clinical guideline “SIGN Guideline 84: Breast Cancer in Women”, which was proposed by the national health service “Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)”, and some sections are based on other guidelines, in particular:

NICE Clinical Guideline update CG 041: Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG 14), 2006 (Great Britain) (National Collaborating Centre for Primary Care, 2006).

NICE clinical guideline 164 Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013 (Great Britain) (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

Advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009 (Great Britain) (National Collaborating Centre for Cancer, 2009a).

Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009 (Great Britain) (National Collaborating Centre for Cancer, 2009b).

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Primary breast cancer, August 2013 (Senkus, Kyriakides, Ohno, Penault-Llorca, Poortmans, Rutgers, Cardoso, 2015).

ESO - ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), September 2014 (Cardoso, Costa, Norton, Senkus, Aapro, Andre, Winer, 2014).

In the above-mentioned Clinical Protocol for breast cancer presents the schemes of drug treatment of breast cancer (chemotherapy, hormone therapy) and two lists (main and additional) of drugs used. An additional list of drugs is used when the relevant health care facility has sufficient funding, including the expense of the local budget, which in turn leads to improved quality and accessibility of treatment for citizens (Order of the Ministry of Health of Ukraine).

In the future, to implement the objectives of the study, a marketing analysis of the range of drugs used in the medical treatment of breast cancer. According to the unified anatomical-therapeutic and chemical classification system (ATC), the studied drugs belong to the groups “L - antineoplastic and immunomodulatory agents” and “M - agents that affect the musculoskeletal system”. The subgroup of L-drugs includes L01 - antineoplastic drugs (L01A - alkylating compounds, L01B - antimetabolites, L01C - alkaloids of plant origin and other drugs of natural origin, L01D - cytotoxic antibiotics and related drugs and L01X - other antineoplastic drugs). The group of

M-drugs is represented by the subgroup M05 - drugs used to treat bone diseases (M05B - agents that affect the structure and mineralization of bones).

Among the above groups of drugs was formed a sample containing 15 names of drugs under international non-proprietary names and ATC codes, such as Cyclophosphamide (L01AA01), Methotrexate (L01BA01), Fluorouracil (L01BC02), Doxorubicin (L01D11) (L01CD02), Capecitabine (L01BC06), Gemcitabine (L01BC05), Vinorelbine (L01CA04), Trastuzumab (L01XC03), Bevacizumab (L01XC07), Zoledronic acid (M05BA08), Pamidronic acid (M05BA03), Ironic acid M05BA02).

To study the saturation of the market of drugs for the treatment of breast cancer, the State Register of Medicines of Ukraine was analyzed, which is presented on the official website of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, data of the specialized medical internet-edition “Compendium 2019 – drugs” and scientific and practical publications on the topic of the article.

Methods. The methods of market research, systematization and generalization of the obtained results were used in the work.

Discussion. The study was conducted during 2019-2020 years. On December 1, 2019, 184 drugs were registered for the treatment of breast cancer in Ukraine, and on December 1, 2020 – 194 drugs.

At the first stage of the study, the results of the distribution of registered drugs by groups of ATC were analyzed. In 2020, the largest share among the studied drugs belongs to the group of antineoplastic and immunomodulatory drugs – 82,0 % (159 drugs), and the group of drugs that affect the musculoskeletal system – 18,0 % (35 drugs). All registered drugs on the pharmaceutical market of Ukraine are mono-drugs. A similar trend was proved by us in the market research in 2019 (Table 1).

The next stage was the study of the range of domestic and imported drugs for the treatment of breast cancer in the pharmaceutical market of Ukraine. According to the results of the analysis, it was found that the majority of registered drugs for the treatment of breast cancer in 2019-2020 years are drugs of foreign origin (Table 2). On December 1, 2020, drugs were represented by 43 manufacturing companies, of which 8 (18,6 %) were pharmaceutical companies - Ukrainian, and foreign - 35 (81,4 %). Among Ukrainian companies, the first place belongs to Pharmex Group LLC (8 drugs, 4,1 %). The second and third places are occupied by Teva Ukraine LLC (6 drugs, 3,1 %) and Farmak JSC (5 drugs, 2,6 %), respectively. The next place belongs to O2 Pharma LLC (2 drugs, 1,0 %). The other four Ukrainian manufacturers, such as Lumier Pharma LLC, Rocket-Pharm LLC, Lekhim-Kharkiv JSC and Sanofi-Aventis Ukraine LLC, supply only one drug to the Ukrainian market. Compared to 2019, the number of Ukrainian pharmaceutical manufacturers has

Group code	Pharmacotherapeutic group	Number of drugs	Specific weight (%)	Number of drugs	Specific weight (%)
		2019		2020	
L01AA01	Cyclophosphamide	5	2,7	5	2,6
L01BA01	Methotrexate	15	8,2	16	8,2
L01BC02	Fluorouracil	6	3,3	7	3,6
L01DB01	Doxorubicin	9	4,9	14	7,2
L01CD01	Paclitaxel	17	9	19	9,8
L01CD02	Docetaxel	15	8,2	14	7,2
L01BC06	Capecitabine	27	14,7	29	15,0
L01BC05	Gemcitabine	32	17,4	31	16,0
L01CA04	Vinorelbine	5	2,7	4	2,1
L01XC03	Trastuzumab	10	5,4	17	8,8
L01XC07	Bevacizumab	1	0,5	3	1,5
M05BA08	Zoledronic acid	27	14,7	21	10,8
M05BA03	Pamidronic acid	2	1	2	1,0
M05BA06	Ibandronic acid	12	6,5	12	6,2
M05BA02	Clodronic acid	1	0,5	0	0,0
Total:		184	100	194	100

Table 1. Distribution of drugs registered in Ukraine by groups of ATC classification used for the treatment of breast cancer

increased by one, and the number of manufacturers supplying the Ukrainian market - second place, among all the countries represented in 2019-2020 years.

The largest share among foreign suppliers in 2020 is occupied by such countries as the Great Britain - 51 drugs (26,3 %), Switzerland - 23 drugs (11,9 %) and In-

Fig. 1. The structure of the range of drugs for the treatment of breast cancer (on 01.12.2020)

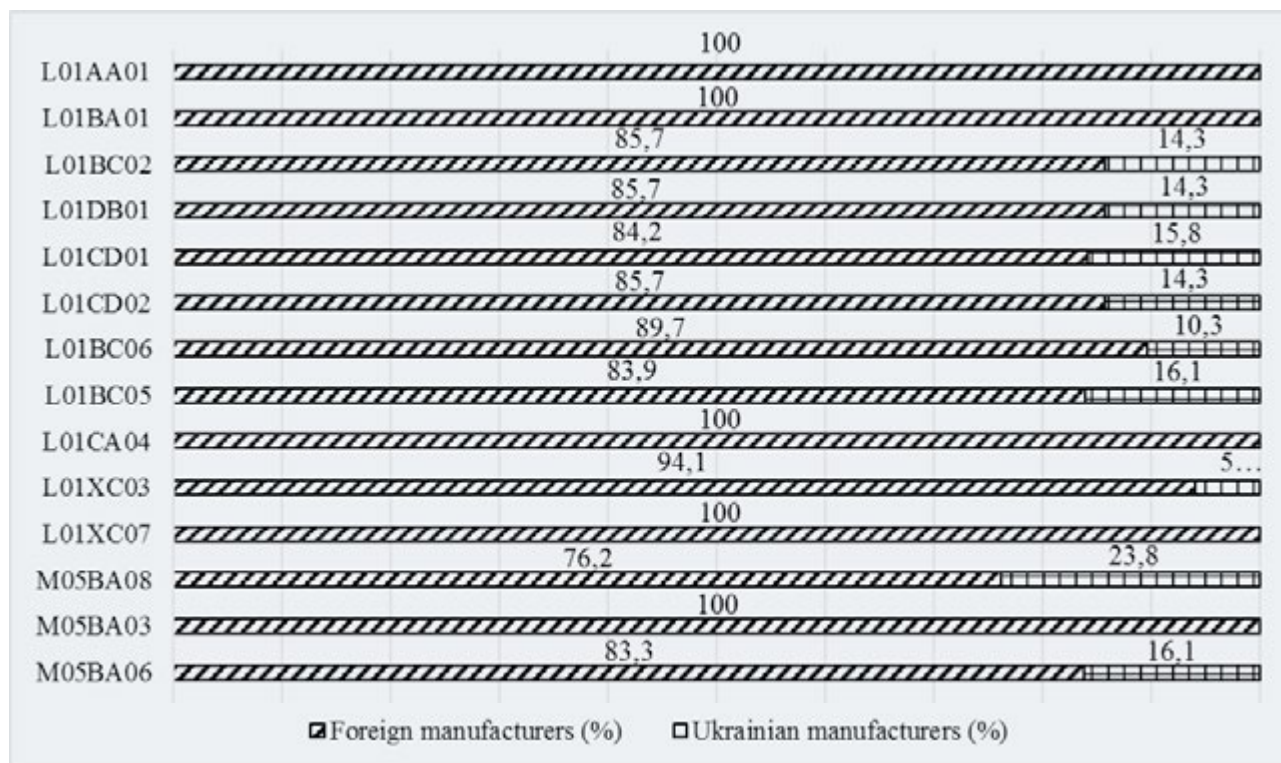


Table 2. List of pharmaceutical companies-manufacturers of drugs for the treatment of breast cancer in Ukraine (on 01.12.2020)

№	Country	Manufacturer	Number of drugs	The ratio of % to total
1	Great Britain	Mistral Capital Management Ltd.	18	26,3
2		Accord Healthcare Ltd.	11	
3		Amaxa Pharma Ltd.	10	
4		M. Biotech Ltd.	10	
5		Ananta Medicare Ltd.	2	
6	Ukraine	Pharmex Group LLC	8	12,4
7		Teva Ukraine LLC	6	
8		Farmak JSC	4	
9		02 Pharma LLC	2	
10		Lekhim-Kharkiv JSC	1	
11		Lumier Pharma LLC	1	
12		Rocket-Pharm LLC	1	
14		Sanofi-Aventis Ukraine LLC	1	
15	Switzerland	F. Hoffmann-La Roche Ltd	16	11,9
16		Almeda Pharmaceuticals AG	3	
17		Accord Healthcare AG	2	
18		Novartis Pharma AG	2	
19	India	Hetero Labs Limited	9	11,9
20		Dr. Reddy's Laboratories Ltd	6	
21		Glenmark Pharmaceuticals Ltd	2	
22		RR Pharmaceuticals Private Limited	2	
23		Shilpa Medicare Limited	2	
24		Emcure Pharmaceuticals Ltd	1	
25		Sun Pharmaceutical Industries Ltd	1	
26	Germany	Medak Gezelshaft Ffyur Kklinishe SHP	13	10,3
27		Baxter Oncology GmbH	4	
28		Fresenius Kabi Deutschland GmbH	2	
29		Denk Pharma GmbH & Co. KG	1	
30	Austria	Ebewe Pharma, GmbH Nfg KG	14	7,2
31	USA	Pfizer Inc	7	3,6
32	Republic of Belarus	Belmedpreparaty RUE	5	2,6
33	Israel	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	4	2,1
34	Cyprus	M-Invest Ltd	4	2,1
35	Slovenia	KRKA, d.d., Novo mesto	3	2,1
36		Sandoz Pharmaceuticals d.d.	1	
37	Spain	Accord Healthcare, S.L.U.	3	1,5
38	Finland	Orion Corporation	2	1,0
39	France	Mylan, SAS	2	1,0
40	Canada	Pharmascience Inc.	2	1,0
41	Netherlands	Samsung Bioepis NL B.V.	2	1,0
42	Republic of Korea	Celltrion Healthcare Co., Ltd	2	1,0
43	Poland	Green Life Sciences LLC	1	0,5
44	Georgia	Rompharm Company Georgia LLC	1	0,5
Total:			194	100

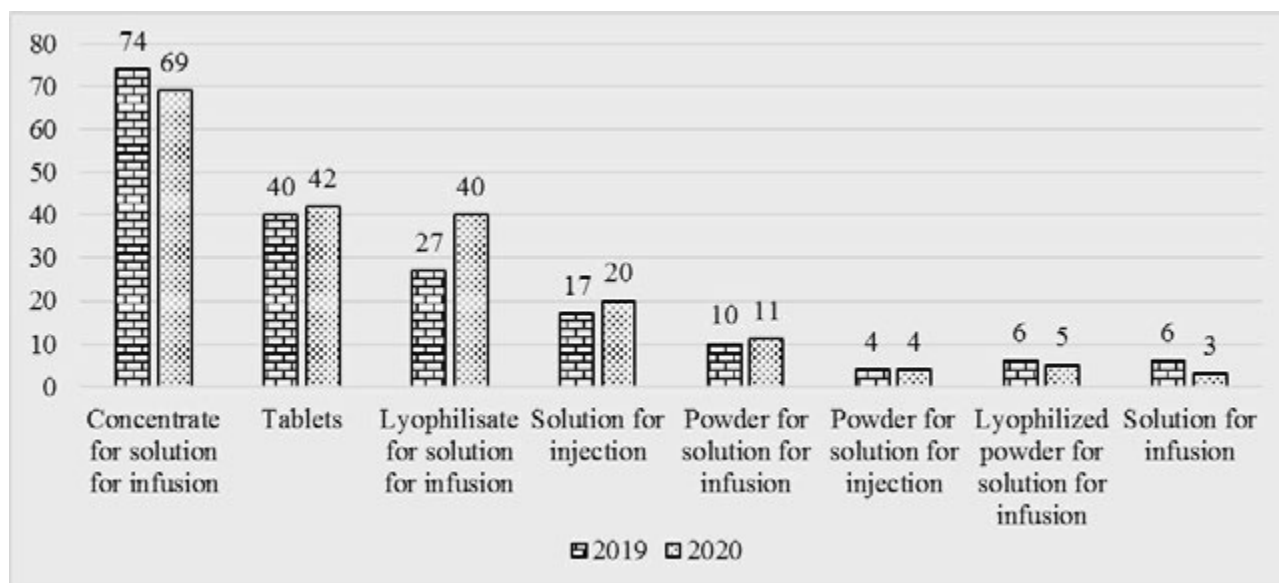


Fig. 2. Distribution of drugs for the treatment of breast cancer by dosage forms

dia - 23 drugs (11,9 %). Compared to 2019, Germany came out of the top three, and its place was taken by India. In 2019-2020 years, the largest number of drugs from the Great Britain will be supplied by Mistral Capital Management Ltd. - 18 drugs (9,3 %), from Switzerland - F. Hoffmann-La Roche Ltd. (16 drugs, 8,2 %) and India – Hetero Labs Limited (9 drugs, 4,6 %).

According to the results of the analysis of the structure of pharmacotherapeutic groups of drugs by manufacturer-countries, it was found that among Ukrainian drugs the largest share is occupied by groups M05BA08 (Zoledronic acid) - 5 drugs (23,8 %) and L01BC05 (Gemcitabine) - 5 drugs (23,8 %). At the same time 5 pharmacotherapeutic groups (L01AA01, L01BA01, L01CA04, L01XC07, M05BA03) not presented any drug from the Ukrainian manufacturer (Fig. 1). Also in 2020, no registered drugs were presented in the group M05BA02 (Clodronic acid). One drug from the group M05BA02 was present in the clinical treatment protocol in 2019, but lost registration on the market.

Analysis of the range of drugs for the treatment of breast cancer by dosage form in 2020 year showed that the main share (35,6 %) is represented by concentrate for solution for infusion, 21,6 % - tablets and 20,6 % - lyophilisate for solution for infusion. Other dosage forms, such as powder for solution for injection, solution for injection, solution for infusion, powder for solution for infusion and lyophilized powder for solution for infusion, form a total of 22,2 % of the total range of drugs, studied in the market of Ukraine (Fig. 2).

Comparing the indicators of registered dosage forms in 2019 year with 2020 year, the leadership remained in such dosage forms as concentrate for solution for infusion, tablets and lyophilisate for solution for infusion. This indicates that the preferences of doctors for the use of certain dosage forms in practice have not changed

significantly, and the number of registered drugs has increased in proportion to them in the pharmaceutical market of Ukraine.

Conclusion. A study of the range of drugs for the treatment of breast cancer, which are registered in the pharmaceutical market of Ukraine in 2019-2020 years. According to the results of the study, it is established that antineoplastic and immunomodulatory drugs are the most widely represented on the Ukrainian market – 82,0 % (159 drugs).

It is established that on December 1, 2020, domestic pharmaceutical manufacturers supplied to the market only 12,4 % (24 drugs) of the total range of drugs for the treatment of breast cancer. Their production is carried out by 8 enterprises, among them the leaders in Ukraine are Pharmex Group LLC, Teva Ukraine LLC and Farmak JSC.

Most drugs for the treatment of breast cancer in Ukraine are drugs foreign countries such as Great Britain - 26.3 %, Switzerland - 11.9 % and India - 11.9 %.

The analysis of the dosage forms of the study group showed that the main part (35,6 %) is a concentrate for solution for infusion, 21,6 % - tablets and 20,6 % - lyophilisate for solution for infusion, 22,2 % - all other dosage forms.

Analysis of the range of drugs for the treatment of breast cancer in the Ukrainian market by the structure of manufacturers according to the ATX system showed that in 6 pharmacotherapeutic groups (L01AA01, L01BA01, L01CA04, L01XC07, M05BA03, M05BA02) no drug from the Ukrainian manufacturer. And in group M05BA02 (Clodronic acid) there are no registered drugs from manufacturers.

Conflict of interest: none.

Funding - this article did not receive external funding.

Author contributions: research R.Y., substantiation of the purpose R.Y., analysis and generalization of results R.Y. and K.K., preparation of article R.Y. and K.K.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

References

Berghuis, A. M. S., Koffijberg, H., Terstappen, L. W. M. M., Sleijfer, S., & IJzerman, M. J. (2018). Evidence on the cost of breast cancer drugs is required for rational decision making. *ecancermedicalsecience*, 12.

Cardoso, F., Costa, A., Norton, L., Senkus, E., Aapro, M., Andre, F., ... & Winer, E. (2014). ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast*, 23(5), 489-502.

Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*, 14(3), 196.

National Collaborating Centre for Cancer (UK). (2009). *Advanced breast cancer: diagnosis and treatment*.

National Collaborating Centre for Cancer (UK). (2009). *Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment*. National Collaborating Centre for Cancer (UK).

National Collaborating Centre for Primary Care (UK). (2006). *Familial Breast Cancer: The Classification and Care of Women at Risk of Familial Breast Cancer in Primary, Secondary and Tertiary Care: Update*. Royal College of General Practitioners (UK).

[National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. \(Clinical guideline 164.\) 2013.](#)

Nemchenko, A. S. (2009). Clinical and economical analysis of pharmaceutical providing of the patients with breast cancer/Nemchenko AS, Podgajna MV. *Вісник фармації*, (1), 50-53.

[Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 30.06.2015 №396 "On approval and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care for breast cancer"](#)

Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., ... & Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 26, v8-v30.

[World Health Organization. International Agency for Research on Cancer](#)

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ

Рафальська Ярослава¹, Косяченко Костянтин²

¹ Асистент кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Завідувач кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація: в статті представлено результати дослідження маркетингового ринку лікарських засобів для лікування раку молочної залози (РМЗ) в Україні протягом 2019- 2020 років. Були проаналізовані схеми медикаментозного лікування РМЗ на основі клінічного протоколу. Станом на 01.12.2019 р. для лікування РМЗ в Україні було зареєстровано 184 ЛЗ, а на 01.12.2020 р. – вже 194. У 2020 році найбільша питома вага серед ЛЗ, що досліджувалися, належить групі антинеопластичних та імуномодельючих засобів – 82,0%, а групі засобів, що впливають на опорно-руховий апарат – 18,0%. Станом на 01.12.2020 р. ЛЗ представлені 43 фірмами-виробниками, з них 18,6% – українські, 81,4% – іноземні. Серед українських фірм першість належить «Фармакс груп» (4,1%), «Тева-Україна» (3,1%) та «Фармак» (2,6%). Найбільшу питому вагу серед іноземних постачальників займають Велика Британія – 26,3%, Швейцарія та Індія по 11,9%. Значну кількість ЛЗ із Великої Британії постачає фірма-виробник «Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед» – 9,3%, зі Швейцарії – «Ф. Хофформанн-Ля Рош Лтд» 8,2% та Індії – «Гетеро Лабз Лімітед» – 4,6%. У той час в 5 фармакотерапевтичних групах (L01AA01, L01BA01, L01CA04, L01XC07, M05BA03) не представлено жодного препарату від українського виробника. Аналіз асортименту ЛЗ для лікування РМЗ за лікарськими формами у 2020 році показав, що основна їх частка (35,6%) представлена концентратом для розчину для інфузій, 21,6% – таблетками та 20,6% – ліофілізатом для розчину для інфузій. Інші лікарські форми, такі як порошок для розчину для ін'єкцій, розчин для ін'єкцій, розчин для інфузій, порошок для приготування розчину для інфузій та порошок ліофілізований для розчину для інфузій, складають сукупно 22,2% від загального асортименту групи ЛЗ, що вивчається, на ринку України.

Ключові слова: новоутворення молочної залози, протипухлинні засоби, імуномодулюючі засоби, новоутворення молочної залози, кістково-м'язова система.

МАРКЕТИНГОВІ ІСЛЕДОВАНИЯ РИНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УКРАИНЕ

Рафальская Ярослава¹, Косяченко Константин²

¹ Ассистент кафедры организации и экономики фармации Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

² Заведующий кафедры организации и экономики фармации Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Аннотация. в статье представлены результаты исследования маркетингового рынка лекарственных средств (ЛС) для лечения рака молочной железы (РМЖ) в Украине в 2019- 2020 годах. Были проанализированы схемы медикаментозного лечения (РМЖ) на основе клинического протокола. По состоянию на 01.12.2019 года. Для лечения РМЖ в Украине было зарегистрировано 184 ЛС, а на 01.12.2020. - уже 194. В 2020 году большую часть среди ЛС принадлежит группе антинеопластических и иммуномодулирующих средств - 82,0%, а в группе средств, влияющие на опорно-двигательный аппарат - 18,0%. По состоянию на 01.12.2020 года ЛС представлены 43 фирмами-производителями, из них 18,6% - украинские, 81,4% - иностранные. Среди украинских фирм первенство принадлежит «Фармакс групп» (4,1%), «Тева-Украина» (3,1%) и «Фармак» (2,6%). Наибольшее количество среди иностранных поставщиков занимают Великобритания - 26,3%, Швейцария и Индия по 11,9%. Значительное количество ЛС из Великобритании поставляет фирма-производитель «Мистрал Кэпитал Менеджмент Лимитед» - 9,3%, из Швейцарии - «Ф. Хофформанн-Ля Рош Лтд» - 8,2% и Индии - «Нижнее Лабз Лимитед» - 4,6%. В то время в 5 фармакотерапевтических группах (L01AA01, L01BA01, L01CA04, L01XC07, M05BA03) не представлено ни одного препарата от украинского производителя. Анализ ассортимента ЛС для лечения РМЖ за лекарственными формами в 2020 году показал, что основная их часть (35,6%) представлена концентратом для приготовления раствора для инфузий, 21,6% - таблетками и 20,6% - лиофилизатом для приготовления раствора для инфузий. Другие лекарственные формы, такие как порошок для приготовления раствора для инъекций, раствор для инъекций, раствор для инфузий, порошок для приготовления раствора для инфузий и порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий, составляют в совокупности 22,2% от общего ассортимента группы ЛС, изучаемого на рынке Украины.

Ключевые слова: новообразования груди, противоопухолевые средства, иммуномодуляторы, новообразования груди, опорно-двигательного аппарата.

UDC 615.12:658.8:[004.451:621.395.721.5
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.84-91](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.84-91)

Received: July 3, 2021
Accepted: August 30, 2021

ANALYSIS OF THE USE OF MOBILE APPLICATIONS BY FOREIGN AND UKRAINIAN PHARMACIES WITHIN THE CONCEPT OF HOLISTIC MARKETING

Sakhnatska Nataliia¹, Aliekperova Nataliia²

¹ Assistant of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

² Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Abstract: *digitalization of the pharmaceutical sector requires the use of modern marketing approaches to provide pharmacies with quality and safe pharmaceutical care within the holistic concept of marketing management. A promising direction of digital transformation of the retail market of medicines is the introduction of special mobile applications in the activities of pharmacies, which become a safe and accessible platform for the sale of medicines to the population.*

The main purpose of the study is to exercise the analysis of the features of pharmaceutical services provision using mobile applications to foreign and Ukrainian pharmacy chains.

The study is based on the use of content analysis, analysis of electronic resources, system, and logical analysis, as well as of the modeling method.

As the objects of the study, American pharmacy chains CVS Pharmacy and Walgreens, British Boots, and Lloyds Pharmacy were selected, as well as 10 pharmacy chains in Ukraine in terms of turnover in January-October 2020.

It is revealed that the leading world leaders in the retail market of medicines have been using this digital tool in their marketing activities for a long time. Unlike domestic pharmacies, applications of foreign pharmacies additionally provide such services as online registration for testing and vaccination against COVID-19, additional opportunities for the visually impaired, drug disposal, and others. Among the studied Ukrainian pharmacy chains by market share, only a half have mobile applications with various functions, among the most developed mobile applications are "Like" from LLC "Apteka-Magnolia" ("Pharmacy-Magnolia"), "Pharmacy 911" and "Apteka Dobroho Dnia" ("Good Afternoon Pharmacy").

An integrated model of a mobile application of a modern pharmacy has been developed, aimed at effective interaction of all necessary functions to provide the population with high-quality, convenient, and available pharmaceutical care. Promising areas of further research are the justification of the feasibility of using certain functions of mobile applications, as well as other digital tools, such as pharmacy websites, social media pages within the concept of holistic marketing.

The results of the study conducted may be useful to specialists in the pharmaceutical industry for use in practical pharmacy.

Keywords. [telemedicine](#), [drug evaluation](#), [mobile application](#), [pharmaceutical preparations](#), [pharmacy](#).

Introduction. The rapid development of digital technologies requires the use of modern marketing approaches to provide pharmacies with quality and safe pharmaceutical care, creating additional value for both new and regular customers within the holistic concept of marketing management and, as a consequence, the sustainable development of the pharmacy business (Sakhnatska, 2019). The global COVID-19 pandemic has made significant adjustments, having restricted the free movement of citizens, having changed the previously accepted way of life, and having endangered the lives and health of health professionals, including phar-

macists. A promising and modern way to solve this problem is the integration into the activities of pharmacies of special mobile applications that become a safe and accessible platform for the sale of medicines to the public (Olkhovska, A. B., 2016). It should be noted that the use of these digital platforms is gaining popularity: according to the Research Holding Factum Group Ukraine, among active Internet users, almost 70% use mobile devices (smartphones and tablets) (Almost 23 million Ukrainians regularly use the Internet – research). The mentioned above determined the relevance of this study, its purpose, and its main tasks.

The work aims to analyze the features of the provision of pharmaceutical services with the use of mobile applications of foreign and domestic pharmacy networks.

To achieve this goal it is necessary to solve the following tasks:

- to review the foreign experience of using mobile applications on the example of global pharmacy networks;
- to analyze the current state of use of mobile applications in the Ukrainian pharmacy market;
- to develop an integrated model of a mobile application for a domestic pharmacy.

Methods. The study used content analysis, analysis of electronic resources, system, and logical analysis, as well as the modeling method. To substantiate the feasibility of using mobile applications in the pharmacy sector, the experience of global and Ukrainian pharmacy networks has been analyzed, in the marketing activities of which a wide range of digital tools is introduced.

