

Dynamics of anemia panel in patients after sleeve gastrectomy in the long-term follow-up

O. O. Kalashnikov^{IB B,C,D}, I. M. Todurov^{IB A,E,F}, A. A. Hrynevych^{IB D,E}, S. I. Mazii^{IB A,B}

State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv

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

Keywords:

gastrectomy, anemia, iron deficiency, ferritin, vitamin B12, long-term outcomes.

Ключові слова:

рукавна резекція шлунка, анемія, дефіцит заліза, феритин, вітамін B12, віддалені результати.

Надійшла до редакції /
Received: 06.10.2025

Після доопрацювання /
Revised: 05.11.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 03.12.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Obesity and bariatric surgery are global challenges; however, long-term postoperative patients may develop disorders of iron and vitamin metabolism that culminate in anemia. Timely laboratory surveillance is essential to detect preclinical deficiencies.

The aim of the study: to evaluate changes in anemia panel indicators in patients after sleeve gastrectomy in the long-term postoperative period.

Materials and methods. A retrospective cohort of 114 adults with morbid obesity who underwent primary sleeve gastrectomy was analyzed. Preoperative anthropometry and anemia panel were within reference limits. Laboratory follow-up included hemoglobin, ferritin, serum iron, transferrin, and vitamin B12, assessed preoperatively and at 36 months after SG (overall observation period up to 60 months). Statistics: Kolmogorov–Smirnov, Levene, Wilcoxon for paired non-normal data, Pearson correlations, and multivariate linear regression (predictors: serum iron, ferritin, transferrin, vitamin B12); significance $p < 0.05$.

Results. At 36 months, anemia was present in 23.7 % (27/114). Compared with baseline, Hb decreased from 143 [136.0–150.0] to 136.7 [127.7–142.0] g/L ($p = 0.001$), serum iron from 20.8 [17.0–23.7] to 11.6 [3.9–18.8] $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.001$), and ferritin from 126.2 [90.7–191.0] to 10.9 [9.4–95.5] ng/mL ($p = 0.001$); vitamin B12 showed no significant change ($p = 0.053$). Overall, anemia-panel disorders were frequent: latent iron deficiency 26.3 %, iron deficiency without anemia 15.8 %, iron-deficiency anemia 15.8 %, anemia without iron deficiency (likely B12/folate) 5.3 %, and combined deficiency 2.6 % (total 65.8 % with any disorder). Hemoglobin correlated with serum iron ($r = 0.443$; $p = 0.001$) and ferritin ($r = 0.359$; $p = 0.001$). In multivariate regression ($F = 8.47$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.237$), independent predictors of hemoglobin were serum iron ($\beta = 0.410$; $p = 0.001$) and vitamin B12 ($\beta = 0.180$; $p = 0.038$); ferritin and transferrin were not independent predictors; no critical multicollinearity ($VIF < 2.2$).

Conclusions. Three years after sleeve gastrectomy, nearly one quarter of patients develop anemia and two thirds exhibit anemia-panel abnormalities, predominantly iron-related. Monitoring limited to hemoglobin misses a large burden of latent deficiency. A standardized follow-up that includes ferritin, serum iron, transferrin, and vitamin B12-alongside timely nutritional correction-should be routine to prevent progression to manifest anemia and its complications.

Modern medical technology. 2025;17(4):239-246

Динаміка анемічної панелі у пацієнтів після рукавної резекції шлунка у віддаленому післяопераційному періоді

O. O. Калашніков, I. M. Тодуров, A. A. Гриневич, С. I. Мазій

Ожиріння та бариатрична хірургія є глобальними викликами. У віддаленому післяопераційному періоді у пацієнтів можуть розвиватися порушення обміну заліза та вітамінів, що призводять до анемії. Своєчасний лабораторний моніторинг є важливим для виявлення доклінічних дефіцитів.

Мета роботи – оцінити зміни показників «анемічної панелі» у пацієнтів після рукавної резекції шлунка (РРШ) у віддаленому післяопераційному періоді.

Матеріали і методи. Проаналізовано ретроспективну когорту з 114 дорослих із морбідним ожирінням, яким було виконано первинну РРШ. Передопераційні антропометричні показники та «анемічна панель» перебували в межах референтних значень. Лабораторний нагляд включав гемоглобін (Hb), феритин, сироваткове залізо, трансферин і вітамін B12, що оцінювали до операції та через 36 місяців після РРШ (загальний період спостереження – до 60 місяців). Статистика: Колмогорова–Смирнова, Левена, Вілкоксона для парних даних, що не відповідають закону нормального