The objects of the study are the American pharmacy chains CVS Pharmacy and Walgreens, which occupy 24.8% and 19.1% of the US retail market, respectively (Top U.S. pharmacies ranked by prescription drugs market share in 2020) the British network of pharmacies Boots, which since 2014 is part of the international corporation Walgreens Boots Alliance, Lloyds Pharmacy,

which has more than 1,400 pharmacies across the UK (World Top Pharmacy Companies List by Market Cap as on Jan 1st, 2020; About LloydsPharmacy, 2021) and 10 pharmacy chains in Ukraine in terms of turnover in January-October 2020 (Pharmacy market infrastructure: the evolutionary path of the retail segment consolidation, 2021) (Table 1).

Results.

1. Analysis of the content and functions of mobile applications of foreign pharmacy networks

1.1. CVS Pharmacy

CVS Pharmacy, part of the US healthcare corporation CVS Health, is a leader in the US pharmacy market that actively uses digital tools to meet the needs of its customers and build their loyalty. The CVS Pharmacy mobile application combines digital tools designed specifically to address the issues most commonly encountered by pharmacy customers, such as the ability to pre-order and receive medications at home without contact (Fig.1).

In the global pandemic conditions, CVS Pharmacy is also implementing projects related to coronavirus disease prevention, morbidity monitoring, and, directly, vaccination against COVID-19. With the help of the mobile application, it is possible to find the nearest testing point for COVID-19, indicating your address and zip code: about 5,000 pharmacies in 33 states of the United

№	Pharmacy network (indicating the legal entity)	City of registration	Market share in total turnover, percentage	Number of outlets (as of the end of November 2020)
1.	LLC "Apteka-Magnolia" ("Pharmacy-Magnolia"): ("Apteka nyzkyh tsin" ("Low Prices Pharmacy «), "Kopiyka" ("Penny"), "Blahodiya" ("Charity"))	Zaporizhia	12,6	913
2.	LLC "Sirius-95" ("Bazhayemo zdorovya" ("We wish you health"))	Kyiv	9,7	836
3.	Private firm "Gamma-55" ("Apteka 911" ("Pharmacy 911"))	Kharkiv	8,8	896
4.	LLC "Podorozhnyk" ("Plantain")	Lviv	6,4	815
5.	LLC "Pharmastor" ("Apteka Dobroho Dnia" ("Good Aftrenoon Pharmacy"), "1 Sotsialna apteka" ("1st Social pharmacy"))	Kyiv	4,3	414
6.	LLC "Med-Service Group" (Apteky "Med-Service" ("Med-Service" Pharmacies))	Dnipro	2,3	341
7.	LLC "Market Universal LTD" (D.S. Pharmacy Network)	Lviv	2,0	275
8.	PJSC "AM Pharmacy" (Farmacia family of pharmacies)	Odesa	1,8	363
9.	LLC "Pharmaceutical company "Zdorova rodyna" ("Healthy Family")	Ivano-Frankivsk	1,5	302
10.	LLC "Apteka 3i" ("Pharmacy 3i")	Mykolaiv	< 1,5	299

Table 1. Top 10 pharmacy chains in terms of turnover in January-October 2020

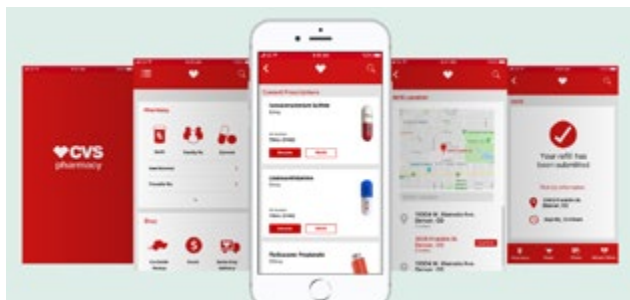


Fig.1. CVS Pharmacy mobile application interface

“Hi! It’s your prescription talking.”

Spoken Rx™ tells you which script you’re holding and how to take it. All you need is an RFID-tagged prescription and our app.

To check availability and sign up, call your pharmacy or 1-800-SHOP-CVS.



Fig.3. Spoken Rx function from the CVS Pharmacy pharmacy network

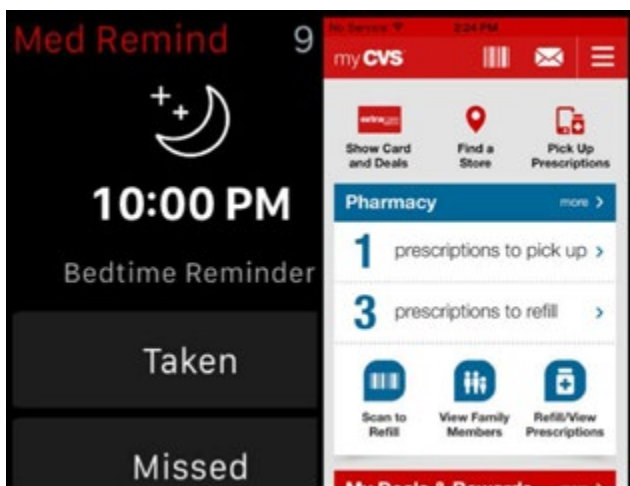


Fig.2. Med Remind function in the CVS Pharmacy application

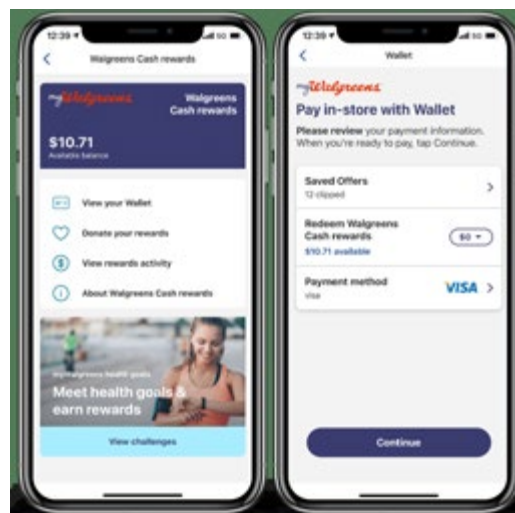


Fig.4. Walgreens mobile application interface

States provide such a service. With the help of a mobile application, you can find the nearest vaccination point against COVID-19, track the name of the vaccine offered by a particular pharmacy, register in the electronic queue, come to the pharmacy on the selected date, and time (CVS Health).

A useful feature of the app is to help patients with compliance (MedRemind): reminders to take medication at the right time and notify contact persons (family members of the patient or the patient’s friends) if the patient missed the drug (Fig. 2). Also, thanks to the integration of the application with the Apple Watch device, it is possible to receive reminders directly to this gadget.

The CVS Pharmacy network helps to remove potential barriers to the provision of medicines to customers with certain physical disabilities, such as visual impairments (Fig. 3). The innovative Spoken Rx function for reading the name of the drug is the result of cooperation between CVS pharmacies and the American Council of the Blind. It is available through Siri or Google Assistant on the smartphone. With the application, you can scan the RFID (Radio Frequency Identification) label and read the information about the drug aloud in English or Spanish.

1.2. Walgreens

The next object of our study was the American pharmacy chain Walgreens, which has been using the Wal-

greens mobile application for a long time for the convenience and customer orientation of consumers (Fig. 4). With this application, you can accumulate points on a flexible loyalty system Walgreens Cash, receiving a bonus card of 10 points for every \$ 1 of your purchase, and for products of the pharmacy’s brand you can get even 5% of the purchase amount (Walgreens: Pharmacy, Health & Wellness, Photo & More for You).

Besides, the advantage of this mobile application is the fast and contactless ordering and the ability to receive drugs even while driving a car by the use of the service Drive-thru pharmacy (“Pharmacy behind the wheel”), which is extremely relevant during the pandemic (Fig. 5).

With Walgreens’ application, patients can also sign up for COVID-19 vaccination. The recording process is similar to the aforementioned CVS Pharmacy network. After the patient chooses the time, he/she will receive a confirmation and consent form for vaccination by e-mail or SMS.

1.3. Boots UK

The British pharmacy chain Boots UK, which became part of the international corporation Walgreens Boots Alliance (Mnushko Z.M., Aliekperova N.V., & Pestun I.V., 2013) after Walgreens acquired a 55% stake in the British and Swiss Alliance Boots, also interacts

with its customers through digital tools. With the Boots Advantage mobile app (Boots: Beauty | Health | Pharmacy and Prescriptions) you can make online bookings of medicines or medical devices remotely, accumulate points on a bonus account, are aware of new products and promotional offers of the company, and set reminders to receive the drug, similar to the Med Remind function from CVS Pharmacy.

To raise citizens' environmental awareness as to recycling of used packaging, Boots UK has launched a new scheme for recycling plastic packaging using Scan2Recycle technology. Thuswise, Boots customers have the opportunity to return empty plastic containers of the goods, and in return receive points under the loyalty program, which they can then use to purchase drugs or medical devices. With the help of the Boots application, the user finds the nearest container by geolocation, registers online, scans the used packaging using a smartphone and QR-code on the container, and leaves it in a special box for disposal, which is located in the pharmacy (Fig. 6). Due to this, Boots UK promotes the implementation of the principles of social and ethical marketing, namely the environmental responsibility of business.

1.4. LloydsPharmacy

The British pharmacy company LloydsPharmacy, which is part of the American corporation McKesson, which is the third largest market capitalization in the world, uses the Echo mobile application in its activities (Fig. 7). It is worth noting that the above-mentioned mobile application is supported by the National Health Service of the United Kingdom (National Health Service) (LloydsPharmacy | Online Pharmacy, Prescriptions & Health, 2021).

The peculiarity of this tool is that it works with a reimbursement system. Through the Echo supplement, the patient indicates which medication he needs to get again. He can enter the name of the drug himself or scan the barcode on the already used packaging. After receiving the order, the pharmacy specialists contact the patient's family doctor for confirmation. After checking the correctness of the appointment, the pharmacy staff sends an electronic prescription to the patient. After that, he can go to the nearest pharmacy (finding the address with the help of an online card in the application) and get the ordered medicine. It is also possible to deliver drugs by Royal Mail using convenient and safe packaging for mailboxes. 10 days before the full use of the drug package, the patient receives a reminder in the application about the need to order the next package of drugs. It should be noted that the effective use of this digital tool is possible only on the condition of close interaction of a doctor, a pharmacist, and a patient.

2. Analysis of the functions of mobile applications of Ukrainian pharmacy networks

In order to achieve the goal of the study, the availability of mobile applications of the top 10 pharmacy



Fig.5. Drive-thru Pharmacy service from the Walgreens Company

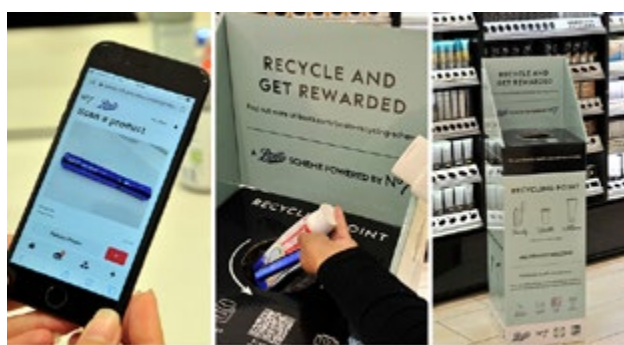


Fig.6. Utilization of used containers with the Boots application



Fig.7. Echo by LloydsPharmacy application interface

chains in Ukraine by market share was analyzed and their main functions were considered (Table 3).

According to this research, pharmacy chains such as “We wish you health”, “Plantain”, “Pharmacy”, “Healthy family”, “3i” do not use the mobile application as a modern digital means of communication with potential customers of the pharmacy. The functions of online booking of medicines, search for the nearest pharmacy with the help of a map, and additional information about

Name of the pharmacy network	Application name	Ability to book online	Search for the nearest pharmacy with the help of online maps	Information about promotional offers	Loyalty program	Additional information
LLC “Apteka-Magnolia” (“Pharmacy-Magnolia”): (“Apteka nyzkyh tsin” (“Low Prices Pharmacy”), “Kopiyka” (“Penny»), “Blahodiya” (“Charity”))	LIKE (ANC)	+	+	+	+	Function in development
Private firm “Gamma-55” (“Apteka 911” (“Pharmacy 911”))	Apteka911 (Pharmacy 911)	+	+	+	Function in development	-
LLC “Pharmastor” (“Apteka dobroho dnia” (“Good Afternoon Pharmacy”), “1 sotsialna apteka” (“1st Social pharmacy”))	Apteka dobroho dnia (Good day pharmacy)	+	+	+	+	+
LLC Med-Service Group	Med-Service	Function in development	+	Function in development	+	Function in development
LLC “Market Universal Ltd.”	D/S. Pharmacy network	+	+	+	+	+

Tab.3. Evaluation results of mobile applications of the studied pharmacy networks of Ukraine
 Source: developed based on studying information from the official websites of companies

special offers and novelties are possible with the help of the official website. Some of the above-mentioned pharmacies cooperate with the Tabletki.ua service.

The app “Like” from LLC “Pharmacy-Magnolia” (brands Pharmacy ANC, Blagodiya, Kopeyka) has all the primary functions that are important for the pharmacy customer: ordering drugs online, a map to find the nearest pharmacy, a loyalty program to accumulate bonuses for the purchase and more. The Apteka 911 mobile application allows pharmacy customers to get an online doctor’s consultation on the most common issues, including coronavirus disease and vaccination. An important aspect is a possibility of ordering prescription drugs on the “Affordable Medicines” program (Fig. 8).

Thanks to the program in the smartphone, the patient can receive up-to-date information on the availability of the necessary medicines in the nearest pharmacy, book medicines, and receive them following the schedule of a particular pharmacy. The developers of this application also plan to develop urgent delivery services, a discount program, in the future potential customers of pharmacies will be able to stand in the electronic queue when visiting a pharmacy.

In the application “Good Afternoon Pharmacy” from the company “Pharmastor” each client has a personal account where his/her personal information is stored, as well as the history of purchases and accrual of bonuses, which helps to control his/her expenses and

use the bonuses wisely. In addition to the standard functions for mobile applications, there is also a service for reminding about the use of drugs and managing repeat orders in one touch (Fig. 9).

The Medservice network application is currently under development. Customers have the opportunity to find the nearest pharmacy, use the loyalty program, but so far there is no information on special offers, and it is

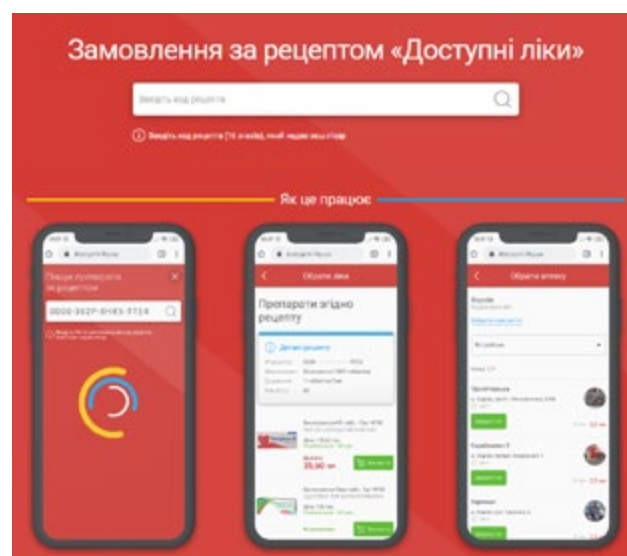


Fig.8. Prescription order “Available medicines” in the application “Apteka911”

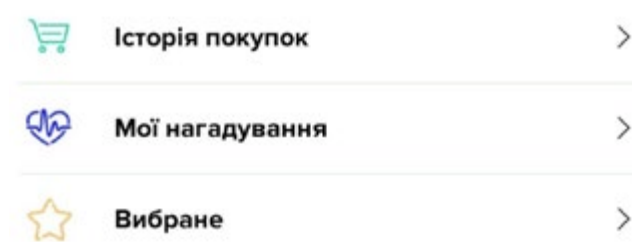


Fig.9. Medication reminder function in the “Good Afternoon Pharmacy” mobile application

not possible to book medicines. D.S. Pharmacy Network mobile application of the national network, bearing the same name, contains important advice from doctors and first aid rules for dangerous conditions.

3. Development of an integrated model of a mobile application for Ukrainian pharmacy

After analyzing the foreign experience of leading pharmacy chains and the state of use of mobile applications in domestic pharmacy retail, an integrated model of mobile application of a client-oriented pharmacy was developed to effectively meet the needs of consumers in quality, convenient, and available pharmaceutical care (Fig. 10).

Discussion. Currently, Ukrainian pharmacies do not provide services aimed at counteracting COVID-19, such as testing and vaccination directly in the pharmacy with the possibility of pre-registration online for these services with the help of a mobile application. Today in

Ukraine, online registration for vaccination is possible only thanks to the digital public service “Diya” (“Action”). The problem, first of all, is the lack of a coordinated system of relations between the medical sector and the pharmaceutical sector in our country, because today there are no specially created testing and vaccination points at pharmacies.

However, top managers of domestic pharmacy chains can pay attention to the following services that can be implemented by the use of a mobile application: integration with governmental drug supply programs, such as the reimbursement program “Affordable Medicines”, packaging disposal, and rejection of plastic loyalty cards in favor of the application in the smartphone, providing services to patients with disabilities and more. After all, adherence to the principles of socio-ethical marketing using modern digital tools ensures long-term and sustainable development of the pharmacy, its adaptability to changing environmental factors, and its competitiveness.

Research findings.

1. It is revealed that the studied foreign pharmacy chains actively use mobile applications in their marketing activities. Unlike domestic pharmacies, they additionally provide such services as online registration for testing and vaccination against COVID-19, additional opportunities for the visually impaired, drug disposal, and others.
2. Among the top 10 Ukrainian pharmacy chains by market share, only a half have mobile applications with various functions, among the most custom-

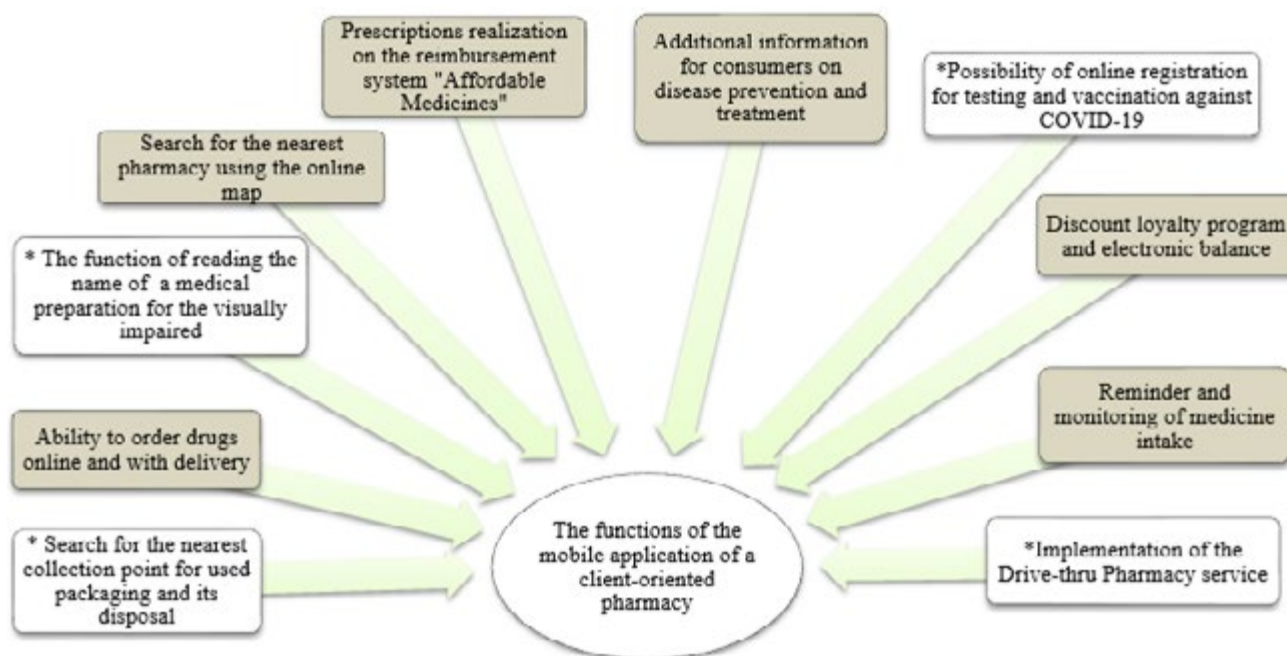


Fig.10. An integrated model of the mobile application of a client-oriented pharmacy.

Source: developed based on a generalization of popular functions of mobile applications of domestic and foreign pharmacies

* marked functions of mobile applications, which are introduced in foreign pharmacy chains, but today have no analogs in Ukraine.

er-oriented and developed mobile applications to be noted are “Like” from LLC “Pharmacy-Magnolia”, “Pharmacy 911” and “Good Afternoon Pharmacy”.

- An integrated model of a mobile application of a modern pharmacy has been developed, aimed at effective interaction of all necessary functions to provide the population with quality, convenient and available pharmaceutical care in the context of holistic marketing.

Financing. This study did not receive external funding.

Conflict of interest. None of the authors received research grants, speaker’s fees from any companies and is not a member of commissions.

Authors contribution: concept, methodology, formal analysis - S.N., A.N.; research, resources, data curation, written - S.N., A.N.; original project preparation, review and editing, visualization, supervision, project administration, acquisition of financing - S.N., A.N.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

REFERENCES

[About LloydsPharmacy \[Electronic resource\]](#)

[Almost 23 million Ukrainians regularly use the Internet - research \[Electronic resource\]](#)

[Boots: Beauty | Health | Pharmacy and Prescriptions \[Electronic resource\]](#)

[CVS Health \[Electronic resource\]](#)

[LloydsPharmacy | Online Pharmacy, Prescriptions & Health \[Electronic resource\]](#)

Mnushko Z.M., Aliekperova N.V., & Pestun I.V. (2013). Generalization of the history of development and success factors of the famous US pharmacy network. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, (1), 85-87.

Olkhovska, A., & Olkhovska, A. B. (2016). Marketing communication and digital technology innovative instruments in promoting pharmaceutical brands in Ukraine and their efficiency estimation. *The Pharma Innovation*, 5 (9, Part A), 38.

[Pharmacy market infrastructure: the evolutionary path of the retail segment consolidation \[Electronic resource\] // Weekly «Pharmacy». – 2020.](#)

[Sakhnatska, NM \(2019\). Problems of online sale of medicines in the context of providing quality and affordable pharmaceutical care to the population \[Electronic resource\]](#)

[Top U.S. pharmacies ranked by prescription drugs market share in 2020 \[Electronic resource\] // Published by Matej Mikulic](#)

[Walgreens: Pharmacy, Health & Wellness, Photo & More for You \[Electronic resource\] World Top Pharmacy Companies List by Market Cap as on Jan 1st, 2020 \[Electronic resource\]](#)

АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ МОБІЛЬНИХ ДОДАТКІВ ЗАКОРДОННИМИ ТА УКРАЇНСЬКИМИ АПТЕЧНИМИ ЗАКЛАДАМИ У РАМКАХ КОНЦЕПЦІЇ ХОЛІСТИЧНОГО МАРКЕТИНГУ

Сахнацька Наталія¹, Алекперова Наталія²

¹ Асистент кафедри організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. діджиталізація фармацевтичної сфери вимагає використання сучасних маркетингових підходів для надання аптечними закладами якісної та безпечної фармацевтичної допомоги у рамках холистичної концепції маркетингового управління. Перспективним напрямком цифрової трансформації роздрібно-риного ринку ліків є впровадження у діяльність аптечних закладів спеціальних мобільних додатків, що стають безпечною та доступною

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ ЗАРУБЕЖНЫМИ И УКРАИНСКИМИ АПТЕЧНЫМИ УЧРЕЖДЕНИЯМИ В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ХОЛИСТИЧЕСКОГО МАРКЕТИНГА

Сахнацкая Наталья¹, Алекперова Наталья²

¹ Ассистент кафедры организации и экономики фармации, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина.

² Кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации и экономики фармации, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Аннотация. диджитализация фармацевтической сферы требует использования современных маркетинговых подходов для предоставления аптечными учреждениями качественной и безопасной фармацевтической помощи в рамках холистической концепции маркетингового управления. Перспективным направлением цифровой трансформации розничного рынка лекарств является внедрение в деятельность

платформою реалізації лікарських засобів населенню.

Основною метою проведеного дослідження є аналіз особливостей надання фармацевтичних послуг за допомогою мобільних додатків закордонних та вітчизняних аптечних мереж.

У дослідженні було використано контент-аналіз, аналіз електронних ресурсів, системний та логічний аналізи, а також метод моделювання.

Об'єктом дослідження було обрано американські мережі аптек CVS Pharmacy та Walgreens, британську мережу аптек Boots, яка з 2014 є частиною міжнародної корпорації Walgreens Boots Alliance, LloydsPharmacy, яка має понад 1400 аптек по усій Великобританії, а також 10 аптечних мереж України за обсягами товарообігу за підсумками січня–жовтня 2020 року.

В статті представлено результати аналізу мобільних додатків закордонних аптечних мереж, згідно з якими, світові лідери роздрібною ринку ліків вже тривалий час використовують у своїй маркетинговій діяльності даний цифровий інструмент. Також було проаналізовано мобільні додатки аптечних закладів України. Виявлено, що, на відміну від вітчизняних аптечних закладів, аплікації закордонних аптек додатково надають такі послуги як онлайн реєстрація на тестування та вакцинацію проти COVID-19, додаткові можливості для людей з вадами зору, утилізація лікарських засобів та інші.

Розроблена інтегрована модель мобільного додатку сучасного аптечного закладу, спрямована на ефективну інтеграцію усіх необхідних функцій з метою забезпечення населення якісною, зручною та доступною фармацевтичною допомогою у контексті холистичного маркетингу. Перспективними напрямками подальших досліджень є обґрунтування доцільності використання таких цифрових інструментів, як веб-сайти аптек, сторінки у соціальних мережах та їх роль у холистичній концепції управління сучасним аптечним закладом.

Результати проведеного дослідження можуть бути корисними фахівцям фармацевтичної галузі для використання у практичній фармації.

Ключові слова. телемедицина, оцінка лікарських засобів, мобільний додаток, фармацевтичні препарати, фармація.

аптечных заведений специальных мобильных приложений, которые становятся безопасной и доступной платформой реализации лекарственных средств населению.

Главной целью исследования является анализ особенностей предоставления фармацевтических услуг с помощью мобильных приложений зарубежных и отечественных аптечных сетей.

В исследовании были использованы контент-анализ, анализ электронных ресурсов, системный и логический анализы, а также метод моделирования.

Объектом исследования стали американские аптечные сети CVS Pharmacy и Walgreens, британская сеть аптек Boots, которая с 2014 является частью международной корпорации Walgreens Boots Alliance, LloydsPharmacy, которая имеет более 1400 аптек по Великобритании, а также 10 аптечных сетей Украины по объемам товарооборота по итогам января-октября 2020 года.

В статье представлены результаты анализа мобильных приложений зарубежных аптечных сетей, которые показали, что мировые лидеры розничного рынка лекарств уже длительное время используют в своей маркетинговой деятельности данный цифровой инструмент. Также были проанализированы мобильные приложения отечественных аптечных заведений. Выведено, что, в отличие от отечественных аптечных учреждений, приложения иностранных аптек дополнительно предоставляют такие услуги как онлайн регистрация на тестирование и вакцинацию против COVID-19, дополнительные возможности для слабовидящих, утилизация лекарственных средств и другие.

Разработана интегрированная модель мобильного приложения современного аптечного учреждения, направленная на эффективную интеграцию всех необходимых функций для обеспечения населения качественной, удобной и доступной фармацевтической помощью в контексте холистического маркетинга. Перспективными направлениями дальнейших исследований являются обоснование целесообразности использования таких цифровых инструментов, как веб-сайты аптек, страницы в социальных сетях и их роль в холистической концепции управления современным аптечным учреждением.

Результаты исследования могут быть полезны специалистам фармацевтической отрасли для использования в практической фармации.

Ключевые слова. телемедицина, оценка лекарственных средств, мобильное приложение, фармацевтические препараты, фармация.

UDC 615.453.3.014.2(477)
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.92-98](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.92-98)

Received: March 8, 2021
Accepted: June 16, 2021

ХАРАКТЕРИСТИКИ І ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕЛЕТ ЯК СУЧАСНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА РИНКУ УКРАЇНИ

Єрхова Анна¹, Катинська Марина²

¹ Студентка магістратури, Інституту біомедичних технологій, «Відкритого міжнародного університету розвитку людини «Україна», Київ, Україна.

² Кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації, Інституту біомедичних технологій, «Відкритого міжнародного університету розвитку людини «Україна», Київ, Україна.

Анотація: в наш час, одним із розповсюджених на фармацевтичному ринку України лікарських засобів у формі пелет є кишкороворозчинні пелети омепразолу (Gorobets, Matyash, Pekhenko & Varina, 2019). Цей лікарський засіб доступний у вигляді капсул. Пелети – це мультипартикулярні лікарські форми, що мають ряд переваг перед монопартикулярними лікарськими формами, тому пелети – це перспективні пероральні системи доставки активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ). Пелети використовують коли стабільність діючої речовини при коливанні показників рН середовища змінюється, у випадку коли можливе подразнення слизової оболонки шлунку, для полегшення ковтання (особливо актуально для пацієнтів які страждають дисфагією, пацієнтів похилого віку та дітей). При використанні полімерів в оболонці можливе регулювання вивільнення у певному відділі ШКТ, це дозволяє отримати точковий фармакологічний ефект. Крім цього, пелети можуть бути різного розміру (від 0,1 до 2 мм), завдяки своїй формі пелети проявляють стійкість до стирання та більш плинні. Омепразол – це речовина синтетичного походження. Активний фармацевтичний інгредієнт відповідає за пригнічення секреції шлункової кислоти. Відноситься до фармацевтичної групи інгібіторів протонного насосу, препарати цієї групи призначають для лікування активних виразок дванадцятипалої кишки, шлункових виразок, гастро-езофагального рефлюксної хвороби (ГЕРХ), важкого ерозивного езофагіту, патологічних гіперсекреторних станів, наприклад, синдром Золлінгера-Еллісона. Серед найчастіше використовуваних методів виробництва пелет вирізняють: поетапне розпилення розчинів або суспензій (друга назва – поетапне нашарування); пряма пелетизація (друга назва – екструзія-сферонізація); розпилювальна сушка та розпилювання охолодження розплавів; алгомерація-сферонізація. На жаль, станом на цей час жоден із українських виробників не займається виготовленням кишкороворозчинних пелет самостійно (заковують вже готові пелети), при цьому на внутрішньому ринку присутні лікарські засоби як закордонного, так і українського виробництва. У статті присутній огляд фармацевтичних препаратів в формі пелет, систематизація інформації щодо методів виробництва, огляд лікарських засобів омепразолу у формі пелет, що представлені на фармацевтичному ринку України. Метою цього дослідження було: узагальнити випадки, коли використання такої форми як пелети є найбільш обґрунтованим; зробити огляд лікарських засобів в Україні, що містять пелети; узагальнити сучасні методи виробництва пелет.

Ключові слова: пелети, омепразол, розробка ліків, дизайн ліків.

Вступ. Пероральний шлях введення лікарських форм відрізняється своєю не інвазивністю та природністю, тому пероральні ЛФ найпоширеніші.

Пероральні ЛФ прийнято поділяти на рідкі та тверді. Розчини, настої, суспензії, галенові препарати, мікстури та сиропи відносяться до рідких ЛФ; таблетки, пелети або мікрогранули, капсули, драже, мікродраже, спансули, порошки та збори належать до твердих ЛФ, згідно класифікації Нековаля та Казанюка (Нековаль & Казанюк, 2018).

За принципом розподілення АФІ на носії тверді лікарські форми поділяють на монопартикулярні та

мультипартикулярні. Мультипартикулярні лікарські форми (ЛФ) важчі у виробництві за монопартикулярні ЛФ, але, мультипартикулярні форми зменшують ризик незапланованого вивільнення цілої дози АФІ. Тому мультипартикулярні форми застосовують коли потрібен пролонгований або модифікований профіль вивільнення АФІ.

Таблетки та капсули, які мають багаточарове та функціональне покриття є прикладами мультипартикулярних форм. На думку закордонних вчених, мультипартикулярні форми з модифікованим вивільненням стають більш популярними на фармаце-

втичному ринку (Al-Hashimi, Begg, Alany, Hassanin, & Elshaer, 2018). У пероральних системах доставки АФІ саме функціональне покриття і відповідає за запрограмоване вивільнення препарату.

Мультипартикулярні та монопартикулярні ЛФ можливо поділити на резервуарні та матриксні, відштовхуючись від морфологічних ознак. У резервуарних системах АФІ міститься безпосередньо в ядрі, яке покрите водонерозчинними плівками, що зазвичай у своєму складі містять полімери, такі як: полівінілацетат, сополімери метакрилата, гіпромелозу фталат, етилцелюлозу. Матриксні системи на відміну від резервуарних, містять матриксностворюючу допоміжну речовину (для цих цілей зазвичай використовують розчинні полімери (ГПМЦ, гідроксіпропілцелюлоза, поліетиленоксид), нерозчинні полімери (етилцелюлоза, полівінілацетат, целюлози ацетат), ліпіди (гліцериди жирних кислот або парафіни)) та ін. Прямі таблетки, суху або вологу грануляцію зазвичай використовують при виробництві матриксних систем. Саме використання в комплексі таких методів виробництва при використанні полімерів дозволяє зберегти цілісність ЛФ протягом вивільнення АФІ.

Резервуарну та матриксні системи можливо використовувати при виготовленні кишковорозчинних пелет омепразолу. Використання прямої пелетизації при виробництві пелет матричного типу з використанням рН-розчинного полімеру у складі є нераціональним з декількох причин. Насамперед, у матриксній системі більші витрати рН-розчинного полімеру, а також кінетика вивільнення може бути повільнішою. Через це використання резервуарної системи є оптимальним.

Для використання резервуарної системи на ядра повинний бути нанесений рН-розчинний полімер, як оболонка для омепразолу. Найбільш розповсюджені методи введення діючої речовини в ядра, згідно досліджень закордонних вчених, може відбуватися такими методами, як:

- Агрегація-сферонізація;
- Екструзія-сферонізація;
- Нашарування діючої речовини на інертні ядра (Mohylyuk, Styliar, Novykov, Pikett, & Dattani, 2019).

Для отримання ядер з діючою речовиною, субстанція повинна бути змішана з допоміжними речовинами, після цього ця суміш зволожена, екструдована, сферонізована, після чого вже отримані ядра висушені. Другий варіант — діюча речовина змішана з допоміжними речовинами, суміш зволожена, піддана грануляції з отриманням округлих гранул та висушена. Додатково, на інертні ядра може бути нанесений розчин або суспензія омепразолу в комбінації зі зв'язуючим полімером, що забезпечує адгезію омепразолу до ядер.

Методи дослідження. Для написання статті було використано методи узагальнення, індукції, дедукції, пояснення та класифікації.

Основна частина. Пелети — це мікрочастинки з близькою до сферичної формою, розміром в діапазоні 0,1 до 2 мм та відносно вузьким діапазоном розподілу часток за розміром. Використання пелет у фармацевтичній практиці набуло популярності завдяки низці переваг перед тривіальними лікарськими формами з негайним вивільненням АФІ, як порошки, гранули, таблетки та капсули. Головними перевагами пелет перед іншими формами є можливість отримання бажаного профілю розчинення та, у порівнянні з нерозчинними у шлунку таблетками та капсулами, більш швидкого та прогнозованого проходження пелет зі шлунку до кишківника. Зазвичай пелети пресують в мультипартикулярні таблетки або дозують в капсули, що розширює можливості пероральних ЛФ. Саме таку можливість забезпечує функціональна оболонка — вона може регулювати час та місце вивільнення АФІ.

Пелети мають ряд технологічних переваг:

- широке різноманіття діапазонів розмірів;
- відмінні показники плинності (завдяки формі);
- високу насипну щільність;
- стійкі до стирання;
- легко піддаються автоматичному дозуванню;

Також, пелети мають ряд біофармацевтичних переваг:

- мінімізують потенційно можливі побічні ефекти;
- забезпечується більш висока біодоступність АФІ (стосується АФІ, що вразливі до дії середовища шлунка, як омепразол або АФІ з певним вікном всмоктування у ШКТ);
- через їх здатність до вільного та однорідного розподілення у ШКТ, вони оптимізують абсорбцію;
- здатні підтримувати оптимальну терапевтичну концентрацію АФІ протягом прогнозованого часу (стосується пелет з пролонгованим вивільненням АФІ).

Тверді капсули виступають як носій, який можливо наповнити порошками, гранулами, пелетами та, навіть, рідиною. Також при всьому цьому, тверда капсула може додатково бути вкрита ще однією оболонкою, функцією якої буде регулювання профілю вивільнення одного або декількох діючих речовин у складі. Ступінь герметичності капсули не менш важливий фактор, який впливає на збереження капсули до моменту вивільнення речовини.

Використання пелет для доставки нестабільного АФІ є найбільш обґрунтованим за таких умов:

- коли діюча речовина нестабільна при певних рН середовища (наприклад, омепразол деградує при кислих значеннях рН);
- подразнює слизову оболонку шлунка, може викликати побічні ефекти (наприклад, різноманітні нестероїдні протизапальні препарати, такі як — ацетилсаліцилова кислота, індометацин, диклофенак натрію та ін.);

- має забезпечити фармакологічний ефект у певному відділі ШКТ (наприклад, пробіотики);
- полегшення ковтання препарату, за допомогою зменшення розмірів таблеток та капсул, при незмінюваній концентрації АФІ (ця проблема залишається актуальною для людей похилого віку, дітей, пацієнтів з дисфагією).

До використовуваних способів отримання пелет належать:

- Поетапне нашарування (поетапне розпилення розчинів або суспензій);
- Екструзія-сферонізація (пряма пелетизація);
- Алгомерация-сферонізація;
- Розпилювальна сушка та розпилювання — охолодження розплавів;

Поетапне нашарування

Завдяки методу нашарування отримують резервуарні системи. Завдяки відтворюваній питомій поверхневій площі (опосередкованій формою, розміром та розподілом пелет за розміром) на поверхню пелет можна наносити функціональні оболонки з певною товщиною. Пелети, в залежності від складу та товщини функціональної оболонки, можуть регулювати вивільнення АФІ з пелет.

Технологія поетапного нашарування полягає в послідовному нанесенні шарів АФІ та допоміжної зв'язуючої речовини на попередньо сформовані ядра, бажано сферичної форми (зазвичай для таких ядер застосовують сферонізований цукор або мікрокристалічну целюлозу, за останньою науковою інформацією (Evers, Mattusch, Weis, Garcia, Antonyuk, & Thommes, 2021)). Для поетапного нашарування можуть використовувати дражувальні котли. Але вони мають недоліки такі як: неоднорідність, яка може виникнути при змішуванні та достатньо низька ефективність при висушуванні. Проблема з однорідністю можна частково вирішити через прискіпливий підбір характеристик дражувальних котлів, а саме — форми котла, кута нахилу та безпосередньо швидкості обертання та подачі матеріалу.

Технологія нашарування розчину або суспензії (метод порошкового нашарування) — це метод, який використовує інертні речовини або кристали, гранули препарату для нашарування на них за допомогою суспензій діючих та зв'язувальних речовини. Для нашарування використовуються обладнання псевдозріджувального шару (в т. ч. з Вурстер-циліндром), коатери/ дражирувальні котли. Іноді для суспензійного нашарування відцентровий гранулятор з тангенціальним розпиленням.

Нанесення цукрових оболонок методом дражування.

Для цього метода використовують дражувальний котел в який засипають готові ядра, та запускають мотор, попередньо встановивши певний кут оберту та швидкість. Після запуску, в котел пускають тепле

повітря, розігріваючи тим самим ядра, а після порціями вводять суспензію для нанесення оболонки. Нанесення відбувається в робочій камері, де на рухомий об'єкт безперервно наносять покриття. Для висушування у барабан подається тепле сухе повітря, з яким відводиться з робочої камери розчинник. Між додаванням наступних порцій суспензії витримують певний час, даючи попередньому шару просохнути.

Нанесення оболонок в установці відцентрового типу.

Цей тип характерний тим, що при його використанні в порівнянні з барабанним типом механічний вплив на ядро набагато менший, так як, обладнання забезпечує рух ядер зверху до низу по чашеподібній камері. Рух часток регулюється за допомогою відцентрової дії. Протягом всього переміщення зверху до низу чаші відбувається розпилення суспензії плівкового покриття. Задля сушки знизу подається сухе повітря, а зверху виводиться вологе повітря.

Нанесення оболонок в установках роторного типу.

Робоча частина механізму включає в себе нерухомий циліндр (статор), який має рухоме дно у вигляді диску (ротор). Частки рухаються в цій установці за допомогою відцентрової сили ротору, який відштовхує ядро до стінок і через деякий час під силою тяжіння знов потрапляють у ротор, звідки ядра знов потрапляють на стінки і процес повторюється. Розпилення суспензії відбувається під кутом у 360°.

Нанесення покриттів у псевдозрідженому шарі

Сучасні пристрої для нанесення покриттів цим способом, відрізняються геометричними конфігураціями, типом розпилення та розташування форсунки (зверху, знизу або знизу під кутом/ тангенціальне), конструкцією розподільника повітря.

Екструзія-сферонізація

Екструзія-сферонізація (який за останньою науковою інформацією є найкращим методом прямої пелетизації (Mishra, Paldewar, & Nandgude, 2020)) — цей процес включає кілька етапів:

- Сухе змішування;
- Вологе гранулювання;
- Екструзія;
- Сферонізація;
- Сушіння;
- Калібрування.

Першим кроком у виготовленні пелет цим методом являється сухе змішування лікарських субстанцій у спеціалізованих змішувачах з подальшим переходом до етапу вологого гранулювання, після чого напівфабрикат продавлюють через отвори гранулятора. Після чого продовговаті гранули (за формою, як спагеті) обробляють для надання сферичної форми за допомогою сферонайзера/сферонізатора, що складається з зовнішнього нерухомого циліндру та рухомого диску з опуклостями на дні. Під час оброб-

ки довгі гранули ламаються та набувають близької до сферичної форми. Отримані сфери сушать (Fonseca, Beringhs, Ferraz, Stulzer, Sonaglio, & Pezzini, 2020).

Пелети з запрограмованим вивільненням можуть бути отримані методом прямої пелетезації. Так, наприклад, функціональний полімер може бути змішаний з АФІ перед екструзією — сферонізацією, в результаті такого підходу пелети будуть мати матричну/матричну структуру — матрична система. В разі матричної системи, регулювання вивільнення АФІ з пелет можливо завдяки властивостям полімеру, питомій поверхневій площі та розміру пелет.

Агломерация-сферонізація

Для виробництва за допомогою цього метода використовують вертикальні гранулятори з високою силою зсуву. Згідно досліджень вчених, такий спосіб допомагає у роботі з погано розчинною лікарською сировиною (Makar, Latif, Hosni, & Gazayerly, 2020). Спосіб виготовлення зазвичай виглядає наступним чином — сухі інгредієнти засипають в змішувач (вони гомогенізуються на невисокій швидкості за допомогою лопатей), після чого подають зв'язувальний розчин та вмикають високошвидкісний чопер, що дозволяє більш рівномірно розподілити розчин. Після чого сушать в самому грануляторі (якщо обладнання передбачає таку можливість) або у сушарках (поличного або псевдозрідженого типу).

Розпилювальна сушка та розпилювання-охолодження розплавів

Технологічний процес за цим методом розпилення та сушки виглядає наступним чином:

- Розпилення матеріалу з формуванням крапель;
- Контакт з сухим газом (газом може виступати, як повітря так і інертний газ, наприклад, азот);
- Під час контакту з газом, леткі речовини випаровуються, формуються частинки, які зазнають подальшого висушування;
- Відділення частинок від повітря, та їх вивантажування.

Процес розпилення рідини та структурування її в краплі відбувається у верхній частині сушильної камери, краплі зазвичай мають великий діапазон розмірів, що залежить від типу форсунки та в'язкості розчину. Паралельно з процесом розпилення, відбувається подання сухого гарячого газу. Просуваючись вниз у середовищі сухого гарячого газу, крапля втрачає вологу та висушується. З камери розпилювальної сушарки сформовані частки переміщуються до циклону, де за рахунок відцентрової сили відділяють тверді частки від газу. Саме при умові правильного висушування підвищується стабільність при зберіганні, за останньою інформацією закордонних вчених (Jacobsen, Saglayan, Bar-Shalom, & Müllertz, 2020). Морфологія, розподіл часток за розміром залежать властивостей розпилюваної речовини, тип форсунки, подачі рідини (л/хв), подачі (м³/хв) газу, його вологості та температури, конструкційних особливостей розпилювальної сушарки, направлення

газу (в один бік з розпилювальною рідиною або протилежний), та інших параметрів.

Відповідно до Державного Реєстру Лікарських Засобів України, фармацевтичний ринок ЛЗ, які у своєму складі містять пелети омепразолу досить великий (всього 24 найменування). Найрозповсюджене дозування — 20 мг (всього препаратів, що випускаються в цьому дозуванні — 18 штук — ОМЕЗ, ОМЕЗ ІНСТА, МЕПРАЗОЛ 20 АНАНТА, ОМЕПРАЗОЛ, МЕПРАЗОЛ АНАНТА, ПРОТОН, ОМЕПРАЗОЛ — ТЕВА, ФАРМАК, КИЇВМЕДПРЕПАРАТ, ДАРНИЦЯ, ОМЕПРАЗОЛ КРКА, ОМЕПРАЗОЛ-А-СТРАФАРМ); 10 мг (ОМЕЗ); 40 мг (ОМЕЗ, ПРОТОН, ОМЕПРАЗОЛ — ТЕВА); 85 мг (ОМЕПРАЗОЛ ПЕЛЕТИ 8,5 %).

Омепразол (Omeprazolium) — це 5-метокси- — [(RS) — [4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]сульфініл] — 1Н-бензімідазол-АФІ який пригнічує секрецію шлункової кислоти. Емпірична формула омепразолу — C₁₇H₁₉N₃O₃S; сполука має молекулярну масу 345,41 а. о. м.

Омепразол — це АФІ синтетичного походження, кристалічний порошок білого або майже білого кольору, у якого процес плавлення і розкладання відбувається при ≈155°C. Розчинний у розведених розчинах гідроксидів лужних металів. Це слабка основа легко розчинна в етанолі, метанолі і слабо розчинна в ацетоні, ізопропанолі і також дуже слабо розчинний у воді. Стабільність омепразолу є функцією рН, він швидко розкладається в кислому середовищі, але досить стійкий в лужних умовах, УФ-спектр: λ_{max} = 276 нм, 305 нм у 0,1 М розчині натрію гідроксиду. (Bestebreurtje, Roeleveld, Knibbe, van Sorge, Plötz, & de Wildt, 2020)

Фармакологічна група. А02ВС01; А02ВD01; А02ВD05 — проти виразкові препарати, інгібітори протонного насоса, які призначають для короткострокового лікування активних виразок дванадцятипалої кишки, шлункових виразок, гастро-езофагального рефлюксної хвороби (ГЕРХ), важкого ерозивного езофагіту, що погано піддається лікуванню систематичного ГЕРХ і патологічних гіперсекреторних станів, таких як синдром Золлінгера — Еллісона.

Обговорення та висновки. Пелети — мікрочастинки, що за формою наближаються до сферичної, мають відносно вузький розподіл за розміром часток, загалом, середній розмір становить від 0,1 до 2 мм. Ос-

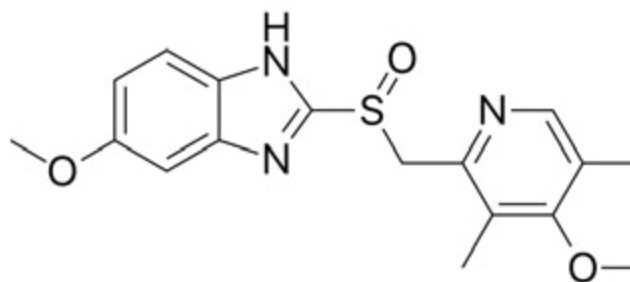


Рис. 1 Структурна формула омепразолу

таннім часом пелети набувають більшої популярності у розробці та виробництві ЛЗ, так як мають переваги перед тривіальними ЛФ. Зазвичай пелети пресують в мультипартікулярні таблетки або дозують в капсули, що розширює функціональні можливості ЛФ.

Однією з вагомих переваг у використанні пелет є можливість доставки АФІ вразливих до середовища а низьким рівнем рН до певної ділянки ШКТ. До таких АФІ відноситься омепразол, що відноситься до фармакологічної групи противиражкових препаратів, інгібіторів протонного насосу. Омепразол нестійкий у кислому середовищі, тому для коригування місця вивільнення за показником рН у рецептурах використовують функціональну полімерну оболонку, що розчиняється у середовищі кишківника.

Результати. Проаналізовано, що використання такої лікарської форми як пелети в сучасній фармації є найбільш обґрунтованим:

- Коли перед пероральною формою ставляться завдання по пролонгації дії, без збитку по показникам абсорбції;
- Коли потрібно стабілізувати АФІ;
- Коли перед виробниками стоїть завдання створення препарату, який би підходив до всіх вікових категорій споживачів;
- Коли потрібно уникнути подразнюючого ефекту ШКТ, та попередити деякі побічні дії;

Узагальнено, до найпоширеніших методів виробництва данної ЛФ належать:

- Поетапне нашарування (поетапне розплення розчинів або суспензій);
- Екструзія-сферонізація (пряма пелетизація);
- Алгомерація-сферонізація;
- Розпилювальна сушка та розпилювання – охолодження розплавів.

Відповідно до конференції Pharma Pellets Market яка пройшла в жовтні, найважливішими типами продуктів Pharma Pellets, які розглядаються у звіті, є:

- Екструзія;
- Грануляція в псевдозріженому шарі;
- Нанесення сухого порошку;
- Нашарування розчинів та суспензій.

Виявлено, що станом на 2020 рік у Державному Реєстрі ЛЗ налічується 24 найменування з пелетами омепразолу, серед яких: з дозуванням 20мг – 18 найменувань, 10 мг – 1 найменування, 40мг – 3 найменування, та 85мг – 1 найменування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Джерела фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Авторські внески: збір, аналіз та інтерпретацію даних, зазначених у роботі - Е.А., написання роботи – Е.А., К.М.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ЛІТЕРАТУРА

Нековаль, І.В., Казанюк Т.В. Фармакологія. Київ: Медицина, 2018.

[Al-Hashimi N, Begg N, Alany RG, Hassanin H, Elshaer A. Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2018 Oct 4;10\(4\):176. PMID: 30287798; PMCID: PMC6321440.](#)

Mohylyuk, V., Styliari, I. D., Novykov, D., Pikett, R., & Dattani, R. (2019). Assessment of the effect of Cellets' particle size on the flow in a Wurster fluid-bed coater via powder rheology. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101320.

[Evers M, Mattusch A, Weis D, Garcia E, Antonyuk S, Thommes M. Elucidation of mass transfer mechanisms in pellet formation by spheronization. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021 Mar;160:92-99. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33516794.](#)

Mishra, R. V., Paldewar, S. G., & Nandgude, T. D. (2020). An outline of variables in pelletization by extrusion and spheronization. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 39-44.

dos Santos Fonseca, A. B., Berings, A. O. R., Ferraz, H. G., Stulzer, H. K., Sonaglio, D., & Pezzini, B. R. (2020). Liquisolid pellets: Mixture experimental design assessment of critical quality attributes influencing the manufacturing performance via extrusion-spheronization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101630.

[Makar RR, Latif R, Hosni EA, El Gazayerly ON. A New Crystal Engineering Technique for Dissolution Enhancement of Poorly Soluble Drugs Combining Quasi-emulsion and Crystallo-co Agglomeration Methods. *Iran J Pharm Res*. 2020 Spring;19\(2\):219-235. PMID: 33224227; PMCID: PMC7667531.](#)

[Jacobsen NMY, Caglayan I, Caglayan A, Bar-Shalom D, Müllertz A. Achieving delayed release of freeze-dried probiotic strains by extrusion, spheronization and fluid bed coating - evaluated using a three-step in vitro model. *Int J Pharm*. 2020 Dec 15;591:120022. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33122110.](#)

[Bestebreurtje P, Roeleveld N, Knibbe CAJ, van Sorge AA, Plötz FB, de Wildt SN. Development and Stability Study of an Omeprazole Suppository for Infants. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*. 2020 Oct;45\(5\):627-633. PMID: 32594306; PMCID: PMC7511457.](#)

[Горобець, Н. М., Матяш, Л. О., Пехенько, В. С., & Барна, О. М. \(2019\). Сучасні методи лікування захворювань, викликаних *Helicobacter pylori*. *Ліки України*, \(8 \(234\)\), 36-39.](#)

Pharma Pellets Market 2021 : Share, Growth, Statistics, Industry Size, Development, Trend, Key Manufacturers, Price, Supply Demand, End User Analysis and Outlook to 2026 with Prominent Regions and Countries Data

CHARACTERISTICS AND SUBSTANTIATION OF THE USE OF PELLETS AS A MODERN DOSAGE FORM ON THE MARKET OF UKRAINE

Yerkhova Anna¹, Katynska Maryna²

¹ Master student, Institute of Biomedical Technologies, "Open International University of Human Development" Ukraine "Kyiv, Ukraine.

² PhD, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor of pharmacy department, Institute of Biomedical Technologies "Open International University for Human Development "Ukraine" Kyiv, Ukraine.

Abstract: currently, omeprazole pellets are one of the most common pellet formulations on the pharmaceutical market of Ukraine (Gorobets, Matyash, Pekhenko & Barna, 2019). This medication is available in capsule form. Pellets are multi particular dosage forms that have several advantages over monoparticular dosage forms; therefore, pellets are promising oral delivery systems for active pharmaceutical ingredients (APIs). Pellets are used when the stability of the active substance changes with fluctuations in the pH of the environment, when irritation of the gastric mucosa is possible, to facilitate swallowing (especially important for patients with dysphagia, elderly patients, and children). When using polymers in the shell, it is possible to regulate the release in a certain part of the gastrointestinal tract, this allows you to get a point pharmacological effect. In addition, pellets can be of different sizes (from 0.1 to 2 mm), because of their shape, pellets exhibit abrasion resistance and are more fluid. Omeprazole is a synthetic substance. The active ingredient suppresses gastric acid secretion. In refers to the pharmaceutical group of proton pump inhibitors, it prescribes drugs in this group to treat active duodenal ulcers, gastric ulcers, gastro-oesophageal reflux disease (GERD), severe erosive esophagitis, pathological hypersecretory conditions, for example, Zollinger Ellison syndrome. Among the most commonly used methods for the production of pellets are: stage-by-stage spraying of solutions or suspensions (the second name is stage-by-stage layering); direct pelletization (the second name is extrusion-spheronization); spray drying and spray cooling of melts; agglomeration-spheronization. Unfortunately, at the moment, none of the Ukrainian manufacturers is manufactured enteric pellets on their own (they buy ready-made pellets), while there are medicines of both foreign and Ukrainian origin on the domestic market. The article contains an overview of pharmaceutical preparations as pellets, systematization of information on production methods, a review of omeprazole drugs as pellets, presented on the pharmaceutical market of Ukraine. The purpose of this study was to summarize the cases when the use of such a

ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕЛЛЕТ КАК СОВРЕМЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА РЫНКЕ УКРАИНЫ

Ерхова Анна¹, Катынская Марина²

¹ Студентка магистратуры, Института биомедицинских технологий, «Открытого международного университета развития человека» Украина «» Киев, Украина.

² Кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации, Института биомедицинских технологий, «Открытого международного университета развития человека» Украина «» Киев, Украина.

Аннотация: в настоящее время, одним из распространённых на фармацевтическом рынке Украины лекарственных средств в форме пеллет является кишечно пеллеты омепразола (Gorobets, Matyash, Pekhenko & Barna, 2019). Это лекарственное средство доступно в виде капсул. Пеллеты - это мультипартикулярные лекарственные формы, имеющие ряд преимуществ перед монопартикулярными лекарственными формами, поэтому пеллеты - это перспективные пероральные системы доставки активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Пеллеты используют когда стабильность действующего вещества при колебании показателей pH среды меняется, в случае когда возможно раздражение слизистой оболочки желудка, для облегчения глотания (особенно актуально для пациентов страдающих дисфагией, пациентов пожилого возраста и детей). При использовании полимеров в оболочке возможна регулировка высвобождения в определенном отделе ЖКТ, это позволяет получить точечный фармакологический эффект. Кроме этого, пеллеты могут быть разного размера (от 0,1 до 2 мм), благодаря своей форме пеллеты проявляют устойчивость к истиранию и более текучие. Омепразол - это вещество синтетического происхождения. Действующее вещество отвечает за подавление секреции желудочной кислоты. Относится к фармацевтической группы ингибиторов протонного насоса, препараты этой группы назначают для лечения активных язв двенадцатиперстной кишки, желудочных язв, гастро-эзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), тяжёлого эрозивного эзофагита, патологических гиперсекреторных состояний, например, синдром Золлинера Эллисона. Среди наиболее часто используемых методов производства пеллет выделяют: поэтапное распыления растворов или суспензий (второе название - поэтапное наслоения) прямая пелетизация (второе название - экструзия-сферонизация) распылительная сушка и распыление охлаждения расплавов; алгомерация-сферонизация. К сожалению, по состоянию на дан-

form as pellets is the most reasonable; make an overview of medicines in Ukraine containing pellets; summarize modern methods of pellet production.

Keywords: [drug implants](#), [omeprazole](#), [drug development](#), [drug design](#).

ный момент ни один из украинских производителей не занимается изготовлением кишечнорастворимых пеллет самостоятельно (закупают уже готовые пеллеты), при этом на внутреннем рынке присутствуют лекарственные средства как зарубежного, так и украинского производства. В статье присутствует обзор фармацевтических препаратов в форме пеллет, систематизация информации о методах производства, обзор лекарственных средств омепразола в форме пеллет, представленные на фармацевтическом рынке Украины. Целью этого исследования было: обобщить случаи, когда использование такой формы как пеллеты является наиболее обоснованным; сделать обзор лекарственных средств в Украине, содержащие пеллеты; обобщить современные методы производства пеллет.

Ключевые слова: пеллеты, омепразол, разработка лекарств, дизайн лекарств.

PEDIATRICS

ПЕДІАТРІЯ

UDC 616.248-036-053.2:[616.98-036.22:578.834]
[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.99-106](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.99-106)

Received: September 8, 2021

Accepted: November 16, 2021

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ВІРУС-ІНДУКОВАНОГО ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Гузун Дорін¹, Костів Уляна¹, Сажин Сергій², Сажина Алла³, Колеснік Дмитро⁴

¹ Лікар-інтерн, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

² Кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

³ Кандидат філологічних наук, доцент кафедри зарубіжної літератури та теорії літератури, Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

⁴ Студент п'ятого курсу спеціальності «222 Медицина», Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація: бронхіальна астма є важливою медико-соціальною проблемою, яка впливає безпосередньо на стан здоров'я пацієнтів, їх якість життя. Не виключається і економічний аспект проблеми: захворювання передбачає доволі значні фінансові витрати. У зв'язку з пандемією COVID-19 міжнародні та вітчизняні регламентуючі документи оновили менеджмент ведення пацієнтів із бронхіальною астмою. Зокрема, з'явилися рекомендації щодо проведення візитів у дистанційному режимі, які передбачають аналіз типових для нападного періоду скарг у хворих, водночас можливість оцінки клінічних даних при огляді є доволі обмеженою, що призводить до помилкових результатів діагностики та, відповідно, вибору некоректної стратегії лікування загострення бронхіальної астми. Відтак виявлення додаткових індикаторів є актуальним та необхідним для покращення ефективності діагностики та прогнозу тяжкості нападного періоду бронхіальної астми. Враховуючи актуальність проблеми, метою дослідження є оцінка клінічно-параклінічних показників у дітей із вірус-індукованим загостренням бронхіальної астми для удосконалення прогнозу тяжкості загострення захворювання та індивідуалізованого підходу щодо менеджменту пацієнтів. Обстежено 47 пацієнтів дитячого віку, які госпіталізовані з приводу загострення хвороби. Групоформувальною ознакою вважали тяжкість нападу бронхіальної астми. Статистичний аналіз виконували, використовуючи параметричні та непараметричні методи розрахунку, методів клінічної епідеміології та біостатистики. Результати дослідження дають підстави зробити прогноз щодо більш тяжкого нападу бронхіальної астми серед міських мешканців, які мають фенотип астми пізнього початку. Додатковим анамнестичним ризиком більш тяжкого загострення хвороби є маса тіла при народженні, яка перевищує 3500 г. Серед спірометричних показників, найбільшим прогностичним критерієм тяжкого загострення бронхіальної астми виявився загальний індекс бронходилатації, який становив 15% та вище, а також індекс бронходилатації на рівні дистальних бронхів із розподільчою точкою 30% і вище. За наявності вище перерахованих чинників ризику тяжкого нападу астми на тлі підтвердженого інфікування штамом коронавірусу SARS-CoV-2 пацієнт потребує госпіталізації, противірусного лікування, збільшення дози інгаляційних стероїдів та додатковий прийом β_2 -агоністів. При прогнозуванні легкого або помірного нападу бронхіальної астми, який спровокований коронавірусом SARS-CoV-2, доцільним є подальший нагляд лікарем-алергологом у дистанційному режимі, а лікувальна тактика загострення передбачає тимчасове збільшення обсягу інгаляційних глюкокортикостероїдів та додатковий прийом β_2 -адреноміметиків. У випадках стаціонарного лікування рекомендується уникати прийому небулізованих лікарських засобів, а застосовувати індивідуальні дозовані порошкові або аерозольні інгалятори.

Ключові слова: астма, дитина, загострення, COVID-19.

Вступ. Бронхіальна астма вважається одним із найважливіших хронічних захворювань у світі за поширеністю, ступенем тяжкості та тривалістю хвороби, оскільки вражає 334 мільйони осіб різних вікових груп. Прямі та непрямі витрати є доволі значними та коливаються в Європейському союзі від 509 євро при контрольованому до 2281 євро при неконтрольованому варіантах БА (Dong et al., 2016), що дозволяє стверджувати не тільки про медичну, але і соціальну проблему. Безліч зовнішніх та внутрішніх чинників ризику розвитку хвороби характеризує бронхіальну астму як мультифакторіальне хронічне захворювання, яке перебігає з періодичними епізодами загострень або атак.

Упродовж півторарічного періоду людство живе в умовах пандемії, викликаною новою коронавірусною інфекцією – COVID-19, результатами якої є близько 150 мільйонів інфікованих осіб та більше 3 мільйонів померлих від ускладнень, спричинених новим штамом коронавірусу SARS-CoV-2 (World Health Organization, 2021). Актуальність вирішення медичних та інших проблем, пов'язаних із пандемією SARS-CoV-2, знайшла своє відображення у великій кількості рукописів, присвячених епідеміології, патогенезу та лікуванню коронавірусної хвороби (Martinez, 2021). Хоча на початку пандемії вважали, що пацієнти з хронічними хворобами дихальних шляхів мають вищі ризики більш тяжкого перебігу COVID-19 порівняно з особами без супутніх захворювань (Sunjaya, Allida, Di Tanna & Jenkins, 2021), поточні статистичні дані свідчать, що астма не входить до переліку супутніх хвороб, пов'язаних з підвищеним ризиком смертності від COVID-19 серед дорослих (Abrams & Szeffler, 2020). Натомість, дані Центру контролю та профілактики захворювань Сполучених Штатів Америки свідчать, що серед пацієнтів, госпіталізованих з приводу COVID-19, астма входить до найпоширеніших супутніх захворювань, та трапляється з частотою 13% у дитячій популяції та 11,8% серед дорослого населення (Center for Disease Control and Prevention, 2021).

Оновлені рекомендації Глобальної ініціативи по астмі та Всесвітньої організації охорони здоров'я пропонують утриматися від застосування системних глюкокортикостероїдів або використання стаціонарних небулайзерів під час вірус-індукованого загострення хвороби на тлі пандемії COVID-19 (Amirav & Newhouse, 2020; Global Initiative for Asthma, 2021), а менеджмент захворювання здійснювати здебільшого у формі віртуальних візитів до лікаря (Shaker et al., 2020). Все це посилює вектор індивідуалізованого підходу до базисного та симптоматичного лікування бронхіальної астми, проте збільшує частоту медичних помилок.

Мета роботи. Оцінити клінічно-анамнестичні та спірометричні показники у дітей із вірус-індукова-

ним загостренням бронхіальної астми для прогнозування тяжкості нападу захворювання та персоніфікації тактики ведення пацієнтів дитячого віку.

Матеріал і методи дослідження. На базі обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча лікарня» обстежено 47 школярів стаціонару, які були госпіталізовані з приводу загострення бронхіальної астми.

Дослідження проводилося з урахуванням основних вітчизняних та світових документів, які регламентують та забезпечують дотримання етичних принципів.

Критеріями залучення до дослідження слугували: вік пацієнтів від 6 до 18 років, діагностована бронхіальна астма, період загострення захворювання, анамнестичні дані щодо посилення симптомів хвороби на тлі гострих респіраторних інфекцій, наявність катаральних явищ верхніх дихальних шляхів.

Критерії вилучення охоплювали: вік дітей менше 6 років, діти соціально незахищених категорій (діти-сироти, позбавлені батьківського піклування тощо), супутні патологічні стани, які перебігають із проявами бронхообструкції, наявність інтоксикаційного синдрому під час госпіталізації та впродовж усього перебування в лікувальному закладі, лейкоцитоз та нейтрофілоз у загальному аналізі крові.

Розподіл на групи спостереження відбувався за ступенем тяжкості бронхообструкції, яку визначали за характерними клінічними ознаками та оцінювали за бальною шкалою (Безруков, Нечитайло, Черевко & Мозолевский, 1989). Розподільчою точкою вважали показник у 15 балів: при сумі балів, які не перевищували 15 одиниць, діагностували легке або помірне загострення, натомість, 15 балів і вище свідчило про тяжкий напад хвороби. Пацієнти з легким та середнім перебігом загострення хвороби увійшли до першої (I) групи, натомість діти з тяжкою формою нападу бронхіальної астми сформували другу (II) клінічну групу. Відсутність вірогідних змін за віком, статтю, тривалістю хвороби свідчила про коректно сформовані групи порівняння (табл. 1).

	Кількість пацієнтів	Чоловіча стать, %	Вік, роки	Тривалість хвороби, роки
I група	22	68,18±7,02	11,54±0,65	6,54±0,70
II група	25	57,14±7,64	12,40±0,50	6,12±0,58
P-критерій Ст'юдента		Pф < 0,05	P < 0,05	

Таблиця 1 – Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

У пацієнтів оцінювалися загальні клінічні, анамнестичні показники та результати функції зовнішнього дихання. Спірографічне дослідження скла-

далося з визначення вихідних показників, їх зміни після дозованого фізичного навантаження та медикаментозного тесту з швидкодіючим β_2 -агоністом із обчисленням форсованого обсягу видиху за першу секунду на рівні дистальних, середніх та проксимальних бронхів. Розраховували індекс бронхоспазму, бронходилатації та показник лабільності бронхів (Сидельников, Безруков, Мигаль, 1985).

Для статистичного обрахунку застосовували параметричні та непараметричні методи, діагностичну (прогностичну) цінність розраховували методами клінічної епідеміології та біостатистики (Fletcher, Fletcher & Wagner), а саме: визначали атрибутивний, відносний ризик, співвідношення шансів та їх довірчих інтервалів у межах 95%.

Результати. Встановлено, що легкий або помірний напад частіше відмічався у дітей, які проживали в сільській місцевості порівняно з пацієнтами II клінічної групи (90,9±6,4% проти 52,0±13,9%, $P_f < 0,05$). Атрибутивний ризик більш вираженого нападного періоду бронхіальної астми серед мешканців міста сягав 38,9%, відносний ризик – 1,7 (95% довірчий інтервал 0,5-6,5) при співвідношенні шансів – 9,2 (95% довірчий інтервал 1,8-48,2).

Фенотип раннього початку захворювання (початок характерних симптомів у дітей, молодше трьох років) виявився незалежним чинником легшого нападу хвороби і зустрічався з частотою 54,5±13,6% проти 20,0±11,5%, $P_f < 0,05$ відповідно серед пацієнтів груп спостереження. Водночас, фенотип бронхіальної астми пізнього початку (перші ознаки траплялися після трирічного віку) вірогідно частіше траплявся у школярів із тяжкими проявами загострення хвороби (60,0±11,5%) порівняно із пацієнтами I клінічної групи (18,2±12,8%, $P_f < 0,05$). Атрибутивний ризик більш виразного вірус-індукованого загострення

бронхіальної астми у школярів із пізнім початком захворювання становив 41,5%, відносний ризик – 2,0 (95% довірчий інтервал 0,8-5,1) при співвідношенні шансів – 6,8 (95% довірчий інтервал 1,8-25,9).

Вірогідна різниця серед пацієнтів клінічних груп відмічалася у показнику маси тіла при народженні – 3418±87 г проти 3727±80 г у дітей I та II груп відповідно, $P < 0,05$). Показник маси тіла при народженні 3500 г і більше характеризувався несприятливим чинником у прогнозування більш виразних симптомів під час вірус-індукованого загострення бронхіальної астми із атрибутивним ризиком – 41,3%, відносним ризиком – 2,1 (95% довірчий інтервал 1,0-4,8) та співвідношенням шансів – 6,0 (95% довірчий інтервал 1,7-21,9).

Показники функціонального дослідження зовнішнього дихання у пацієнтів груп порівняння, отримані за даними бронхопровокаційної проби з фізичним навантаженням та інгаляцією β_2 -агоніста наведені в таблиці 2.

Таким чином, середньогрупові значення індексу бронхоспазму не відрізнялися серед пацієнтів із альтернативною тяжкістю загострення, що, мабуть, свідчило про відсутність у когорті дітей із фенотипом астми фізичного навантаження. Натомість індекс бронходилатації та показник лабільності бронхів були вірогідно нижчими серед пацієнтів з легкими та помірним загострення хвороби порівняно з школярами II клінічної групи.

Показано, що атрибутивний ризик більш тяжкого вірус-індукованого загострення бронхіальної астми при загальному індексу бронходилатації з розподільчою точкою > 15% сягав 38,9%, відносний ризик – 5,3 (95% довірчий інтервал 3,3-8,5%) при співвідношенні шансів – 9,2 (95% довірчий інтервал 1,8-48,1%). Дещо вищою прогностичною цінністю володів наве-

Таблиця 2. Індеси бронхоспазму, бронходилатації та показник лабільності дихальних шляхів ($M \pm m$)

Показник	I клінічна група	II клінічна група
Загальний індекс бронхоспазму	8,3±2,6	10,1±2,1
- на рівні дистальних бронхів	8,4±3,3	8,2±2,8
- на рівні середніх бронхів	10,4±2,5	11,8±4,9
- на рівні проксимальних бронхів	10,2±2,8	8,4±4,1
Загальний індекс бронходилатації	7,9±1,9 *	17,8±3,2 *
- на рівні дистальних бронхів	15,7±5,6 *	53,1±9,7 *
- на рівні середніх бронхів	19,0±3,9	32,1±6,3
- на рівні проксимальних бронхів	8,0±4,1	24,6±7,6
Загальний показник лабільності бронхів	23,8±2,9 *	38,5±5,4 *
- на рівні дистальних бронхів	32,5±4,6 *	71,2±10,0 *
- на рівні середніх бронхів	40,3±4,0	54,6±9,2
- на рівні проксимальних бронхів	27,9±3,0	41,0±9,4

Примітка. * – $P < 0,01$ між групами порівняння

дений показник на рівні дистальних бронхів (атрибутивний ризик – 49,8%, відносний ризик – 3,7 із 95% довірчим інтервалом в межах 2,0-6,9% та співвідношення шансів – 9,5 із 95% довірчим інтервалом в межах 2,4-37,7) із розподільчою точкою 30% і вище щодо верифікації тяжкого порівняно з помірним загостренням хвороби.

Подібна тенденція ризику більше тяжкого загострення бронхіальної астми, спровокованого респіраторною інфекцією, спостерігалася для значень показника лабільності бронхів вище 25% (атрибутивний ризик – 28,7%, відносний ризик – 2,0 із 95% довірчим інтервалом в межах 1,2-3,5% та співвідношення шансів – 3,4 із 95% довірчим інтервалом в межах 1,0-11,6) та на рівні дистальних бронхів при показнику лабільності бронхів > 50% (атрибутивний ризик – 45,8%, відносний ризик – 3,5 із 95% довірчим інтервалом в межах 2,0-6,3% та співвідношення шансів – 8,0 із 95% довірчим інтервалом від 2,1 до 31,1).

Обговорення. Зовнішніми тригерними чинниками загострень БА вважають вірусні інфекції респіраторного тракту, алергени, стресові ситуації, поллютанти тощо (Global Initiative for Asthma, 2021). За даними літератури, гострі респіраторні вірусні інфекції потенційно можуть спричинити загострення БА у 92,2% випадків у пацієнтів дитячого віку. Найчастіше серед вірусних агентів тригерами посилення симптомів захворювання вважають риновіруси, РС-віруси, аденовіруси, віруси грипу та парагрипу, метапневмовіруси та коронавіруси (L.D. Costa, P.S. Costa & Camargos, 2014). Проте дані щодо частоти захворюваності, впливу на позапланове відвідування лікарів, а також госпіталізацію з приводу загострень хвороби в пандемічний та допандемічний періоди свідчать про вірогідне зменшення даних показників у 2020 та 2021 роках (Sheehan et al., 2021). Це пояснюється дотриманням соціальної дистанції, масковим режимом, використанням антисептиків, ретельної гігієною приміщень тощо (Papadopoulos et al., 2021) та є більше неспецифічними заходами профілактики проти поширення будь-яких респіраторних інфекцій. Водночас, нова коронавірусна хвороба призвела до оновлення міжнародних та національних рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, з урахуванням пандемічної ситуації (Global Initiative for Asthma, 2021; National Asthma Council Australia, 2020; Міністерство охорони здоров'я України, 2021). Вектор цих документів спрямований на профілактику інфікування та втримання достатнього рівня контролю над симптомами хронічного захворювання та носить узагальнений характер, без урахування індивідуальних або фенотипових особливостей пацієнтів, особливо під час загострення бронхіальної астми. У нашому дослідженні фенотип астми раннього початку є протективним чинником щодо тяжкості вірус-ін-

дукованого загострення. Водночас, дані літератури свідчать, що астма пізнього початку частіше залишається недіагностованою, відповідно, і неконтрольованою, та призводить до більш частих та тяжких нападів хвороби (Oluwole, Rennie, Goodridge, Blackburn, Litzenger, Penz & Lawson, 2020).

Ймовірно, пацієнти, що проживали в містах, мали додаткові тригерні чинники (поллютанти, стресові ситуації тощо) (Paciência & Rufo, 2020). Не виключено, що батьки міських мешканців, маючи більше можливостей для отримання інформації, вважали, що побічні ефекти від профілактичної терапії (здебільшого у формі інгаляційних глюкокортикостероїдів) перевищували ризик загострення, та змінювали дозування, режим або лікарським засіб для базисного лікування бронхіальної астми (Banta, Ramadan, Alhusseini, Aloraini & Modeste, 2021).

Підтвердженням є факт більш тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей та підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням (Mangova, Lipek, Vom Hove, Körner, Kiess, Treudler & Prenzel, 2020)). Проте вплив маси тіла при народженні на розвиток астми у дітей та дорослих достеменно не вивчений. На відміну від результатів нашого дослідження, в якому надмірна маса тіла при народженні визначалася як чинник ризику більш тяжкого загострення хвороби, науковці вважають низьку масу тіла при народженні додатковим чинником виникнення та персистування симптомів бронхіальної астми (Mu, Ye, Bai, Liu, Tong, Wang & Sheng, 2014), хоча є дослідження, які заперечують цей факт (Carter, Woolcott, Liu & Kuhle, 2019; Zeng, Yu & Zhou, 2019).

Вірогідно вищий індекс бронходилатації та показник лабільності бронхів серед пацієнтів II клінічної групи формувалися, здебільшого на рівні дистальних бронхів та свідчили про їх гіперчутливість до швидкодіючого β_2 -адреноміметика, що притаманне для більш тяжкого загострення або неконтрольованого перебігу бронхіальної астми (Knihtilä, Kotaniemi-Syrjänen, Pelkonen, Mäkelä & Malmberg, 2018).

Отже, окремі анамнестичні (місце проживання, фенотип початку захворювання, маса тіла при народженні) та спірографічні (індекс бронходилатації та показник лабільності бронхів) доцільно застосовувати для індивідуалізованого підходу щодо введення пацієнтів із вірус-індукованим нападом бронхіальної астми, що дозволяє спрогнозувати більш тяжке загострення та розпочати більш активну швидкодопоміжну терапію. У випадку наявності вище перерахованих чинників ризику тяжкого нападу астми на тлі підтвердженого інфікування штамом коронавірусу SARS-CoV-2 пацієнт потребує госпіталізації, противірусного лікування (зокрема, ремдесивіру), збільшення дози інгаляційних стероїдів та додатковий прийом β_2 -агоністів. Враховуючи дані, що системні

глюкокортикостероїди призводять до більш тяжкого перебігу вірусного захворювання та збільшують тривалість хвороби, бажано уникати прийом цієї групи препаратів (Adir, Humbert and Saliba, 2021). При прогнозуванні легкого або помірного нападу бронхіальної астми, який спровокований коронавірусом SARS-CoV-2, доцільним є подальший нагляд лікарем-алергологом у дистанційному режимі, а лікувальна тактика загострення передбачає тимчасове збільшення обсягу інгаляційних глюкокортикостероїдів та додатковий прийом β_2 -адреноміметиків. У випадках стаціонарного лікування рекомендується уникати прийому ліків через небулайзер, а застосовувати індивідуальні дозовані порошкові або аерозольні інгалятори. Це допомагає зменшити виразність симптомів дихальної недостатності на тлі інфікування пандемічним штамом коронавірусної інфекції (Paradopoulos et al., 2020).

Менеджмент вірус-індукованого загострення бронхіальної астми під час пандемії COVID-19, яке спровоковане іншими вірусними агентами, доцільно проводити у дистанційному режимі з урахуванням рекомендацій Глобальної ініціативи по астмі та національного уніфікованого протоколу (Global Initiative for Asthma, 2021; Міністерство охорони здоров'я України, 2021).

Висновок. Тяжкість вірус-індукованого загострення бронхіальної астми у дітей шкільного віку можна спрогнозувати за допомогою анамнестичних даних. Більш тяжке загострення хвороби на тлі гострої респіраторної інфекції асоціюється з проживанням пацієнта в місті, фенотипом астми пізнього

початку та масою тіла при народженні більше 3500 г. Підвищити прогностичну цінність тяжкого загострення бронхіальної астми можна за допомогою оцінки динамічних показників функції зовнішнього дихання. Загальний індекс бронходилатації вище 15% та показник лабільності бронхів на рівні дистальних дихальних шляхів вище 50% дозволяють спрогнозувати тяжке загострення астми зі співвідношенням шансів – 9,2 і 8,0 та відносним ризиком – 5,3 та 3,5 відповідно. Оцінка даних показників при вірус-індукованому загостренні бронхіальної астми дозволяє здійснити індивідуалізований підхід до лікування нападу та тривалості тяжких загострень у дітей, які спричинені гострими респіраторними інфекціями.

Перспективи подальших досліджень полягають у оцінці імунологічних показників крові у пацієнтів із вірус-індукованими загостреннями бронхіальної астми для пошуку додаткових чинників щодо діагностики та прогнозування тяжкості нападів хвороби на тлі гострої інфекції дихальних шляхів.

Конфлікт інтересів – відсутній.

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Авторські внески: концепція, С.С.; формальний аналіз, Г.Д., К.У., К.Д.; дослідження, Г.Д., К.У. і С.С.; методологія, С.С.; адміністрація проекту, С.С.; ресурси, С.С.; нагляд, С.С.; візуалізація, С.С., С.А.; огляд та редагування, С.А.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ЛІТЕРАТУРА

[ABRAMS, E. M., & Szeffler, S. J. \(2020\). Managing Asthma during Coronavirus Disease-2019: An Example for Other Chronic Conditions in Children and Adolescents. *The Journal of pediatrics*, 222, 221–226.](#)

[Adir, Y., Humbert, M., & Saliba, W. \(2021\). COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 148\(2\), 361–367.e13.](#)

[Amirav, I., & Newhouse, M. T. \(2020\). Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 192\(13\), E346.](#)

[Banta, J. E., Ramadan, M., Alhuseini, N., Aloraini, K., & Modeste, N. \(2021\). Socio-demographics and asthma prevalence, management, and outcomes among children 1-11 years of age in California. *Global health research and policy*, 6\(1\), 17.](#)

[Carter, J. H., Woolcott, C. G., Liu, L., & Kuhle, S. \(2019\). Birth weight for gestational age and the risk of asthma in childhood and adolescence: a retrospective cohort study. *Archives of disease in childhood*, 104\(2\), 179–183.](#)

[Center for Disease Control and Prevention. \(2021\). Laboratory-Confirmed COVID-19-Associated Hospitalizations. Retrieved from *Costa, L. D., Costa, P. S., & Camargos, P. A. \(2014\). Exacerbation of asthma and airway infection: is the virus the villain?. *Jornal de pediatria*, 90\(6\), 542–555.*](#)

[Dong, Z., Xiong, L., Zhang, W., Gibson, P. G., Wang, T., Lu, Y., Wang, G., Li, H., & Wang, F. \(2016\). Holding the Inflammatory System in Check: TLRs and Their Targeted Therapy in Asthma. *Mediators of inflammation*, 2016, 2180417.](#)

Fletcher, R., Fletcher, S., & Wagner, E. Clinical Epidemiology. (1998). The basics of evidence-based medicine. Media Sphere.

[Global Initiative for Asthma \(2021\). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Retrieved from](#)

[Knihtilä, H., Kotaniemi-Syrjänen, A., Pelkonen, A. S., Mäkelä, M. J., & Malmberg, L. P. \(2018\). Small airway function in children with mild to moderate asthmatic symptoms. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 121\(4\), 451–457.](#)

[Mangova, M., Lipek, T., Vom Hove, M., Körner, A., Kiess, W., Treudler, R., & Prenzel, F. \(2020\). Obesity-associated asthma in childhood. *Allergologie select*, 4, 76–85.](#)

[Martinez F. D. \(2021\). Asthma in the Time of COVID-19. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203\(7\), 785–786.](#)

[Mu, M., Ye, S., Bai, M. J., Liu, G. L., Tong, Y., Wang, S. F., & Sheng, J. \(2014\). Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart, lung & circulation*, 23\(6\), 511–519.](#)

[National Asthma Council Australia \(2020\). Australian Asthma Handbook - Managing Asthma during the COVID-19 \(SARS-CoV-2\) Pandemic 2020.](#)

[Oluwole, O., Rennie, D. C., Goodridge, D., Blackburn, D., Litzenberger, T., Penz, E., & Lawson, J. A. \(2020\). The course of asthma: A population-based 10-year study examining asthma remission in children diagnosed with asthma in preschool. *Pediatric pulmonology*, 55\(8\), 1924–1935.](#)

[Paciência, I., & Cavaleiro Rufo, J. \(2020\). Urban-level environmental factors related to pediatric asthma. *Porto biomedical journal*, 5\(1\), e57.](#)

[Papadopoulos, N. G., Custovic, A., Deschildre, A., Mathioudakis, A. G., Phipatanakul, W., Wong, G., ... & Zawadzka-Krajewska, A. \(2020\). Impact of COVID-19 on pediatric asthma: practice adjustments and disease burden. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8\(8\), 2592-2599.](#)

[Papadopoulos, N. G., Custovic, A., Deschildre, A., & Goh, A. Pediatric Asthma in Real Life Collaborators \(2020\). Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 8\(8\), 2592–2599.e3.](#)

[Shaker, M. S., Oppenheimer, J., Grayson, M., & Greenhawt, M. \(2020\). COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 8\(5\), 1477–1488.e5.](#)

[Sheehan, W. J., Patel, S. J., Margolis, R., Fox, E. R., Shelef, D. Q., Kachroo, N., Pillai, D., & Teach, S. J. \(2021\). Pediatric asthma exacerbations during the COVID-19 pandemic: Absence of the typical fall seasonal spike in Washington, DC. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9\(5\), 2073–2076.](#)

[Sunjaya, A. P., Allida, S. M., Di Tanna, G. L., & Jenkins, C. \(2021\). Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 1–14. Advance online publication.](#)

[World Health Organization. \(2021\). WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard. Retrieved from](#)

[Zeng, P., Yu, X., & Zhou, X. \(2019\). Birth weight is not causally associated with adult asthma: results from instrumental variable analyses. *Scientific reports*, 9\(1\), 7647.](#)

Безруков, Л. А., Нечитайло, Ю. Н., Черевко, С. А., & Мозолевский, А. Ф. (1989). Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста. Черновцы.

Міністерство охорони здоров'я України. (2021). Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

Сидельников, В.М., Безруков, Л.А., Мигаль, В.Г. (1985). Практическая аллергология детского возраста (В.М. Сидельников, Ред.). Здоров'я.

SOME ASPECTS OF PREDICTING THE SEVERITY OF VIRUS-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION IN CHILDREN DUE TO COVID-19 PANDEMIC

Huzun Dorin¹, Kostiv Uliana¹, Sazhyn Serhii², Sazhyna Alla³, Koliesnik Dmytro⁴

¹ Intern, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Candidate of Philological Sciences, Associate Professor of Department of Foreign Literature and Theory of Literature of Yuriy Fedkovich Chernivtsy National University

⁴ Vth year student of specialty "222 Medicine", Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract: bronchial asthma is an important medical and social issue directly affects the health of patients, their quality of life, and the direct and indirect economic costs associated with the disease are quite significant. Due to the pandemic caused by a new strain of coronavirus SARS-CoV-2, international and domestic regulations documents have updated the management of patients with asthma. In particular, there have been recommendations for remote visits to assess the patients' complaints however physical analysis and objective examination are not available during such consultations. It can lead to errors in diagnostic of asthma exacerbation severity and treatment tactic for prescription the reliever therapy. So it is actuality to find out additional indicators to improve the diagnostic and prediction of the severity of the disease exacerbations. Given the urgency of the problem, the aim of the study is to evaluate the clinical and para-clinical parameters in children with virus-induced bronchial asthma exacerbation to predict the severity of the asthma attack and personify the management of patients. Have been examined 47 patients who were hospitalized for disease exacerbation. The severity of a asthma attack was considered a group-forming feature. Statistical analysis was performed using parametric and nonparametric calculation methods, methods of clinical epidemiology and biostatistics. The results of the study give grounds to predict a more severe asthma attack among urban residents who have a phenotype of late-onset asthma. An additional, anamnestic risk of more severe exacerbation of the disease is body weight at birth, which exceeds 3500 g. Among spirometric indicators the highest prognostic criterion for severe bronchial asthma exacerbation was the general index of bronchodilation, which was 15% and above, as well as the index of bronchodilation at the

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОГО ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Гузун Дорин¹, Костив Ульяна¹, Сажин Сергей², Сажина Алла³, Колесник Дмитрий⁴

¹ Врач-интерн, Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

² Кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

³ Кандидат филологических наук, доцент кафедры зарубежной литературы и теории литературы, Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, Черновцы, Украина

⁴ Студент пятого курса по специальности «222 Медицина», Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Аннотация: бронхиальная астма является важной медико-социальной проблемой, которая влияет непосредственно на состояние здоровья пациентов, их качество жизни, а прямые и косвенные экономические затраты, связанные с болезнью, довольно значительны. В связи с пандемией, вызванной новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, международные и отечественные регламентирующие документы обновили менеджмент ведения пациентов с бронхиальной астмой. В частности, появились рекомендации по проведению визитов в дистанционном режиме, которые предусматривают оценку характерных для обострения жалоб у пациентов, однако анализ физикальных данных и объективное обследование не доступны во время подобных консультаций. Это может приводить к ошибкам в диагностике тяжести обострения и выборе облегчающего лечения приступного периода заболевания, поэтому актуальным является поиск дополнительных показателей для повышения эффективности диагностики и прогнозирования степени тяжести обострения бронхиальной астмы. Учитывая актуальность проблемы, цель исследования состояла в оценке клинически-параклинических показателей у детей с вирус-индуцированным обострением бронхиальной астмы для прогнозирования тяжести приступа заболевания и персонализации тактики ведения пациентов детского возраста. Обследовано 47 пациентов детского возраста, госпитализированных по поводу обострения болезни. Группоформирующим признаком считали тяжесть приступа бронхиальной астмы. Статистический анализ выполняли с использованием параме-

level of the distal airways with a cut-off point of 30% and above. In the presence of the above risk factors for severe asthma attack on the background of confirmed infection with the coronavirus strain SARS-CoV-2 the patient needs hospitalization, antiviral treatment, increasing the dose of inhaled steroids and additional β_2 -agonists. When predicting a mild or moderate asthma attack provoked by the coronavirus SARS-CoV-2, it is advisable to continue remote monitoring by an allergist and the management of exacerbation includes a temporary increase daily dose of inhaled glucocorticosteroids and additional using of β_2 -agonists. It is recommended to avoid taking nebulizers and use individual metered powder or aerosol inhalers in cases of inpatient treatment.

Key words: [asthma](#), [child](#), [symptom flare up](#), [COVID-19](#).

трических и непараметрических методов вычисления, клинической эпидемиологии и биостатистики. Результаты исследования дают основания сделать прогноз относительно более тяжелого приступа бронхиальной астмы среди городских жителей, имеющих фенотип астмы позднего начала. Дополнительным анамнестическим риском более тяжелого обострения болезни является масса тела при рождении, которая превышает 3500 г. Среди спирометрических показателей, наибольшим прогностическим критерием тяжелого обострения бронхиальной астмы оказался общий индекс бронходилатации, который составлял 15% и выше, а также индекс бронходилатации на уровне дистальных дыхательных путей с распределительной точкой 30% и выше. При наличии выше перечисленных факторов риска тяжелого приступа астмы на фоне подтвержденного инфицирования штаммом коронавируса SARS-CoV-2 пациент нуждается в госпитализации, противовирусном лечении, увеличении дозы ингаляционных стероидов и дополнительном приеме β_2 -агонистов. При прогнозировании легкого или умеренного приступа бронхиальной астмы, который спровоцирован коронавирусом SARS-CoV-2, целесообразно дальнейшее наблюдение врачом-аллергологом в дистанционном режиме, а лечебная тактика обострения предполагает временное увеличение объема ингаляционных глюкокортикостероидов и дополнительный прием β_2 -агонистов. В случаях стационарного лечения рекомендуется избегать приема небулизированных лекарственных средств, а применять индивидуальные дозированные порошковые или аэрозольные ингаляторы.

Ключевые слова: астма, ребенок, обострение, COVID-19.

UDC 616.94-053.31-06:616.12-008]-036.1-071-073.43

[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.107-115](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.107-115)

Received: August 5, 2021

Accepted: September 22, 2021

CLINICAL-ANAMNESTIC AND ECHOCARDIOGRAPHIC MARKERS OF NEONATAL SEPSIS AT DIFFERENT GESTATION AGE OF NEWBORN

Kretsu Natalia, Koloskova Olena, Bilous Tetiana

Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract: neonatal sepsis remains one of the leading causes of morbidity and mortality in the neonatal age. The involvement of the myocardium in sepsis remains insufficiently studied, in particular in neonatology, where issues of myocardial dysfunction in neonatal generalized infection seem even more controversial, especially in neonatal sepsis at different gestational terms. **Objective.** To study specific clinical and anamnestic and echocardiographic parameters in infants depending on gestational age for optimization of the prognosis in neonatal sepsis. **Material and research methods.** To achieve this goal, we observed 57 newborns with a verified diagnosis of "Neonatal sepsis". Group I (23 patients – 40.3%) included newborns with a gestational age of 37-42 weeks, Group II – 34 premature infants (59.7%) with a gestation of up to 36 weeks. The latter group, depending on the gestational age, was divided into IIA subgroup, which was formed by 21 prematurely born patients with NS with a gestational age of 32-36 weeks, and the IIB subgroup – 13 newborns born before 32 weeks of gestation. **Research results.** The analysis showed that the severity of the impairment in the general condition of the examined newborns general condition was assessed as severe in 47.8% of newborns of group I, in 88.2% of cases in group II (PI: II <0.05), in 85.7% of representatives of subgroup IIA (PI: IIA <0.05) and in 92.3% of children of subgroup IIB (PI: IIB <0.001). It is shown that every third child (30.4%) of group I, 67.6% of newborns of group II (PI: II <0.05), half (52.4%) of the representatives of subgroup IIA (PI: IIA <0.01) and all seriously ill patients (92.3%) of subgroup IIB (PI: IIB, IIA: IIB <0.05) required cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. Thus, in relation to full-term patients, the risk of this significant postnatal factor of emergency is likely to increase: for group II: OR - 4.77 (95% CI 2.63-8.68), RR - 2.17 (95% CI 1.57-3.0), AR = 0.37; and for premature babies with a gestational age of less than 32 weeks (IIB subgroup), respectively: OR – 27.44 (95% CI 11.73-64.19), RR – 7.55 (95% CI 5.58-10.21), AR – 0.65. The correlation analysis showed that in premature infants suffering from NS, the increase in the functional capacity of the left ventricular myocardium was associated with the female sex (for EF $r = 0.94$, $P = 0.0001$, for FS - $r = 0.94$, $P = 0.0001$) and the number of days of inotropic support (for EF $r = 0.68$, $P = 0.043$, for FS - $r = 0.71$, $P = 0.03$). **Conclusions.** The analysis of echocardiographic parameters in the group of premature infants revealed a direct correlation between the ejection fraction and cardiovascular resuscitation immediately after birth ($r = 0.64$) and the duration of inotropic drugs ($r = 0.68$).

Key words: [newborn](#); [neonatal sepsis](#); [cardiovascular system](#).

Introduction. Sepsis of newborns remains one of the main causes of morbidity and mortality in the neonatal age, in particular, sepsis remains the leading cause of the loss of seriously ill patients in pediatric intensive care units.

Epidemiological studies of the incidence and mortality of patients with neonatal sepsis (NS) in the world fluctuate significantly (Jawad I., et al., 2012) and differ in different countries with different income levels, but researchers remain united on the worst prognosis of this life-threatening pathology in cohorts of premature infants, which are characterized by physiological and, in particular, immunological immaturity, require a long stay in hospital and invasive procedures for care and treatment (Shane AL., et al., 2017).

Currently, sepsis is understood as a systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS) induced by infection, with multiple organ dysfunction or tissue hypoperfusion being decisive for so-called severe sepsis (Goldstein B., et al., 2005). Clinical manifestations of multiple organ mismatch in newborns receiving treatment for NS are usually quite nonspecific symptoms or focal signs of infection, including: temperature instability, hypotension, hypoperfusion of tissues with pale or gray tinge, spotty skin rash, tachycardia or bradycardia, apnea, respiratory distress, grunts, cyanosis, irritability, lethargy, cramps, bloating, impaired food tolerance, jaundice, petechiae or purpura on the skin, bleeding. The onset of NS can be manifested by rather meager signs, namely apnea or tachypnea with retraction, or tachycardia, and later in

patients with NS, respiratory failure, heart failure, pulmonary hypertension, shock, renal failure, impaired liver function, cerebral edema or thrombosis, hemorrhages in adrenal glands or their insufficiency, hematopoietic dysfunction (neutropenia, thrombocytopenia, anemia) and disseminated intravascular coagulation (DIC syndrome) are noted.

Sepsis-mediated myocardial dysfunction, described as early as 1984 by Parker et al., is one of the most common components of multiple organ mismatch in severe sepsis and septic shock (Li J., et al., 2019). Previous studies have shown that the incidence of left ventricular systolic dysfunction (LVSD) in severe pediatric sepsis ranged from 20% to 60% (Williams FZ., et al., 2019). In this case, the left ventricular ejection fraction (LVEF) is the diagnostic echocardiographic criterion of LVSD, which, at values <50%, may be associated with adverse consequences of severe sepsis (Sevilla Berrios RA., et al, 2014). The frequency of myocardial dysfunction in septic shock in pediatrics ranges from 50 to 80% (Jain A., et al., 2018) with maximum manifestations on days 1-3 of the disease with normalization starting from 7-10 days of the disease.

At the same time, in both the adult and pediatric populations of patients with sepsis, evidence has been obtained that a decrease in LVEF below 50% does not correlate with the prognosis of severe sepsis or septic shock (Sevilla Berrios RA., et al., 2014; Raj S., et al., 2014). The explanation for this may be the greater sensitivity of the myocardial receptors in children before drug exposure, the expressive ability to recover, the absence of comorbidity, and the like.

The involvement of the myocardium in sepsis, the so-called "septic cardiomyopathy" (Hawiger J., 2018), is well documented, but insufficiently studied, primarily in pediatric practice and, in particular, in neonatology, where the issue of myocardial dysfunction in neonatal generalized infection looks even more controversial, especially in emergency situations for different gestational periods of patients.

Objective. To study specific clinical and anamnestic and echocardiographic parameters in infants depending on gestational term in order to optimize the prognosis of possible development of the neonatal sepsis.

Material and research methods. To achieve this goal under our supervision on the basis of the Department of Neonatal Intensive Care, the Department of Neonatal Pathology and the Department of Nursing Premature Babies of «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital» in Chernivtsi there were 57 newborns with a verified diagnosis of «Neonatal sepsis» according to current guidelines and protocols (NICE, 2016; NICE, 2021) The diagnosis of NS was established by a commission on the basis of a comprehensive clinical and paraclinical examination, in particular, early sepsis

affected 26.1% of newborns in group I and 29.4% of children in group II, which accounted for 28.6% of cases in IIA subgroup and 30.8% of observations in subgroup IIB, respectively, in the remaining patients there was late neonatal sepsis.

Depending on the term gestations children were assigned to clinical comparison groups. Thus, group I (23 patients – 40.3%) included newborns with a gestation period of 37-42 weeks, group II – 34 premature patients (59.7%) with a gestational period of up to 36 weeks inclusive. The last group, depending on the gestational age, was divided into IIA subgroup, which was formed by 21 prematurely born NS patients with a gestational age of 32-36 weeks, and in the IIB subgroup – 13 newborns born before 32 weeks of gestation.

The criteria for entering the study were the age of 0-28 days of extrauterine life, the presence of the child manifestations of infectious-inflammatory process and subsequently verified the diagnosis of «neonatal sepsis». Criteria for non-admission were: other pathological conditions of the neonatal period, which are accompanied by multiple organ dysfunction, as well as congenital heart defects and cardiomyopathy of other (non-infectious) origin.

The average age of full-term newborns at the time of transfer from obstetric institutions to the regional clinical hospital was 5.61 ± 1.26 days, and 5.39 ± 0.51 days - in premature infants (in particular, the average age of newborns with a gestational age of 32-36 weeks – 4.11 ± 0.52 days and 7.46 ± 0.74 days in patients with IIB subgroup ($P_{\text{II-IIB, IIA-IIB}} < 0,05$). The revealed differences reflected the need for a longer stabilization period for further transfer and transportation to the regional children's hospital of infants with a gestational age of less than 32 weeks. It should be noted that when transferred to the department of the regional children's clinical hospital, all newborns were hemodynamically compensated.

General characteristics of the groups are presented in table 1.

As shown in the table, the average age of the mothers of patients in the comparison groups and subgroups did not have significant differences (in all cases $P > 0.05$), and we also did not establish statistically significant differences in the average age of the fathers of patients with NS of the clinical groups and subgroups of comparison. Compared to girls, full-term boys suffered from NS significantly more often, and such discrepancies were not found among premature babies. It was interesting to find that the latter more often than representatives of the clinical group, were born by caesarean section, which coincides with the general trends and indicates a more frequent indications for cesarean section in mothers whose children were born at 32-36 weeks with predisposing factors to intrauterine infection.

The Intergroup differences in gestational age and indicators of physical development of newborns were

Table 1. General characteristics of groups and subgroups of comparison (M ± SD, 95% CI)

Indicator	Group I (n=23)	Group II (n=34)	Subgroup II A (n=21)	Subgroup II B (n=13)
Gestation period, week	38,6±1,34	32,3±2,49	34,1±0,97	29,6±1,56
Sex:				
male	16 (69,5%)	18 (52,9%)	11 (52,4%)	7 (53,8%)
female	7 (30,5)*	16 (47,1%)	10 (47,6%)	6 (46,2%)
Birth weight, g	3279,3±524,37 (95% CI: 3052,59-3506,1)	1809,5±499,51 (95% CI: 1635,27-1983,85)	2103,3±375,38 (95% CI: 1932,46-2274,21)	1335,1±237,28 (95% CI: 1191,62-1478,39)
Body length at birth, cm	52,5±3,66 (95% CI: 50,98-54,15)	42,1±4,36 (95% CI: 40,59-43,64)	44,3±2,98 (95% CI: 42,97-45,69)	38,5±3,86 (95% CI: 36,21-40,87)
Cesarean section	6 (26,1%)	19 (55,9%)#	11 (52,4%)#	8 (61,5%)#
Mother's age, years	30,1±7,76	29,5±6,53	30,1±6,53	28,7±6,71

Note: * $p < 0,01$ boys to girls; # $p < 0,05$ - relative to group I.

considered natural, reflecting the correctness of the formation of comparison groups and subgroups.

The examination and treatment of patients with NS was carried out in accordance with modern international guidelines and recommendations (Singer M., et al., 2016; Kisson N., et al., 2017; Improving the prevention ..., 2017) with the informed consent of the child's parents.

Echocardiographic examination of newborns was carried out on a PHILIPS HD11 XE ultrasound machine with an ultrasound transducer frequency of 2.5-5 MHz, according to the standard technique and comparing the obtained results with age normative data (Prahov A.V., 2017) in one and two-dimensional modes with an assessment of the following morphometric parameters: end diastolic volume (EDV), left atrial diameter in diastole (LADd), the thickness of the posterior wall of the left ventricle in diastole (LVPWd). Left ventricular systolic function was assessed based on the value of the ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) (according to the Teicholz method).

The study was conducted by the method of "experiment - control" in parallel groups using a simple random sample with the informed consent of the parents of patients. Statistical processing of the study results was performed using the methods of variation statistics with the calculation of the arithmetic mean (M) and standard deviation (SD). To assess the correlation relationships, the Spearman nonparametric correlation method was used with the calculation of the strength of the relationship bond strength (r) and its probability (P). The indicators of clinical and epidemiological risk were estimated by calculations of the ratio of the odds of an event (OR) and the relative risk (RR) taking into account their 95% confidence intervals (95% CI), as well as the indicator

of attributive risk (AR). The statistical processing of the actual data was carried out using the StatSoft Statistica v 6.0 program with a known number of observations (n). The critical level of significance "P" when testing statistical hypotheses in this study was considered $p < 0.05$.

The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics of Bukovynian State Medical University.

Results and discussion. The study showed that among full-term newborns, boys suffered from sepsis significantly more often that indicated a higher risk of developing sepsis for men with OR – 5.19 (95% CI: 2.84-9.48), RR – 2.28 (95% CI: 1.64-3.15), AR – 0.39), and for premature babies such a pattern has not been established.

The obstetric anamnesis data allowed us to conclude that birth by caesarean section more often took place in the group of patients with NS of premature infants: OR – 2.7 (95% CI: 1.48-5.0), RR – 1.54 (95% CI: 1.07-2.22), AR – 0.24, which coincides with the trends in the general population of newborns (Shunko, Ye., et al., 2017) and, apparently, testified to the presence of indications for caesarean section due to certain factors. Based on this, the analysis of obstetric history and maternal health that showed the presence of obstetric and somatic pathology, which is presented in table 2.

We have not found statistically significant differences in the frequency of pathological conditions and complications of pregnancy shown in Table 2 in mothers of children of clinical comparison groups although the most common factors for the possible development of sepsis, perhaps, can be considered in these groups premature rupture of membranes and infections of the genitourinary system. The results obtained generally coincide with the general patterns of the neonatal cohort (Sirenko O., et al., 2017), but allow us to establish

Table 2. Data on obstetric history and maternal health status

Indicator	Group I, % (n=23)	Group II, % (n=34)	Subgroup II A, % (n=21)	Subgroup II B, % (n=13)
Risk of miscarriage	13,04	11,76	14,28	7,69
History of miscarriage	8,69	14,71	9,52	23,08
Placental dysfunction	4,35	2,94	4,76	-
Polyhydramnios	17,39	8,82	14,28	-
Chorioamnionitis	-	5,88	-	15,38
Premature rupture of membranes	-	26,47	19,05	38,46
Presence of meconium water	13,04	14,71	9,52	23,08
Infections of the genitourinary system	30,43	14,71	19,05	7,69

Note: in all cases $p > 0.05$

the role of individual factors for patients with neonatal NS, depending on the gestational age. Thus, in mothers who gave birth to children less than 32 weeks period, in comparison with mothers of patients from subgroup IIA, premature rupture of membranes was twice as often, 2.4 times more often – amniotic fluid contamination with meconium, but 2.5 times less often – indications of infectious diseases of the genitourinary system of a pregnant woman. At the same time, compared with group II, mothers of premature babies with a gestational age of less than 32 weeks had a higher risk of chorioamnionitis (OR – 2.9 (95% CI: 1.08-7.86)). Compared to subgroup IIA, the risk of meconium contamination of amniotic fluid is higher (OR – 2.85 (95% CI: 1.26-6.43)) and premature rupture of the membranes (OR – 2.66 (95% CI: 1.40-5.04)).

According to the medical documentation of obstetric institutions, the general condition impairment of the examined newborns was assessed as severe in 47.8% of newborns of group I, in 88.2% of cases in group II ($P_{I,II} < 0.05$), in 85.7% of representatives of subgroup IIA ($P_{I,IIA} < 0.05$) and 92.3% of children of subgroup IIB ($P_{I,IIB} < 0.001$). The severity of the condition was due to the presence of manifestations of respiratory failure II-III degrees and instability of hemodynamics (tendency to bradycardia and hypotension). Based on the received data, the most pronounced severity of the general condition at birth was inherent in newborns with the shortest gestational age. Thus, in relation to children of group I, premature birth increased the chances of a severe general condition of patients with NS: OR – 8.16 (95% CI: 3.96-16.82), RR – 3.52 (95% CI: 2.83-4.37), AP = 0.46. These indicators of the clinical and epidemiological risk of a severe degree of impairment of the general condition at birth for patients with a gestational age of 32-36 weeks reached: OR – 6.54 (95% CI: 3.30-12.97), RR – 2.88 (95% CI: 2.39-3.72), AR – 0.43, and for patients of subgroup IIB relative to group I were, respectively: OR – 13.09 (95% CI: 5.69-30.12), RR – 5.12 (95% CI: 4.14-6.34), AR – 0.53. Such risks are primarily due to the inherent features of adaptation

of premature babies (Pokhylyk V., et al., 2016), and are exacerbated by the existing infectious and inflammatory process, which was a certain consequence of resuscitation, partly aggressive intensive therapy and dynamic observation, was manifested by the frequency of late NS in 70.6% of premature infants.

Thus, it is shown that in the delivery room every third child (30.4%) of group I, 67.6% of newborns of group II ($P_{I,II} < 0.05$), half (52.4%) representatives of subgroup IIA ($P_{II,IIA} < 0.01$) and all critically ill patients (92.3%) of subgroup IIB ($P_{I,IIB,IIA,IIB} < 0.05$) required cardiopulmonary resuscitation. Thus, in relation to full-term patients, the risk of this significant postnatal factor of NS is likely to increase: for group II: OR – 4.77 (95% CI: 2.63-8.68), RR – 2.17 (95% CI: 1.57- 3.0), AP = 0.37; and for premature babies with gestational age less than 32 weeks (IIB subgroup), respectively: OR – 27.44 (95% CI: 11.73-64.19), RR – 7.55 (95% CI: 5.58-10.21), AR – 0.65. It should be noted that within the group of premature infants with NS, the risk of the need for resuscitation in the delivery room increased with decreasing gestational age of newborns and was for representatives of subgroup IIB: relative to group II: OR – 5.75 (95% CI: 2.46-13.39), RR – 3.0 (95% CI: 2.60-3.48), AR = 0.39; and relative to IIA subgroup: OR – 10.89 (95% CI: 4.73-25.06), RR – 4.58 (95% CI: 3.77-5.57), AR = 0.50. It should be noted that 26.1% of newborns in group I and 41.2% of group II (respectively 23.8% of IIA subgroup and 69.2% of infants of subgroup IIB) were born in a state of asphyxia of varying severity ($P_{I,IIB,IIA,IIB} < 0.05$). However, given the presence of clinical and paraclinical signs of infectious-inflammatory process in stabilized newborns, the genesis of myocardial dysfunction in the conditions of the departments of the regional children's clinical hospital was considered as sepsis-dependent.

According to the data of transferable epicrisis, to stabilize the general condition, part of the representatives of the comparison groups and subgroups needed volume load immediately after birth, which happened in 26.1% of cases in group I, in 61.7% of cases in group

Table 3. The results of the assessment on the Apgar scale (in points) of the state of patients in the clinical comparison groups (M ± SD, 95% CI)

Clinical groups and subgroups	Quantity of children	Average score on the 1st minute	Average score on the 5th minute
Group I	23	6,47±1,31 (95% CI: 5,84-7,11)	7,26±2,05 (95% CI: 6,28-8,25)
Group II	34	5,94±1,23 (95% CI: 5,51-6,37)	6,17±2,16 (95% CI: 5,42-6,93)
Subgroup II A	21	6,14±1,28 (95% CI: 5,56-6,72)	6,85±0,91 (95% CI: 6,44-7,27)
Subgroup II B	13	5,61±1,12 (95% CI: 4,94-6,29)	5,07±3,07 (95% CI: 3,22-6,93)
Pt		I:IIB, IIA:IIB <0,05	I:II, I:IIB <0,05

Note: Pt is the Student's criterion

II ($P_{I:II} < 0,05$), in 57.1% of children of IIA subgroup (PI: IIA <0.05) and 69.2% of newborns of IIB subgroup ($P_{I:IIB} < 0.05$). Thus, as gestational age decreases, the need for volume loading at birth increases. So, with respect to full-term patients, the risk of this event increased for children of group II: OR – 4.56 (95% CI: 2.50-8.32), RR – 2.06 (95% CI: 1.43-2.96), AR = 0.36; for patients of subgroup IIA: OR – 3.77 (95% CI: 2.08-6.84), RR – 1.87 (95% CI: 1.29-2.71), AR = 0.32; and for newborns of subgroup IIB: OR – 6.36 (95% CI: 3.44-11.78), RR – 2.47 (95% CI: 1.73-3.52), AR = 0.43.

One of the important prognostic criteria is the condition of the child immediately after birth, expressed by the Apgar score. Table 3 shows the comparative rates of adaptation of newborns according to the Apgar score, respectively, at the 1st and 5th minutes of life.

Thus, full-term infants adapted better to the conditions of extrauterine life, in premature infants these processes were worse, and the gestational age of less than 32 weeks was associated with their negative trend. Accordingly, these patients required longer inotropic cardiac support in a maternity ward. Thus, in the intensive care unit of the maternity hospital 21.7% of group I received the average daily dose of dobutamine at a rate of (6.25±2.5) µg/kg/minute during (1.8±1.1) days of treatment, in 26.5% of children of group II these indicators were (4.67±2.2) µg/kg/minute for (4.44±1.7) days ($P_{I:II} < 0.05$). Depending on the gestational age, the given indicators of inotropic support were: in 23.8% of newborns of the IIA subgroup – (5.2±2.9) µg/kg/minute for (3.6±1.9) days ($P_{I:IIA} = 0.05$), and in 30.8% of patients of the IIB subgroup – (4.0±1.1) µg/kg/minute for (5.5±0.6) days ($P_{I:II,I:IIA:IIB} < 0.05$).

The results of the analysis of the hemogram of peripheral blood of newborns with NS, reflected the course of the disease and differed slightly in clinical comparison groups. However, the absolute content of platelets suggested that in premature infants the course of sepsis is associated with a decrease in the circulating pool

of these blood cells. Thus, in the first clinical group of patients the content of platelets in the peripheral blood was (283.95±104.2) G/l, and in the second subgroup – only (197.63±112.8) G/l ($P=0.05$). The average content of platelets in the peripheral blood of group II reached (209.1±118.6) G/l and did not differ significantly from premature infants with gestational age of more than 32 weeks (IIA subgroup) – (215.74±124.4) G/l ($p>0.05$), as well as less than 32 weeks ($p>0.05$), however, was significantly lower relative to full-term infants ($p<0.05$).

It is shown that in relation to the clinical group of full-term infants, NS in premature infants is accompanied by an increased risk of thrombocytopenia (<150 G/l): for children of group II, the odds ratio (OR) of this event is 5.02 (95% CI: 2.23-11.31), attributive risk (AR) – 0.36; for representatives of IIA subgroup: OR – 5.24 (95% CI: 2.33-11.79), AR – 0.37; for patients of IIB subgroup – OR – 4.67 (95% CI: 2.06-10.55), AR – 0.35.

All patients with NS underwent echocardiographic examination during transfer to the neonatal intensive care unit after stabilization of their condition in the maternity hospital. Based on this, the results of this study could be interpreted as a response of the myocardium to treatment.

Table 4 shows the comparative results of the main indicators of echocardiography in children of clinical comparison groups.

According to current research results, in patients with refractory septic shock, cardiac output (as determined by echocardiography) can be low, normal, or high, since the hemodynamic parameters of cardiac output and systemic vascular resistance are heterogeneous and develop over time in response to inotropic and vasopressor support. (Raj S., et al., 2014; Ceneviva G., et al., 1998). Wide variations in the frequency of myocardial dysfunction may be due to the difference in the selection of the patient, the history of successful resuscitation measures, the time interval between the onset of the disease and the study, the use of other echocardiographic param-

Table 4. Comparative average results of echocardiographic examination of children of clinical comparison groups (M ± SD)

Echo-CG indicators	Groups and subgroups of patients				Pt
	I (n=23)	II (n=34)	IIA (n=21)	IIB (n=13)	
EF (%)	74,22±6,85	77,90±5,27*	77,19±5,72	79,4±4,03*	*<0,05 to I group
FS (%)	38,68±5,27	39,58±3,38	39,05±3,12	40,70±3,8	>0,05 in all cases
EDV (mm)	17,2±1,82	15,12±1,87*	15,66±1,65*	14,16±1,89*,**	*<0,05 to I group **<0,05 to IIA group
LADd (mm)	9,0±0,97	8,17±0,53*	8,23±0,54*	8,07±0,52*	*<0,05 to I group
Thickness of LVPW (mm)	3,1±0,31	2,85±0,34*	2,89±0,3*	2,77±0,41*	*<0,05 to I group

Note: EF - ejection fraction; FS - fractional shortening; EDV - end diastolic volume; LADd - diameter of the left atrium in diastole; thickness of LVPW - the thickness of the posterior wall of the left ventricle; Pt is the Student's criterion.

ters with different limit values, the peculiarities of inotropes and myocardial sensitivity to them, ventilation of the lungs (cardiopulmonary interaction), etc. (Baranwal AK., et al., 2020).

The observed increase in morphometric characteristics of the heart with increasing gestational age of patients was consistent with current literature, and higher values of EF in premature infants relative to children of group I were evaluated as a sign of activation of adaptive mechanisms (Yarukova EV., et al., 2016). The correlation analysis showed that in premature infants suffering from NS, the increase in the functional capacity of the left ventricular myocardium was associated with the female sex (for EF $r=0.94$, $P=0.0001$, for FS - $r=0.94$, $P=0.0001$) and the number of days of inotropic support (for EF $r=0.68$, $P=0.043$, for FS - $r=0.71$, $P=0.03$).

At the same time, the thickness of the posterior wall of the left ventricle correlated with body length ($r=0.72$, $P=0.03$), and the results of FS in patients of subgroup IIA were associated with head circumference ($r=-0.88$, $P=0.05$) that is, the more premature the baby and the smaller the circumference of the head, the higher the FS. Interestingly, the correlations with the female sex EF and FS were preserved only in the IIA subgroup (for EF $r=0.96$, $P=0.01$, for FS - $r=0.91$, $P=0.03$), but at gestational age patients less than 32 weeks were absent. For these premature infants, inverse correlations of FS indicators with body weight ($r=-0.99$, $P=0.005$) and heart rate ($r=-0.99$, $P=0.004$), as well as direct correlations of thickness of LVPW with body weight at birth ($r=0.99$, $P=0.005$) and heart rate ($r=0.99$, $P=0.004$).

Based on this, poorer adaptation at birth, the need for cardiopulmonary support, longer duration of administration of drugs of positive inotropic action in the first days of life of premature infants could affect the results of their echocardiographic examination. Thus, inotropic support in a maternity hospital lasting 3 days or more was received by a third (30.8%) of patients with a gestational age of less than 32 weeks, one in five prema-

ture babies (20.6%) and only 8.7% of newborns. clinical group. However, in relation to full-term infants of group I the chances of long-term (≥ 3 days) inotropic support increased slightly in patients of subgroup IIB: OR - 4.67 (95% CI 2.07-10.55), RR - 1.81 (95% CI: 1.0-3.64), AP = 0.35; and representatives of group II: OR - 2.72 (95% CI: 1.17-6.36), RR - 1.51 (95% CI: 0.71-3.18), AR = 0.24.

Although the correlation analysis showed that in the group of premature infants the results of PV were inversely related to the score on the Apgar scale at 1 minute of life ($r=-0.43$, $P=0.016$) and at 5 minutes $r=-0.43$, $P=0.017$). Instead, the direct correlation of EF was determined with measures of cardiopulmonary resuscitation in the delivery room ($r=0.64$, $P=0.0001$), the duration of administration of inotropic drugs ($r=0.68$, $P=0.04$), and for FS - with the severity of the general condition at birth ($r=0.36$, $P=0.05$) and artificial respiration ($r=0.39$, $P=0.03$).

Conclusions. Analysis of obstetric history of mothers of newborns with neonatal sepsis showed that the development of neonatal sepsis in full-term infants is more often associated with the male sex and infectious diseases of the genitourinary system during pregnancy, and for premature infants - more frequent premature rupture of membranes and contamination of amniotic fluid with meconium.

The analysis of clinical and anamnestic parameters in neonates with neonatal sepsis showed that with decreasing gestational age increases the risk of severity of impairment of the general condition, the need for cardiopulmonary resuscitation, volume loading, and longer inotropic support of cardiac activity.

It was found that in premature infants the course of neonatal sepsis is associated with caesarean section, lower score on the Apgar scale, the need for cardiopulmonary resuscitation and artificial respiration in the delivery room, longer inotropic support in the future, higher chances of thrombocytopenia that should be con-

sidered at the management of children with the presence of risk factors for intrauterine infection.

Prospects for further research. To study and search for new and informative diagnostic markers of cardiovascular lesion in newborns with sepsis as one of the prerequisites for rational therapy aimed at eliminating these disorders and preventing further complications.

Sources of funding. The article was published without any financial support.

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

Participation of authors: research concept and design – K.O., K.N.; collection and processing of material – K.N., B.T.; analysis of the obtained data – K.O., N.M.; text writing – K.O., K.N.; editing – B.T., K.N.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

LITERATURE

[Baranwal, A. K., Deepthi, G., Rohit, M. K., Jayashree, M., Angurana, S. K., & Kumar-M, P. \(2020\). Longitudinal Study of CPK-MB and Echocardiographic Measures of Myocardial Dysfunction in Pediatric Sepsis: Are Patients with Shock Different from Those without?. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 24\(2\), 109–115.](#)

[Ceneviva, G., Paschall, J. A., Maffei, F., & Carcillo, J. A. \(1998\). Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*, 102\(2\), e19.](#)

[Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A., & International Consensus Conference on Pediatric Sepsis \(2005\). International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 6\(1\), 2–8.](#)

[Hawiger J. \(2018\). Heartfelt sepsis: microvascular injury due to genomic storm. *Kardiologia polska*, 76\(8\), 1203–1216.](#)

[World Health Organization. \(2017\). *Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis*.](#)

[Jain, A., Sankar, J., Anubhuti, A., Yadav, D. K., & Sankar, M. J. \(2018\). Prevalence and Outcome of Sepsis-induced Myocardial Dysfunction in Children with ‘Sepsis’ ‘With’ and ‘Without Shock’-A Prospective Observational Study. *Journal of tropical pediatrics*, 64\(6\), 501–509.](#)

[Jawad, I., Lukšić, I., & Rafnsson, S. B. \(2012\). Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of global health*, 2\(1\), 010404.](#)

[Kissoon, N., Reinhart, K., Daniels, R., Machado, M., Schachter, R. D., & Finfer, S. \(2017\). Sepsis in Children: Global Implications of the World Health Assembly Resolution on Sepsis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 18\(12\), e625–e627.](#)

[Li, J., Ning, B., Wang, Y., Li, B., Qian, J., Ren, H., Zhang, J., & Hu, X. \(2019\). The prognostic value of left ventricular systolic function and cardiac biomarkers in pediatric severe sepsis. *Medicine*, 98\(13\), e15070.](#)

[National Institute for Health and Care Excellence. \(2016\). *Sepsis: recognition, diagnosis and early management*.](#)

[National Institute for Health and Care Excellence. \(2021\). *Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment*.](#)

Похилько, В. И., Траверс, Г. М., Цвиренко, С. М., Жук, Л. А., & Оскоменко, М. М. (2016). Преждевременно рожденные дети: современный взгляд на постнатальную адаптацию и здоровье в раннем возрасте. *Вестник проблем биологии и медицины*, 2 (1).

Прахов А.В.(2017). Неонатальная кардиология: руководство для врачей. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии.

[Raj, S., Killinger, J. S., Gonzalez, J. A., & Lopez, L. \(2014\). Myocardial dysfunction in pediatric septic shock. *The Journal of pediatrics*, 164\(1\), 72–77.e2.](#)

[Sevilla Berrios, R. A., O’Horo, J. C., Velagapudi, V., & Pulido, J. N. \(2014\). Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*, 29\(4\), 495–499.](#)

[Shane, A. L., Sánchez, P. J., & Stoll, B. J. \(2017\). Neonatal sepsis. *Lancet \(London, England\)*, 390\(10104\), 1770–1780.](#)

Шуныко, Е. Е., Краснов, В. В., Гончарук, Н. П., Сиренко, О. И., Краснова, Ю. Ю., & Лакша, О. Т. (2017). Прогнозирование вероятности нарушения постнатальной адаптации у поздних недоношенных детей. *Неонатология, хирургия и перинатальная медицина*, (7, № 4), 19–23.

[Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. \(2016\). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock \(Sepsis-3\). *JAMA*, 315\(8\), 801–810.](#)

Сиренко, О. И., Шуныко, Е. Е., & Барановская, О. В. (2017). Факторы риска рождения поздних недоношенных детей. *Сборник научных трудов сотрудников НМАПО им. ПЛ Шупика*, (27), 331–340.

[Williams, F. Z., Sachdeva, R., Travers, C. D., Walson, K. H., & Hebbard, K. B. \(2019\). Characterization of Myocardial Dysfunction in Fluid- and Catecholamine-Refractory Pediatric Septic Shock and Its Clinical Significance. *Journal of intensive care medicine*, 34\(1\), 17–25.](#)

Ярукова, Е., & Панова, Л. (2016). Кардиоваскулярные конфигурации у недоношенных детей с перинатальной патологией. *Врач*, (8).

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ МАРКЕРИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ ЗА РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Крецу Наталія, Колоскова Олена,
Білоус Тетяна

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних
хвороб Буковинського державного медичного
університету, м. Чернівці, Україна

Анотація: сепсис новонароджених залишається однією з основних причин захворюваності та смертності у неонатальному віці. Недостатньо вивченою залишається участь міокарду у сепсисі, зокрема, в неонатології, де питання міокардіальної дисфункції при неонатальній генералізованій інфекції видаються ще більш дискусійними, особливо при неонатальному сепсисі за різного терміну гестації хворих. Мета дослідження. Для оптимізації прогнозу при неонатальному сепсисі (НС) вивчити окремі клініко-анамнестичні та ехокардіографічні показники у немовлят залежно від гестаційного віку. **Матеріал і методи дослідження.** Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням знаходились 57 новонароджених із верифікованим діагнозом «Неонатальний сепсис». До I групи (23 хворих - 40,3%) увійшли новонароджені з терміном гестації 37-42 тижня, до II групи – 34 передчасно народжених немовлят (59,7%) з гестацією до 36 тижнів включно. Останню групу залежно від терміну гестації розподіляли на ПА підгрупу, яку сформував 21 передчасно народжений хворий на НС із терміном гестації 32-36 тижнів, а до ПВ-підгрупи - 13 новонароджених, які народились в терміні до 32 тижнів гестації. Результати досліджень. Проведений аналіз показав, що тяжкість порушення загального стану обстежених новонароджених оцінювалася як важка у 47,8% новонароджених I групи, у 88,2% випадків у II групі ($P_{I,II} < 0,05$), у 85,7% представників ПА підгрупи ($P_{II,ПА} < 0,05$) та у 92,3% дітей ПВ підгрупи ($P_{I,ПВ} < 0,001$). Показано, що у пологовій залі потребували проведення заходів серцево-легеневої реанімації кожна третя дитина (30,4%) I групи, 67,6% новонароджених II групи ($P_{I,II} < 0,05$), половина (52,4%) представників ПА підгрупи ($P_{II,ПА} < 0,01$) та усі важкі хворі (92,3%) ПВ підгрупи ($P_{I,ПВ,II,ПВ} < 0,05$). Таким чином, відносно доношених хворих ризик даного вагомого постнатального чинника НС вірогідно зростає: для II групи: ВШ – 4,77 (95% ДІ: 2,63-8,68), ВР – 2,17 (95% ДІ: 1,57-3,0), АР = 0,37; а для передчасно народжених із терміном гестації менше 32 тижнів (ПВ підгрупа) відповідно: ВШ – 27,44 (95% ДІ: 11,73-64,19), ВР – 7,55 (95% ДІ: 5,58-10,21), АР - 0,65. За допомогою проведеного кореляційного аналізу показано, що у передчасно народжених дітей, які страждали на НС, зростання функціональної

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗНЫМ ГЕСТАЦИОННЫМ ВОЗРАСТОМ

Крецу Наталия, Колоскова Елена,
Белоус Татьяна

Кафедра педиатрии и детских инфекционных
болезней Буковинского государственного
медицинского университета, г. Черновцы,
Украина

Аннотация: сепсис новорожденных остается одной из основных причин заболеваемости и смертности в неонатальном возрасте. Недостаточно изученной остается участие миокарда в сепсисе, в частности, в неонатологии, где вопрос миокардиальной дисфункции при неонатальной генерализованной инфекции выглядят еще более дискуссионными, особенно у новорожденных с разным гестационным возрастом. Цель работы. Для оптимизации прогноза при неонатальном сепсисе (НС) изучить отдельные клинико-анамнестические и эхокардиографические показатели у новорожденных в зависимости от гестационного возраста. Материал и методы исследования. Для реализации поставленной цели под нашим наблюдением находились 57 новорожденных с верифицированным диагнозом «Неонатальный сепсис». В I группу (23 больных - 40,3%) вошли новорожденные со сроком гестации 37-42 недели, в II группу - 34 недоношенных новорожденных (59,7%) с гестационным возрастом до 36 недель включительно. Последнюю группу в зависимости от срока гестации распределили на ПА подгруппу, которую сформировал 21 преждевременно рожденный больной НС со сроком гестации 32-36 недель, а ПВ-подгруппу - 13 новорожденных, родившихся в сроке до 32 недель гестации. Результаты исследования. Проведенный анализ показал, что тяжесть нарушения общего состояния обследованных новорожденных оценивалась как тяжелая в 47,8% новорожденных I группы, в 88,2% случаев во II группе ($P_{I,II} < 0,05$), у 85,7% представителей ПА подгруппы ($P_{II,ПА} < 0,05$) и в 92,3% детей ПВ подгруппы ($P_{I,ПВ} < 0,001$). Показано, что в родильном зале требовали проведения мероприятий сердечно-легочной реанимации каждый третий ребенок (30,4%) I группы, 67,6% новорожденных II группы ($P_{I,II} < 0,05$), половина (52,4%) представителей ПА подгруппы ($P_{II,ПА} < 0,01$) и все тяжелые больные (92,3%) ПВ подгруппы ($P_{I,ПВ,II,ПВ} < 0,05$). Таким образом, относительно доношенных больных риск данного весомого постнатального фактора НС достоверно возрастал: для II группы: ВШ - 4,77 (95% ДИ: 2,63-8,68), ВР - 2,17 (95% ДИ: 1,57- 3,0), АР = 0,37; а для недоношенных со сроком гестации

спроможності міокарду лівого шлуночка асоціювало із жіночою статтю (для ФВ $r=0,94$, $P=0,0001$, для ФУ – $r=0,94$, $P=0,0001$) та кількістю діб проведеної інотропної підтримки (для ФВ $r=0,68$, $P=0,043$, для ФУ – $r=0,71$, $P=0,03$). Висновки. Проведений аналіз ехокардіографічних показників виявив у групі передчасно народжених дітей прямий кореляційний зв'язок фракції викиду з проведенням серцево-судинної реанімації одразу після народження ($r=0,64$) та тривалістю введення інотропних препаратів ($r=0,68$).

Ключові слова: новонароджений; неонатальний сепсис; серцево-судинна система.

менее 32 недель (ПВ подгруппа) соответственно: ВШ - 27,44 (95% ДИ: 11,73-64,19), ВР - 7,55 (95% ДИ: 5,58-10,21), АР - 0,65. С помощью проведенного корреляционного анализа показано, что у преждевременно рожденных детей, страдающих НС, рост функциональной способности миокарда левого желудочка ассоциировалось с женским полом (для ФВ $r=0,94$, $P=0,0001$, для ФУ - $r=0,94$, $P=0,0001$) и количеством суток проведенной инотропной поддержки (для ФВ $r=0,68$, $P=0,043$, для ФУ - $r=0,71$, $P=0,03$). Выводы. Проведенный анализ эхокардиографических показателей обнаружил в группе недоношенных новорожденных прямую корреляционную связь фракции выброса с проведением сердечно-сосудистой реанимации сразу после рождения ($r=0,64$) и продолжительностью введения инотропных препаратов ($r=0,68$).

Ключевые слова: новорожденный; неонатальный сепсис; сердечно-сосудистая система.

PUBLIC HEALTH

ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

UDC 613.86-047.44:378.6.018.43

[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.116-123](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.116-123)

Received: August 17,2021

Accepted: November 19,2021

ASSESSMENT LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY AND PSYCHO-EMOTIONAL HEALTH STATUS OF THE BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS UNDER CONDITIONS OF DISTANCE LEARNING ORGANIZATION

Kalashchenko Svitlana¹, Lutsak Olena², Hrynzovskyi Anatolii³, Kovalchuk Oleksandr⁴, Martynenko Serhii⁵, Kondratiuk Mykola⁶

¹ Department of Emergency Medicine and Tactical Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Candidate of medical sciences, department of Emergency Medicine and Tactical Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Doctor of medical sciences, professor, department of Emergency Medicine and Tactical Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Doctor of medical sciences, professor, department of Anatomy and Pathological Physiology of ESC "Institute of biology and medicine" of Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine

⁵ Department of Emergency Medicine and Tactical Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁶ Candidate of medical sciences, department of Hygiene and Ecology №1 of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract: *deterioration of epidemiological situation in the country and educational institutions due to the spread of coronavirus infection prompted the government to change the educational process and move it to distance learning. Psychological support and assistance of future doctors are critical, as, in our country, there is a growing shortage of medical staff, namely doctors, during the COVID-19 pandemic. One way to solve the above problems is to study students of higher medical institutes (SHMI) views on the transition to distance learning, which is essential to identify weaknesses and issues in the higher medical institutions of our country and to purposefully take measures to improve the pedagogical process based on identified needs. The aim of our research includes assessment of the level of physical activity and psycho-emotional health of the higher medical education seekers' of the healthcare field specialty 222 medicine using distance education under quarantine conditions (additional psycho-emotional impact) and establish ways for improving it with a combination of distance education and different psycho-emotional impact. A survey was conducted among 155 Bogomolets National Medical University SHMI of the 1st and 2nd year of study. Developed by us questionnaire have included questions about the assessment of the educational process organization (at the classroom and at «distance»), SHMI routine (work and leisure), namely amount of their spending time for sports and on the gadget use. Significant attention had been given to SHMI assessment of their health, psycho-emotional state, and level of adaptation during the study. During processing results of the motor activity study of surveyed SHMI had been revealed an insufficient level of motor activity. Thus, only 14% of SHMI do morning gymnastics, 29% of respondents go in for sports three times a week. We also found that a significant proportion of respondents have not enough duration of night sleep, which negatively affects the study's success and potentially worsens their health. Analysis of the surveyed SHMI work and rest schedule shows that most SHMI sleep at night on weekdays for 6 to 7 hours (72%). 25% of respondents have a sleep duration of up to 5 hours and only 3% of respondents have slept more than 9 hours. However, chronic insomnia can gradually lead not only to diseases but also to disorders such as, decreasing concentration memory impairment, reduce performance and work efficiency. Significant mental and psycho-emotional overload during distance education requires establishing of physiological day regime.*

Assessment of the functional state of SHMI allows timely attention and identifies certain risk groups among SHMI. Currently, distance education is developing rapidly due to quarantine restrictions, the rapid development of the Internet, and the constant improvement of communication methods. Therefore, it is essential to improve the effective organization of distance education in terms of providing SHMI with the required level of knowledge and paying due attention to problem issues.

Keywords: [surveys and questionnaires](#), [distance education](#), [students](#), [universities](#), [mental health](#).

Introduction. Deterioration of epidemiological situation due to the spread of coronavirus infection prompted the government to take care of the population's health and preserve the working capacity of the population of Ukraine, change the educational process, and transfer it to distance learning. Much of the world's higher education institutions have switched to distance or blended education. In Ukraine, distance learning has also been introduced in higher education institutions, particularly in medical universities like Bogomolets National Medical University, Bukovinian State Medical University, and National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsya, etc.

According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 16.03.2020 № 406, «On organizational measures to prevent the spread of coronavirus COVID-19» was issued order Bogomolets National Medical University 18.03.20 № 160 «On the organization of distance learning of the students (interns) during quarantine COVID-19». Education for students of Bogomolets National Medical University has been carried out on the distance learning platform LIKAR_NMU.

The order of the Ministry of Education and Science (MES) of Ukraine from the MES of Ukraine dated 14.05.2020 № 1 / 9-249 «Regarding the organization of current, semester control and certification of students using distance technologies» include some recommendations. Those proposals have practical use in those cases when students have no possibility to offline study at the university or college. This process can be affected by man-made disasters, natural disasters, quarantines, epidemic outbreaks, etc.

People with violation of the usual rhythm of life (for example, during the pandemic COVID-19) (Ivanova LS, 2020, Yurieva LM & Shornikov AV, 2021) have a higher risk of the emergence of psychological disorders, loss of ability to satisfy basic needs, distortion of awareness of the social role, etc. The use of restrictive measures including quarantine has an impact on obtaining necessary knowledge by medical students and on society as a whole (Yuryeva LN et al., 2020, Khanyukov OO, etc., 2020). Also, it led to increasing of the digitalization of students' educational process, that including the active use of distance education methods (Kholodova, Yu.B., 2020, Yurieva LM & Shornikov AV, 2021). It can cause depression for people from 18 to 24 years old, obsessive thoughts, and panic attacks, the root cause of which may be the fear of contracting an infectious disease. Pro-

longed mental stress caused by COVID-19 is a source of anxiety (Ohorenko, VV & Shornikov, AV, 2019), and this can affect the individual's protection mechanisms from stress and leads to the development of psychosomatic disorders. Some researchers (Martin A., Chilton J. 2020) believe that depressive disorders and suicidal thoughts are more common for medical students than for their peers studying in other educational institutions. Studies of the researchers from the United States (Thomas L. Schwenk et al., 2010) showed that medical students from the University of Michigan Medical School demonstrate higher rates of depression (14.3%) from moderate to severe depressive disorders. Also, research has shown that students of third and fourth courses have more often suicidal ideation (7.9%) than first and second-year students (1.4%), medical students are less often seek medical help (Chandratre S., 2020). In addition, some studies have shown that medical students have demonstrated the initial level of mental health problems, including «burnout syndrome,» mental stress (Molodynski, A., 2020, Scott J Halperin, 2021). During the COVID-19 pandemic, psychological support and assistance for future doctors are essential because in our country is a growing shortage of medical staff; first of all, doctors of some fields such as emergency care, resuscitation, general practitioners - family medicine. One way to solve the above problems is to study students' views on the transition to distance learning, which is essential to identify weaknesses and issues in the higher medical institutions of our country and to purposefully take measures to improve the pedagogical process based on identified needs.

Our study aimed to assess the state of the level of physical activity and psycho-emotional health of students' first and 2nd level medical education in the field of health care in the specialty 222 medicine using distance learning in quarantine measures. Also, we want to establish ways to improve it with a combination of distance learning and additional psycho-emotional impact.

Methods. We conducted a survey among 155 Bogomolets National Medical University students of the 1st and 2nd year of study. The sample is representative (sample calculation was performed by use of licensed program IBM SPSS Statistics Base v.22). According to the questions of the questionnaire, which have developed by the staff of Bogomolets National Medical University together with NSC «Institute of Biology and Medicine», a survey was carried out remotely at a convenient time for respondents. By e-mail, we sent to students a link

with questionnaire (Google-Forms). According to the Law of Ukraine «On Personal Data Protection» (2010), the survey was analyzed the anonymous primary information that has received from students.

Criteria for inclusion of students were: training course (first or second), the form of education (full-time). The exclusion criterion was the age of respondents (over 24 years old) and in that case when students declined the questionnaire. Processing of statistical data was performed by the licensed program IBM SPSS Statistics Base v.22, which is used to analyze qualitative data (Huryanov VG et al., 2018), Fisher's angular transformation method, Mac Nemar criterion (subject to the Yates Amendment).

The questionnaire has included questions that are aimed at assessing students of higher medical institutes (SHMI) the level of physical activity and psycho-emotional state of health, namely: assess the educational process organization (at the classroom and at «distance»), work, and SHMI leisure. The issues of work and leisure were included in the following questions: the amount of spending time for sports and on the gadget use. Particular attention did pay to SHMI assessment of their health, psycho-emotional state, and level of adaptation during the study. Anthropometric indicators of SHMI were also taken into account, particularly body weight and its change during distance learning. The educational process took place in classrooms and remotely at the platform LIKAR_NMU with the use of teaching materials in text form, presentations and videos, and elements of interactive learning (discussion, brainstorming, case method).

Results. According to the study results, it is founding that women (81.3%) predominated among the surveyed SHMI. The age of the respondents ranged from 18 to 24 years. We found that 27% of SHMI have chronic diseases: 14.5% are ophthalmic (myopia, dry eye syndrome), 6.5% otolaryngological (chronic tonsillitis), 4% of gastrointestinal tract diseases (chronic gastritis, chronic pancreatitis), and 2% for infections of other organs and systems (hypotension, migraine, psoriasis).

According to the survey, the bodyweight of SHMI during distance learning increased to 5 kg in 32%, significantly (over 5 kg) increased by 6%, decreased to 5 kg in 20%, remained unchanged in 42% of SHMI. The information obtained correlates with the data that 31% of SHMI do not exercise, 29% of respondents go in for sports three times a week, 24% — twice a week, 16% — once a week. In our analysis of the scientific literature, we have found that overweight and obesity, and related health problems, require considerable attention to this problem, as the number of overweight SHMI is growing steadily in today's world. The survey had conducted with SHMI preparing to become doctors, so they should have enough knowledge of a healthy lifestyle and adhere to bodyweight standards. However, the data found in our study indicate a lack of attention paid to this problem.

In the pandemic context and distance education, there has been a decrease in SHMI physical activity and an increase in the time SHMI spend at home in front of computers. The lifestyle of modern SHMI often includes many adverse factors that can lead to being overweight. Among the most common factors are poor diet, sedentary lifestyle, and lack of exercise. It is necessary to pay attention to the above problem, as timely correction of body weight in young people can regard as the primary means of preventing obesity in adulthood.

When analyzing the work and rest schedule of the surveyed SHMI, it found that the vast majority of SHMI sleep at night on a weekday for 6-7 hours (72%). In 25% of respondents, the sleep duration is up to 5 hours, only 3% sleep more than 9 hours. However, on the weekend, the share of SHMI who sleep more than 9 hours increases to 61%, SHMI who spend 6-7 hours on sleep is 38%, sleep up to 5 hours on the weekend was only on 1% of respondents. Insufficient night sleep of SHMI can attribute to the fact that 18% of SHMI combine work with study, 82% — spend time only on reflection. The combination of research and work allows SHMI to improve their financial situation, teaches them to make decisions independently, helps to develop independence and responsibility. Employment in the future specialty helps to get better acquainted with the chosen profession, acquire professional knowledge and skills, gain experience in the thing, and later, after graduation, gain competitive advantages in employment. Also, among the advantages, in the case of work in the specialty, we can note the emergence of a professional interest in a particular topic, which allows you to choose your future professional specialization better. However, the combination of study and work has disadvantages: SHMI has a shortage of time, which leads to a decrease in the quality of education. Most SHMI sacrifice sleep to free up free time. Unfortunately, a significant number of SHMI do not follow the daily routine. Very often, young people deprive themselves of enough sleep at night. However, chronic insomnia can gradually lead to many diseases and decreased concentration, memory impairment, decreased performance, and efficiency. According to (Horobey MP et al., 2013, Estevan I, Sardi R, 2021), SHMI need to sleep 7-9 hours a day for good health and a high-efficiency level.

The negative impact of reducing rest at night is exacerbating by decreasing the time that higher education SHMI devote to physical activity. According to the literature (Horobey MP and others, 2013, Soldatenko SA, 2011), physical activity has a pronounced positive effect on health when a person is active in sports for 6-8 hours per week, walks in the fresh air for at least 2-3 hours for a day. According to our survey, only 7% of SHMI spend 2-3 hours or more outdoors on weekdays (school), 61% — on weekends.

SHMI insufficient time for sleep and rest can lead to physical and emotional overload, hurting young peo-

Table 1. Interval assessment of the frequency of manifestation of a satisfactory duration of time allocated by SHMI for physical activity and sleep on weekdays

Sign	Sample size	Frequency of manifestation of a satisfactory indicator		Significance level, p
		abs. number	% (95% PI)	
Physical activity	n=155	82	52,9 (45-60,7)	p<0,001
Sleep		5	3,2 (1-6,6)	

ple's psycho-emotional state. In recent years, researchers (Malkhazov, OR, 1976-2000) note that current SHMI has characterized unsatisfactory indicators of both level of physical activity and emotional health.

SHMI level of physical activity and mental health is considered an essential aspect of research in the context of a nation's health, its scientific, social, and human potential. The risks of occurrence or exacerbation of existing diseases increase in the period of increased mental and emotional load, entrance exams, sessions, crises of adolescence, predisposition to depressive disorders. According to many studies, modern people has characterized by the development of mental disorders. First, it is necessary to allocate the depressive disturbances, followed by self-criticism (asthenia, anxiety, hypochondria). According to the latest data, depression predominates in 9% of working-age and 5-6% of minors. Domestic researchers (Yevchenko NO, 2011) predict the further development of this pathology in the coming years.

The probability interval has determined by the Fisher angular transformation method (significance level $p = 0.05$). Qualitative assessment was performed of such indicators in SHMI as physical activity, length of time spent on sleep, and psycho-emotional state. Indicators received values satisfactorily and unsatisfactorily. Thus, when assessing the indicator of physical activity, the satisfactory group included respondents engaged in physical activity 2-3 times a week. The unsatisfactory group included SHMI who do not have weekly physical activity and exercise no more than once a week.

In the satisfactory group, when assessing the length of time allocated by respondents to sleep, respondents were included that on weekdays to sleep 8 hours or more. In the unsatisfactory group were SHMI who spend less than 8 hours of sleep on weekdays. When analyzing the psycho-emotional state of the respondents had also made into two groups: the satisfactory group included SHMI who

rated their condition at eight or more points and the unsatisfactory group at seven and below points, respectively.

We found the difference (Table 1) is that the frequency of good physical activity (52.9% (95% CI 45% — 60.7%)), which SHMI perform weekly is higher ($p < 0.001$), than the frequency of adequate time allocated to sleep by them (3.2% (95% CI 1% — 6.6%)). The data obtained indicate a systematic lack of sleep on a weekday.

We used the McNemar test (based on the Yates amendment) to compare related samples to compare sleep and physical activity SHMI. After calculations, we have obtained the following values Chi-square = 57.55, the number of degrees of freedom $k = 1$; the difference at the level of significance $p < 0.001$. Thus, we can argue that the duration of physical activity affects the sleep time on weekdays in SHMI ($p < 0.001$).

The difference (Table 2) is that the frequency of good physical activity (52.9% (95% PI 45% — 60.7%)), which SHMI perform weekly is higher ($p < 0.001$) than the frequency of satisfactory assessment of psycho-emotional state in which SHMI assess themselves (29.7% (95% PI 22.8% — 37.1%)). After analyzing the information obtained, we can conclude that more than two-thirds of all respondents are dissatisfied with their psycho-emotional state during the remote teaching.

Mac Nemar's criterion (based on the Yates Amendment) compares the psycho-emotional state of SHMI and their physical activity in related samples. The calculation yielded the following: Chi-square = 5.68, the number of degrees of freedom $k = 1$, a difference in the level of significance $p = 0.017$. Thus, we can argue that physical activity affects the subjective assessment of SHMI (Fig 1) when they assess their psycho-emotional state ($p = 0.017$).

Discussion. Nowadays learning, particularly distance learning, is a complex process and requires SHMI to spend a lot level of physical activity and mental effort, emotional stability, constant concentration, and system-

Table 2. Interval assessment of the frequency of manifestation of a good duration of time allocated by SHMI for physical activity and a satisfactory level of evaluation of SHMI psycho-emotional state

Sign	Sample size	Frequency of manifestation of a satisfactory indicator		Significance level, p
		abs. number	% (95% PI)	
Physical activity	n=155	82	52,9 (45-60,7)	p=0,017
Psycho-emotional state		46	29,7 (22,8-37,1)	

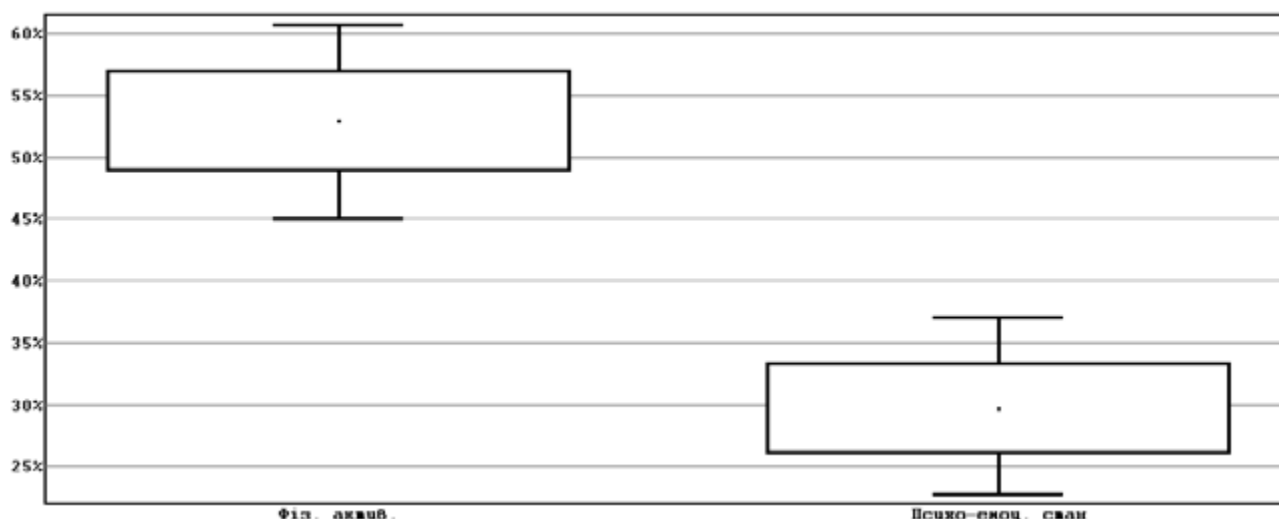


Fig 1. The influence of physical activity on the psycho-emotional state

atic allocation of time to complete tasks from the unit of independent preparation for classes. A significant amount of information, lack of habit to work remotely, need for adaptation to the educational process during pandemic conditions about COVID-19, insufficient time for sleep and rest can lead to physical and emotional overload, which negatively affects the psycho-emotional state of youth. According to our survey, 25% of SHMI live in a dormitory, and 75% — live in their apartments or rent housing. These data compare with the fact that only 67% of SHMI consider their workplace comfortable to study, and 33% — are forced to work in less comfortable conditions. Those results are significant for us because 76% of SHMI spend more than 4 hours on their homework.

The most favorable factor for improving mental activity is the activation of motor activity. We know that adequately organized physical activity and optimal physical activity directly affect physical fitness and cognitive performance preservation and improvement. Scientific also know that human health is 50% dependent on lifestyle (Rovnyy AS et al., 2014). Optimal physical activity has considered being one of the essential components of human health. The implementation of regular health classes based on increasing motivation for weekly exercise, CrossFit, cardio training will help SHMI join to the physical education program and increasing physical activity. This aspect is relevant for the comprehensive development of youth and requires (Yadviha YP et al., 2009) further in-depth study. According to our survey, a significant proportion of SHMI (50%) have never done morning exercises (motor), 35% — sometimes do, and only 14% of respondents often do exercises. According to the literature (Arefyev, 2014) revealed a clear relationship between motor activity and functional capabilities of the body. Scientists know that the features of skeletal muscles are related to the operating state of various organs and systems. Researchers have proved (Yadviha

YP et al., 2009) that systematic motor activity restores and increases the body's energy potential, adaptive reserve and affects life expectancy. The optimal type of recreation is the active type, which helps to restore all types of efficiency. Switching from physical activity and intellectual work primarily helps to increase human performance (Yadviha YP et al., 2009), and secondly, improves the body's coordination mechanisms.

Properly organized physical activity can improve not only the physical fitness and also the mental capacity of SHMI.

Thus, we can highlight the advantages of distance learning, such as self-organization skills, improving the effectiveness of acquired skills for continuous independent work, self-improvement. It is important to note that this form of educational process also has economic advantages — SHMI does not need to spend money on transportation and daily needs.

The disadvantages of this educational process are an insufficient physical activity of SHMI, which leads to overweight, violation of the daily routine of respondents, SHMI dissatisfaction with their psycho-emotional state, and inadequate night sleep duration (especially on weekdays). Currently, distance education is developing rapidly due to quarantine restrictions, the rapid development of the Internet, and the constant improvement of communication methods. Therefore, it is essential to improve the effective organization of distance education and provide SHMI with the required level of knowledge and pay attention to problem issues.

Conclusions. During the assessment of the level of physical activity and psycho-emotional state of Bogomolets National Medical University SHMI health in conditions of distance learning form, we established that:

1. Physical activity affects the subjective assessment of SHMI when they assess their psycho-emotional state ($p = 0.017$);

2. The duration of physical activity affects the time of sleep on weekdays in SHMI ($p < 0,001$);
3. A significant number of respondents do not have enough sleep at night, which negatively affects the success in education and potentially worsens their health;
4. Mental and psycho-emotional overload during the distance form of education requires establishing of physiological day regime. Assessment of the SHMI functional state will allow timely attention and identify certain risk groups among SHMI.

Obtained during the survey data will allow further prevention work with risk groups and correct students' of higher medical institutes health during the learning process and provide measures to normalize and regulate their level of physical activity and psycho-emotional state.

Proposed future measures will maintain the level of health of SHMI.

Financing. This study did not receive external funding.

Conflict of interest. None of the authors received any research grants, fees from any company and is not a member of the company.

Authors contribution: concept, methodology, formal analysis K.S., M.S., K.M.; research, resources, data curation, written - K.S., L.O., H.A., K. O.; original project preparation, review and editing, visualization, supervision, project administration, acquisition of financing – K.S., L.O., H.A., K. O., M.S., K.M.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

REFERENCES

[Chandratre, S. \(2020\). Medical Students and COVID-19: Challenges and Supportive Strategies. *Journal of Medical Education and Curricular Development*.](#)

[Estevan, I., Sardi, R., Tejera, A. C., Silva, A., & Tassino, B. \(2021\). Should I study or should I go \(to sleep\)? The influence of test schedule on the sleep behavior of undergraduates and its association with performance. *PloS one*, 16\(3\).](#)

[Halperin, S. J., Henderson, M. N., Prenner, S., & Grauer, J. N. \(2021\). Prevalence of anxiety and depression among medical students during the Covid-19 pandemic: a cross-sectional study. *Journal of medical education and curricular development*, 8.](#)

[Martin, A., Chilton, J., Gothelf, D., & Amsalem, D. \(2020\). Physician self-disclosure of lived experience improves mental health attitudes among medical students: a randomized study. *Journal of medical education and curricular development*, 7.](#)

[Molodynski, A., Lewis, T., Kadhun, M., Farrell, S. M., Lemtiri Chelieh, M., Falcão De Almeida, T., ... & Bhugra, D. \(2021\). Cultural variations in wellbeing, burnout and substance use amongst medical students in twelve countries. *International Review of Psychiatry*, 33\(1-2\), 37-42.](#)

[Schwenk, T. L., Davis, L., & Wimsatt, L. A. \(2010\). Depression, stigma, and suicidal ideation in medical students. *Jama*, 304\(11\), 1181-1190.](#)

Yuryeva, L. N., Shusterman, T. I., & Shornikov, A. V. (2020). Study of satisfaction of medical students of III–IV courses with distance learning in conditions of COVID-19 pandemic.

Арефьев, В. Г. (2014). Здоров'я підлітків і рухова активність. Вісник Чернігівського національного педагогічного університету. Сер.: Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт, (118 (3)), 6-10.

Горобей, М. П., Богдан, Ю. М., & Роскін, О. А. (2013). Особливості впливу режиму дня на стан здоров'я студентів. Вісник Чернігівського національного педагогічного університету. Сер.: Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт, (112 (3)), 148-150.

Гур'янов, В. Г., Лях, Ю. С., Парій, В. Д., Короткий, О. В., Чалий, О. В., Чалий, К. О., & Цехмістер, Я. В. (2018). Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics): Навчальний посібник. К.: Вістка.

[Свченко Н.О. Сучасний протокол допомоги дітям та підліткам з депресією: перспективи його реалізації в Україні / Н.О. Свченко \[Електронний ресурс\].](#) Іванова, Л. С. (2020). СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОМЕНУ ПРЕКАРІАТУ. *Problems of Modern Psychology*, (1), 108-115.

Малхазов, О. Р. Динаміка індивідуально-психологічних та психофізіологічних характеристик студентської молоді (1976-2000 рр.). Актуальні проблеми сучасної української психології. До, 173-181.

Огоренко, В. В., & Шорніков, А. В. (2019). Інтегративний підхід в генезі психосоматичних розладів з позицій концепцій про особистість. Вісник проблем біології і медицини= *Bulletin of problems biology and medicine*, 2(4), 14-17.

Ровний, А. С., Ровний, В. А., & Ровна, О. О. (2014). Фізіологія рухової активності. Х.: ХНАДУ.

Солдатенко, С. А. (2011). Основы социальной медицины: учебнометодическое пособие. Кемерово: Кемеровский проф.-тех. колледж.

Ханюков, О. О., Сапожниченко, Л. В., & Смольянова, О. В. (2020). Розширений клінічний кейс та відеоконференція з екзаменаційною комісією як варіант проведення підсумкової атестації здобувачів медичної освіти в умовах пандемії COVID 19.

Холодова, Ю. Б. (2020). Особенности переживания тревоги в период пандемии COVID-19 представителями разных возрастных групп. *International Journal of Medicine and Psychology*, 3(2), 114-117.

Юр'єва, Л. М., & Шорніков, А. В. (2021). Психологічний стан майбутніх медиків під час дистанційного навчання. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 156-159.

Ядвіга, Ю. П., Коробейніков, Г. В., Петров, Г. С., Коваль, С. Б., & Дудник, О. К. (2009). Вплив рухової активності на психоемоційний стан студентів ВНЗУ економічних спеціальностей в сучасних умовах навчання. *Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту: зб. наук. праць/за ред. СС Єрмакова*, (12), 202-204.

ОЦІНКА ФІЗИЧНОГО ТА ПСИХО-ЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЗДОРОВ'Я СТУДЕНТІВ НМУ ЗА УМОВ ОРГАНІЗАЦІЇ ДИСТАНЦІЙНОЇ ФОРМИ НАВЧАННЯ

Калашченко Світлана¹, Луцак Олена²,
Гринзовський Анатолій³,
Ковальчук Олександр⁴, Мартиненко Сергій⁵,
Кондратюк Микола⁶

¹ кафедра медицини надзвичайних ситуацій та тактичної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

² к.мед.н., кафедра медицини надзвичайних ситуацій та тактичної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

³ д.мед.н., професор, кафедра медицини надзвичайних ситуацій та тактичної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

⁴ д.мед.н., професор, кафедра анатомії та патологічної фізіології ННЦ «Інститут біології та медицини», Україна

⁵ кафедра медицини надзвичайних ситуацій та тактичної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

⁶ к.мед.н., кафедра гігієни та екології №1 НМУ імені О.О. Богомольця, Україна

Анотація: Погіршення епідеміологічного стану в державі та, зокрема, в освітніх закладах внаслідок розповсюдження коронавірусної інфекції, спонукало уряд змінити освітній процес та перевести його на дистанційну форму. Психологічна підтримка та допомога майбутніх лікарів вбачається критично значущою, так як у нашій країні наростає проблема нестачі медичного персоналу, а саме лікарів під час пандемії COVID-19. Одним шляхів вирішення вищевказаних проблем є вивчення думки студентів щодо переходу на дистанційну форму навчання, що вкрай необхідно для виявлення слабких місць та проблем у діяльності вищих медичних закладів нашої країни та для цілеспрямованого проведення заходів з приводу вдосконалення педагогічного процесу з урахуванням виявлених потреб. Метою нашого дослідження є оцінка рівня фізичної активності та психо-емоційного здоров'я здобувачів вищої медичної освіти (ЗВМО) в галузі охорони здоров'я за спеціальністю 222 медицина при застосуванні дистанційної форми освіти в умовах карантинних заходів (додатковий психо-емоційний вплив) та встановити шляхи щодо можливості його покращення за умов поєднання дистанційної форми навчання та додаткового психо-емоційного впливу. Проведено анкетування 155 ЗВМО 1-2 курсу НМУ. Розроблена нами анкета включала питання про оцінку організації навчально-

ОЦЕНКА УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ НМУ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ДИСТАНЦИОННОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ

Калашченко Светлана¹, Луцак Елена²,
Гринзовський Анатолій³, Ковальчук
Александр⁴, Мартыненко Сергей⁵, Кондратюк
Николай⁶

¹ кафедра медицины чрезвычайных ситуаций и тактической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² к.м.н., кафедра медицины чрезвычайных ситуаций и тактической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

³ д.м.н., профессор, кафедра медицины чрезвычайных ситуаций и тактической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

⁴ д.м.н., профессор, кафедра анатомии и патологической физиологии ННЦ «Институт биологии и медицины», Киев, Украина

⁵ кафедра медицины чрезвычайных ситуаций и тактической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

⁶ к.м.н., кафедра гигиены и экологии №1 НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Аннотация: Ухудшение эпидемиологического состояния в государстве и, в том числе, в учреждениях образования в результате распространения коронавирусной инфекции, побудило правительство изменить образовательный процесс и перевести его на дистанционную форму. Психологическая поддержка и помощь будущим врачам есть критически значимой, так как в нашей стране увеличивается проблема нехватки медицинского персонала, а именно врачей во время пандемии COVID-19. Одним из путей решения вышеуказанных проблем является изучение мнения студентов о переходе на дистанционную форму обучения, что крайне необходимо для выявления слабых мест и проблем в деятельности высших медицинских учебных учреждений нашей страны и для целенаправленного проведения мероприятий по поводу совершенствования педагогического процесса с учетом выявленных потребностей. Целью нашего исследования является оценка уровня физической активности и психо-эмоционального здоровья соискателей высшего медицинского образования (СВМО) в области здравоохранения по специальности 222 медицина при применении дистанционной формы образования в условиях ка-

го процесу (аудиторного та дистанційного), розпорядок праці та відпочинку ЗВМО, а саме кількість часу, що виділяється на спорт та час, проведений за гаджетами. Особлива увага приділялась оцінці ЗВМО стану свого здоров'я, психоемоційного стану та оцінюванню свого рівня адаптації під час навчання. Результати дослідження рухової активності опитуваних ЗВМО виявили недостатній рівень рухової активності. Так, лише 14% ЗВМО робить ранкову гімнастику (руханку), 29% опитуваних займаються спортом три рази на тиждень. Також нами встановлено, що у значній частині опитуваних недостатня тривалість нічного сну, що негативно позначається на успішності навчання і потенційно погіршує стан їх здоров'я. При аналізуванні розпорядку праці та відпочинку опитуваних ЗВМО виявлено, що у переважній більшості ЗВМО (72%) нічний сон у будній день триває 6-7 годин. У 25% опитуваних тривалість сну має до 5 годин, лише 3% спить більше 9 годин. Проте, хронічне недосипання поступово може призвести як до низки захворювань, так і до зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті, зниження успішності та працездатності. Велике розумове і психоемоційне навантаження під час дистанційної форми освіти потребує встановлення фізіологічного режиму дня.

Оцінка функціонального стану ЗВМО дозволяє своєчасно звернути увагу та виділити окремі групи ризику серед ЗВМО. Нині дистанційна форма освіти розвивається в шаленому темпі, як наслідок карантинних обмежень, бурхливого розвитку інтернет мережі та постійного покращення комунікаційних способів. Тому, вкрай актуальним питанням стає покращення ефективної організації дистанційної форми освіти, в аспекті не лише надання студентам потрібного рівня знань але й приділення належної уваги визначеним проблемним питанням.

Ключові слова: опитування та анкети, дистанційне навчання, студенти, університети, ментальне здоров'я.

рантинних заходів (дополнительно психо-эмоциональное воздействие) и определение пути по возможности его улучшения в условиях сочетания дистанционной формы обучения и дополнительно психо-эмоционального воздействия. Проведено анкетирование 155 СВМО 1-2 курса НМУ. Разработанная нами анкета включала вопросы об оценке организации учебного процесса (аудиторного и дистанционного), распорядок труда и отдыха СВМО, а именно количество времени, выделяемое на спорт и время, проведенное за гаджетами. Особое внимание уделялось оценке студентами состояния своего здоровья, психоэмоционального состояния и оценке своего уровня адаптации во время обучения. Результаты исследования двигательной активности опрошиваемых СВМО обнаружили недостаточный уровень двигательной активности. Так, только 14% СВМО делает утреннюю гимнастику, 29% опрошенных занимаются спортом три раза в неделю. Также нами установлено, что у значительной части опрошенных недостаточная продолжительность ночного сна, что негативно сказывается на успеваемости и потенциально ухудшает состояние их здоровья. При анализе режима труда и отдыха опрошенных СВМО выявлено, что у подавляющего большинства СВМО (72%) ночной сон в будний день длится 6-7 часов. У 25% опрошенных продолжительность сна длится не больше 5 часов, всего 3% спит больше 9 часов к ряду. Однако хроническое недосыпание постепенно может привести как к ряду заболеваний, так и к снижению концентрации внимания, ухудшению памяти, снижению успеваемости и работоспособности. Большая умственная и психоэмоциональная нагрузка во время дистанционной формы образования требует установки физиологического режима дня.

Оценка функционального состояния СВМО позволяет своевременно обратить внимание и выделить отдельные группы риска среди СВМО. Сейчас дистанционная форма образования развивается в бешеном темпе, как следствие карантина, бурного развития интернет сети и постоянного улучшения коммуникационных способов. Поэтому, крайне актуальным вопросом становится улучшение эффективной организации дистанционной формы образования в аспекте не только предоставления студентам нужного уровня знаний, но и отведение должного внимания определенным проблемным вопросам.

Ключевые слова: опросники и анкеты, дистанционное обучение, студенты, университеты, ментальное здоровье

UDC 613.632:632.95.024
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.124-128](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.124-128)

Received: September 8, 2021
Accepted: November 30, 2021

ОЦІНКА РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ГОСТРИХ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ У ПРАЦІВНИКІВ ПРИ РОБОТІ З ПРЕПАРАТОМ ОБЕРОН РАПІД 240 SC, КС

Ткаченко Інна¹, Антоненко Анна²

¹Аспірант кафедри гігієни та екології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця

²Д.мед.н., професор кафедри гігієни та екології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця

Анотація: питання безконтрольного використання пестицидів досить гостро постає в системі державного контролю застосування хімічних засобів захисту рослин та носить глобальний характер. Адже, вплив хімічних препаратів становить небезпеку потенційного токсичного впливу на професійні та непрофесійні контингенти. Тому, вивчення та прогнозування можливих ризиків негативного впливу пестицидів є невід'ємною складовою при впровадженні їх в практичну діяльність сільськогосподарських та приватних фермерських господарств. Метою було прогнозування виникнення гострих токсичних ефектів у працівників, задіяних у обробках сільськогосподарських культур препаратами на основі нового інсектициду спіромезифену та представника авермектинів – абамектину. Матеріали і методи дослідження. Для розрахунку коефіцієнтів можливого інгаляційного отруєння використали фізико-хімічні властивості і норми витрати досліджуваних діючих речовин препарату Оберон Рапід 240 SC, КС, методичні підходи ДСанПіН 8.8.1.002-98, а для визначення можливості виникнення гострих токсичних ефектів, з урахуванням вибіркової дії, використали методiku Сергєєва С.Г., яка враховує два шляхи потенційного надходження хімічних речовин до організму – інгаляційний і дермальний. Результати. Згідно з «Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності» спіромезифен та абамектин, а також препарати на їхній основі, відносяться до IV класу небезпечності за коефіцієнтом можливого інгаляційного отруєння, який становив менше 0,5. За показниками інгаляційних та дермальних коефіцієнтів вибіркової дії досліджувані сполуки були віднесені до речовин з високою вибірковою дією, окрім величини коефіцієнту інгаляційного впливу абамектину, який становив менше 100 і дозволив віднести сполуку до речовин з відносно низькою вибірковою дією. Висновки. Отримані дані свідчать про низьку ймовірність виникнення гострих отруєнь при використанні препаратів на основі інсектицидів – спіромезифену та абамектину, а також про їх відносну безпечність та малу вірогідність у виникненні гострих токсичних ефектів при надходженні інгаляційним шляхом та при потраплянні на шкіру.

Ключові слова: пестициди, інсектициди, леткість, хвороби працівників сільського господарства.

Вступ. Питання безпечного застосування хімічного захисту рослин аграріями та фермерами носить глобальний характер і несе небезпеку, насамперед, для споживачів, об'єктів довкілля, а також безпосередньо для працівників, які працюють з ними (Дрожжана О.У., 2018; SEEDS, 2021, пара. 1-3). Провідне місце (майже половину) в структурі професійних захворювань серед робітників сільського господарства становлять отруєння хімічними засобами захисту рослин (Антоненко А.М., 2018; Новохацька О.О., 2017).

Порушення технології використання пестицидів, застосування засобів захисту рослин, що зареєстровані на іншій культурі, збільшення дози препарату та відсутність засобів індивідуального захисту при

обробці – є найбільш частими порушеннями гігієнічних регламентів та нормативів при роботі з отрутохімікатами (Дрожжана О.У., 2018; SEEDS, 2021, пара. 1-3).

Тому, посилення державного контролю за дотриманням правил застосування пестицидів та забезпечення згідно Конституції України (ст. 42) права кожного громадянина нашої держави на «належні, безпечні і здорові умови праці» і закріплення цих прав законом України «Про охорону праці» (Верховна Рада України, 1992) вимагає вивчення ризиків та прогнозування можливих проблем зі здоров'ям для працівників, що залучені в роботі з пестицидами.

Мета роботи. Прогнозування виникнення гострих токсичних ефектів у працівників, залучених в

обробках сільськогосподарських культур препаратами на основі нового інсектициду спіромезифену та представника авермектинів – абамектину.

Матеріали та методи дослідження. Для оцінки ризику виникнення гострих отруєнь у працівників сільського господарства, що використовують для обробки препарат Оберон Рапід 240 SC, КС, в якому діючими речовинами виступають спіромезифен (представник нового класу інсектицидів – кетоенолів) та абамектин (похідний авермектинів) враховували фізико-хімічні властивості пестицидів та їх норми витрати (для спіромезифену – 0,37 кг/га, для абамектину – 0,162 кг/га).

Для оцінки впливу спіромезифену та абамектину на організм працівників, які працюють з препаратами на їх основі, були розраховані коефіцієнти можливого інгаляційного отруєння (КМІО) досліджуваних інсектицидів, керуючись матеріалами (Є.Г. Гончарук, Ю.І. Кундієв & В.Г. Бардов, 1995). Для розрахунку величини КМІО використовували формулу:

$$\text{КМІО} = C_{20} / \text{ЛК}_{50}$$

де C_{20} – концентрація пестициду, якої максимально дається досягти в повітрі при температурі 20 °С, мг/м³;

ЛК_{50} – середня смертельна концентрація пестициду в повітрі, мг/м³.

Результати розрахунків КМІО оцінили згідно (МОЗ, 1998). Тобто, якщо величина КМІО більше 10,0 – сполуки надзвичайно небезпечні (I клас), 10,0-2,1 – високо небезпечні (II клас), 2,0-0,5 – помірно небезпечні (III клас), менше 0,5 – малонебезпечні (IV клас) (МОЗ, 1998).

Оцінку можливості виникнення гострих токсичних ефектів при роботі з даними інсектицидами з урахуванням вибіркості їх дії провели за методикою, яка була запропонована Сергеевим С.Г. зі співавт. (Сергеев С.Г., Чайка Ю.Г., 2008).

Згідно неї враховуються два шляхи потенційного надходження хімічних речовин до організму – інгаляційний і дермальний. Для цього використали інтегральний показник – коефіцієнт вибіркості дії (КВД), який дозволяє кількісно оцінити небезпечність гострого впливу пестициду на організм теплокровних тварин та людину.

Провели розрахунки коефіцієнта вибіркості дії пестицидів при інгаляційному впливі ($\text{КВД}_{\text{інг}}$) та коефіцієнта вибіркості дії пестицидів при дермальному впливі ($\text{КВД}_{\text{дерм}}$) за формулами наведеними у (Сергеев С.Г., Чайка Ю.Г., 2008):

$$\text{КВД}_{\text{інг}} = (\text{ЛК}_{50} \cdot 0,16) / (H \cdot 16,2),$$

де ЛК_{50} – середня смертельна концентрація препарату/д.р. у повітрі для лабораторних шурів, мг/м³;

0,16 – коефіцієнт перерахунку концентрації в дозу;

H – норма витрат препарату/д.р., кг/га;

16,2 – коефіцієнт, що враховує вагу та площу тіла

лабораторних шурів, величину дози й норми витрат препарату.

$$\text{КВД}_{\text{дерм}} = (\text{ЛД}_{50\text{д}}) / (H \cdot 16,2),$$

де $\text{ЛД}_{50\text{д}}$ – середня смертельна доза в разі нанесення препарату/д.р. на шкіру лабораторних шурів, мг/кг;

H – норма витрат препарату /д.р., кг/га;

16,2 – коефіцієнт, що враховує вагу та площу тіла лабораторних шурів, величину дози й норми витрат препарату.

Для оцінки показників вважали, що при величині $\text{КВД} < 1$ інсектицид має надзвичайно низьку вибіркості дії, при КВД від 1 до 99 – низьку вибіркості дії та при $\text{КВД} > 100$ – достатню вибіркості дії (Сергеев С.Г., Чайка Ю.Г., 2008).

Результати та обговорення. Основні фізико-хімічні властивості діючих речовин препарату Оберон Рапід 240, SC, КС наведені в таблиці 1 (PPDB Spiromesifen, RuPest.ru Abamectin).

Згідно даних табл. 1 тиск насиченої пари абамектину становить менше 1×10^{-5} мм. рт. ст., що дозволяє віднести його до нелетких сполук та свідчить про малоймовірність надходження сполуки в повітря у вигляді пари. Спіромезифен за цим же критерієм відноситься до високолетких речовин (PPDB, 2021).

Для оцінки показників небезпеки потенційного виникнення гострих токсичних ефектів у працівників при роботі з досліджуваними інсектицидами (КМІО, $\text{КВД}_{\text{інг}}$, $\text{КВД}_{\text{дерм}}$) було проведено їх числові розрахунки. Дані наведені в таблиці 2.

Значення КМІО досліджуваних інсектицидів (табл. 2) становили $2,8 \times 10^{-5}$ і $3,3 \times 10^{-6}$ для спіромезифену та абамектину, відповідно. Це вказує на низьку ймовірність гострого інгаляційного отруєння в разі використання препаратів на їхній основі, а саме препарату Оберон Рапід 240, КС. Відповідно до «Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності» (МОЗ 1998) ці сполуки, а також хімічні засоби захисту рослин на їхній основі належать до IV класу небезпечності за дослідженим критерієм ($\text{КМІО} < 0,5$).

Величини $\text{КВД}_{\text{інг}}$ та $\text{КВД}_{\text{дерм}}$ для спіромезифену становили понад 100 (130 та 334, відповідно), що свідчило про достатньо високу вибіркості дії його дії при вдиханні працівниками в процесі обробки культур на різних етапах вегетації і при потенційному потраплянні через шкіру робітників.

Для абамектину $\text{КВД}_{\text{інг}}$ становив 3,1 та дозволив віднести сполуку до речовин з відносно низькою вибіркості дії. Це було пов'язано з низькою ЛК_{50} абамектину (51 мг/кг). При дермальному впливі $\text{КВД}_{\text{дерм}}$ абамектину, так само, як і спіромезифену, становив більше 100 (126), що також дозволяє віднести його до сполук з високою вибіркості дії при можливо надходженні речовини через шкірні покриви.

Розраховані індексні величини свідчать про низьку ймовірність виникнення гострих токсичних

Таблиця 1. – Фізико-хімічні властивості спіромезифену та абамектину (PPDB, RuPest.ru)

Ознака	Спіромезифен	Абамектин (B _{1a} і B _{1b})
Емпірична формула	C ₂₃ H ₃₀ O ₄	C ₄₈ H ₇₂ O ₁₄ і C ₄₇ H ₇₀ O ₁₄
Відносна молекулярна маса	370,48	873,11 і 859,08
Тиск пари (при 20°C), мПа	7×10 ⁻³	3,7×10 ⁻⁶
Леткість, мг/м ³	1,4×10 ⁻¹	1,7×10 ⁻⁴
Температура плавлення, °C	98,0	161,8-169,4
Розчинність у воді (при 20 °C),мг/дм ³	0,13	1,21

ефектів у працівників сільського господарства в разі потрапляння досліджуваних інсектицидів як кризь шкіру, так і дихальні шляхи. Виключенням є КВД_{дерм} абамектину, що свідчить про більш високу небезпечність сполуки, в порівнянні зі спіромезифеном, при потенційному надходженні його через шкіру. Також величини КВД_{інг.} та КВД_{дерм} спіромезифену дещо вищі за показники абамектину, що характеризують інсектицид, як більш безпечний при застосуванні препаратів на його основі для працівників сільського господарства. Проте, абамектин має нижче значення КМІО (табл. 2).

Висновки.

1. Визначено, що для двох сполук величини КМІО менше 0,5, а це свідчить про те, що виникнення гострих отруєнь при використанні препаратів на основі інсектицидів – спіромезифену та абамектину є малоймовірним. За цим критерієм досліджувані речовини, а відповідно і препарат Оберон Рапід 240, SC, KC на їхній основі, належать до IV класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98.

2. Розраховані показники коефіцієнтів вибіркості дії пестицидів при інгаляційному (КВД_{інг.}) та дермальному впливі (КВД_{дерм.}) для препарату Оберон Рапід 240 SC, KC і для його діючих речовин становлять більше 100, що дозволяє віднести їх до інсектицидів з відносною безпечністю дії у виникненні гострих токсичних ефектів при надходженні інгаляційним шляхом та при потраплянні на шкіру. Лише КВД_{дерм.} абамектину свідчить про низьку вибіркості дії сполуки.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Авторські внески: збір, аналіз та інтерпретацію даних, зазначених у роботі - Т.І., написання роботи - Т.І., А.А.

Джерела фінансування. Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

Таблиця 2. – Оцінка безпеки виникнення гострих токсичних ефектів у працівників при інгаляційному та дермальному надходженні спіромезифену та абамектину

Діюча речовина	Коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння (КМІО)	Норма витрати діючої речовини, кг/га	КВД _{інг.}	КВД _{дерм.}
Спіромезифен	2,8×10 ⁻⁵	0,37	130	334
Абамектин	3,3×10 ⁻⁶	0,162	3,1	126

ЛІТЕРАТУРА

Антоненко, А. М. (2018). Прогнозування розвитку гострих отруєнь у сільськогосподарських робітників при використанні фунгіцидів на основі діючих речовин – індукторів монооксигеназної системи печінки. *Український журнал з проблем медицини праці*, (1), 57-60.

Верховна Рада України, З. (1992). Про охорону праці.

Дрожжана, О. У. (2018). *Професійні захворювання у сфері сільського господарства* (Doctoral dissertation, Полтавський національний педагогічний університет).

Гончарук Є.Г., Кундієв Ю.І., & Бардов В.Г. (1995). та ін. Загальна гігієна. Пропедевтикагігієни / За ред. Є.Г. Гончарука. К.: Вища школа, 465-479.

Міністерство охорони здоров'я України (1998). Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСанПіН 8.8.1.002-98.

Новошацька, О. О. (2017). Прогнозування розвитку гострих отруєнь у сільськогосподарських працівників при використанні пестицидів в системі хімічного захисту картоплі. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, (2), 20-24.

[Отруєння пестицидами: прогалани в законодавстві та безвідповідальність фермерів \(2021\). SEEDS.](#)

Сергєєв, С. Г., & Чайка, Ю. Г. (2008). Оценка возможности возникновения острых токсических эффектов при работе с пестицидами с учетом их избирательности действия. *Сучасні проблеми токсикології*, (4), 29-31.

[PPDB. Spiromesifen.](#)

[RuPest.ru. Abamectin.](#)

RISK ASSESSMENT AND PREDICTION OF THE POSSIBILITY OF ACUTE TOXIC EFFECTS ON WORKERS WHEN APPLY- ING OBERON RAPID 240 SC

Tkachenko Inna¹, Antonenko Anna²

¹ Post-graduate student of the Hygiene and Ecology Department № 1 of Bogomolets National Medical University

² D.Med.Sc., professor of the Hygiene and Ecology Department № 1 of Bogomolets National Medical University

Abstract: the issue of uncontrolled pesticides application is quite acute in the system of state control over the use of chemical plant protection products and is of a global nature. Indeed, the dangerous effect of chemicals is a potential toxic effect on professional and non-professional contingents. Therefore, the study and forecasting of possible risks of negative effects of pesticides is an integral part of their implementation in the practical activities of agricultural and private farms. The aim was to predict the occurrence of acute toxic effects on workers involved in the treatment of crops with formulation based on the new insecticide spiromesifen and a representative of avermectins, abamectin. Materials and methods. To calculate the coefficients of possible inhalation poisoning, the physic-chemical properties and consumption rates of the studied active ingredients of the Oberon Rapid 240 SC formulation, the methodical approaches from State Standard 8.8.1.002-98 were used, and to determine the possibility of acute toxic effects, taking into account the selectivity of their action, we used the Sergeev's S.G. method, taking into

ОЦЕНКА РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ В РАБОТНИКОВ ПРИ РАБОТЕ С ПРЕПАРАТОМ ОБЕРОН РАПИД 240 SC, КС

Ткаченко Инна¹, Антоненко Анна²

¹ Аспирант кафедры гигиены и экологии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца

² Д.мед.н., профессор кафедры гигиены и экологии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца

Аннотация: вопрос бесконтрольного использования пестицидов достаточно остро стоит в системе государственного контроля применения химических средств защиты растений и носит глобальный характер. Ведь, влияние химических препаратов может составлять опасность потенциального токсического воздействия на профессиональные и непрофессиональные контингенты. Поэтому, изучение и прогнозирование возможных рисков негативного воздействия пестицидов является неотъемлемой составляющей при внедрении их в практическую деятельность сельскохозяйственных и частных фермерских хозяйств. Целью было прогнозирование возникновения острых токсических эффектов у работников, задействованных в обработках сельскохозяйственных культур препаратами на основе нового инсектицида спиромезифена и представителя авермектинов – абамектина. Материалы и методы. Для расчета коэффициентов возможного ингаляционного отравления использовали физико-химические свойства и нормы расхода исследуемых действующих веществ препарата Оберон Рапид 240 SC, КС, методические подходы ДСанПин 8.8.1.002-98, а для определения возможности возникновения острых

account two ways of potential entry of chemicals into the body – inhalation and dermal. Results. According to the “Hygienic classification of pesticides by the degree of hazard”, spiromesifen and abamectin, as well as formulation based on them, belong to the IVth hazard class according to the coefficient of possible inhalation poisoning, which was less than 0.5. In terms of inhalation and dermal coefficients of selectivity of action, the studied compounds were classified as substances with a high selectivity of action, except for the value of the coefficient of inhalation action of abamectin, which was less than 100 and made it possible to classify the compound as substances with a relatively low selectivity of action. Conclusions. The obtained data indicate a low possibility of acute poisoning when using formulations based on insecticides – spiromesifene and abamectin, as well as their relative safety in the occurrence of acute toxic effects when inhaled and in contact with the skin.

Key words: [pesticides](#), [insecticides](#), [volatilization](#), [agricultural workers' diseases](#).

токсических эффектов, с учетом избирательности их действия, использовали методику Сергеева С.Г., учитывающей два пути потенциального поступления химических веществ в организм – ингаляционный и дермальный. Результаты. Согласно «Гигиенической классификации пестицидов по степени опасности» спиромезифен и абамектин, а также препараты на их основе, относятся к IV классу опасности по коэффициенту возможного ингаляционного отравления, который составлял менее 0,5. По показателям ингаляционных и дермальных коэффициентов избирательности действия исследуемые соединения были отнесены к веществам с высокой избирательностью действия, кроме величины коэффициента ингаляционного воздействия абамектина, который составлял менее 100 и позволил отнести соединение к веществам с относительно низкой избирательностью действия. Выводы. Полученные данные свидетельствуют о низкой вероятности возникновения острых отравлений при использовании препаратов на основе инсектицидов – спиромезифена и абамектина, а также об их относительной безопасности и малую возможность возникновения острых токсических эффектов при поступлении ингаляционным путем и при попадании на кожу.

Ключевые слова: пестициды, инсектициды, летучесть, болезни сельскохозяйственных рабочих.

**The Editorial Board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal (USMYJ)
would like to thank all the reviewers in 2021**

Abdryakhimova Ts.	Kopchak A.	Panfilova H.
Aliekperova N.	Korshak V.	Panova T.
Androschuk O.	Korshun M.	Pelykh V.
Antonenko K.	Kostuk I.	Polishchuk M.
Antonenko M.	Kovaltsova M.	Polova Zh.
Assonov D.	Koziko N.	Popovych D.
Benyuk S	Kryvopustov S.	Potaskalova V.
Bezrodna O.	Kurochka V	Reva T.
Bilyansky L.	Lezhneva O.	Rotova S.
Blagaia A.	Lutsyk A.	Rudenko Ju.
Borisenko M.	Lyakhotska A.	Shadrin V.
Dorofeyeva E.	Maevsky A.	Shef G.
Dyudina I.	Maksymenko M.	Shkrobot S.
Fedorov D.	Matolinets O.	Shumeiko M.
Filipyuk A.	Mostbauer H.	Silaieva O.
Firsova M.	Moyseyenko V.	Topchiy D.
Gnyloskurenko G.	Mozyrskaya E.	Tsyganok A.
Gubska Olena	Mukharovska I.	Tsyryuk O.
Horobets A.	Muravskiy A.	Yanitskay A.
Karpenko O.	Natrus L.	Yarema N.
Khaitovych M.	Nekhanevych O.	Yarembash K.
Kiselev.S	Nizhenkovskaya I.	Yevtushenko V.
Klymenko O.	Omelyanovich V.	Zakharash Yu.

**Редакційна колегія Українського науково-медичного молодіжного журналу (УНММЖ)
висловлює подяку всім рецензентам у 2021 році.**

Абдрахімова Ціра Борисівна	Копчак Андрій Володимирович	Панфілова Ганна Леонідівна
Алєкперова Наталія Валеріївна,	Коршак Василій Михайлович	Пелих Володимир Євгенович
Андрощук Ольга Василівна	Коршун Марія Михайлівна	Поліщук Микола Єфремович
Антоненко Катерина Володимирівна	Костюк Ірина Анатоліївна	Полова Жанна Миколаївна
Антоненко Марина Юріївна	Кривопустов Сергій Петрович	Попович Дарія Володимирівна
Ассонов Дмитро Олександрович	Курочка Валентина Валеріївна	Потаскалова Вікторія Сергіївна
Безродна Олександра Вікторівна	Лежньова Олена Василівна	Рева Тетяна Дмитрівна
Бенюк Світлана Василівна	Луцик Андрій Петрович -	Ротова Світлана Олексіївна
Білянський Леонід Семенович	Ляхоцька Ада Володимирівна	Руденко Юлія Володимирівна
Білянський Леонід Семенович	Маєвський Олександр Євгенійович	Силаєва Ольга Святославівна
Благая Анна Вікторівна	Максименко Михайло Васильович	Топчій Дмитро Віталійович
Борисенко Михайло Іванович	Матолінець Оксана Михайлівна	Федоров Денис Олександрович
Гнилокурєнко Анна Валеріївна	Мозирська Олена Вікторівна	Філіпюк Анжеліка Левонівна
Горобець Анастасія Олександрівна	Мойсеєнко Валентина Олексіївна	Фірсова Марія Миколаївна
Губська Олена Юріївна	Мостбауер Галина Володимирівна	Хайтович Микола Валентинович
Дорофєєва Олена Євгенівна	Муравський Андрій Володимирович	Циганок Андрій Михайлович
Дюдїна Ілона Олександрівна	Мухаровська Інна Романівна	Цирюк Олена Іванівна
Евтушенко Віталій В'ячеславович	Натрус Лариса Валентиновна	Шадрін Валерій Олегович
Захараш Юрій Леонідович	Неханевич Олег Борисович	Шеф Геннадій Геннадійович
Карпенко Олена Вячеславна	Ніженковська Ірина Володимирівна	Шкробот Світлана Іванівна
Кисельов Сергій Михайлович	Омелянєвич Віталій Юрійович	Шумейко Микола Володимирович
Клименко Олена Володимирівна	Панова Тетяна Іванівна	Яницька Леся Васильівна
Ковальцова Марина Вікторівна		Ярема Надія Іванівна
Козіко Наталія Олександрівна		Яримбаш Ксенія Сергіївна

**Редакционная коллегия Украинского научно-медицинского молодежного журнала (УНММЖ)
выражает благодарность всем рецензентам у 2021 году**

Абдрахимова Цира Борисовна	Ковальцова Марина Викторовна	Панова Татьяна Ивановна
Алекперова Наталья Валерьевна,	Козико Наталья Александровна	Панфилова Анна Леонидовна
Андрощук Ольга Васильевна	Копчак Андрей Владимирович	Пелих Владимир Евгеньевич
Антоненко Екатерина Владимировна	Коршак Василий Михайлович	Полищук Николай Ефремович
Антоненко Марина Юрьевна	Коршун Мария Михайловна	Полова Жанна Николаевна
Ассонов Дмитрий Александрович	Костюк Ирина Анатольевна	Попович Дарья Владимировна
Безродная Александра Викторовна	Кривопустов Сергей Петрович	Потаскалова Виктория Сергеевна
Бенюк Светлана Васильевна	Курочка Валентина Валерьевна	Рева Татьяна Дмитриевна
Белянский Леонид Семенович	Лежнева Елена Васильевна	Ротова Светлана Алексеевна
Белянский Леонид Семенович	Луцик Андрей Петрович -	Руденко Юлия Владимировна
Благая Анна Викторовна	Ляхоцкая Ада Владимировна	Силаева Ольга Святославовна
Борисенко Михаил Иванович	Маевский Александр Евгеньевич	Топчий Дмитрий Витальевич
Гнилокурченко Анна Валерьевна	Максименко Михаил Васильевич	Федоров Денис Александрович
Воробей Анастасия Александровна	Матолинец Оксана Михайловна	Филипюк Анжелика Леоновна
Губская Елена Юрьевна	Мозырская Елена Викторовна	Фирсовая Мария Николаевна
Дорофеева Елена Евгеньевна	Моисеенко Валентина Алексеевна	Хайтович Николай Валентинович
Дюдина Илона Александровна	Мостбауэр Галина Владимировна	Цыганок Андрей Михайлович
Евтушенко Виталий Вячеславович	Муравский Андрей Владимирович	Цирюк Елена Ивановна
Захараш Юрий Леонидович	Мухаровская Инна Романовна	Шадрин Валерий Олегович
Карпенко Елена Вячеславна	Натрус Лариса Валентиновна	Шеф Геннадий Геннадиевич
Киселев Сергей Михайлович	Неханевич Олег Борисович	Шкробот Светлана Ивановна
Клименко Елена Владимировна	Ниженковская Ирина Владимировна	Шумейко Николай Владимирович
	Емельянович Виталий Юрьевич	Яницкая Леся Васильевна
		Ярема Надежда Ивановна
		Яримбаш Ксения Сергеевна



Видавничий дім «АДЕФ-Україна»
01030, Київ, вул. Б. Хмельницького, 32, оф. 40а
тел.: +380442840860, факс: +380442840850
e-mail: adef@adef.com.ua
www.adef.com.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4605 від 28.08.2013р.

Підписано до друку 22.12.2021р.
Формат 60×84/8, друк офсетний, папір офсетний
Тираж 50, Зам. № Ж-2021/22.12.

Издательский дом «АДЕФ-Украина»
01030, Киев, ул. Б. Хмельницкого, 32, оф. 40
тел.: + 380442840860, факс: +380442840850
e-mail: adef@adef.com.ua
www.adef.com.ua

Свидетельство субъекта издательского дела
ДК № 4605 от 28.08.2013р.

Подписано в печать 22.12.2021р.
Формат 60×84/8, печать офсетная, бумага офсетная
Тираж 50, Зам. № Ж-2021/22.12.

«ADEF-Ukraine» Publishing House
01030, Kyiv, B. Khmel'nitskogo str., 32, of 40a
tel.: +380442840860, fax: +380442840850
e-mail: adef@adef.com.ua
www.adef.com.ua

Certificate of the subject of publishing
ДК № 4605 dated 28.08.2013

Signed in print on 22.12.2021
Format 60×84/8, offset print, offset paper
Circulation: 50 Order № J-2021/22.12.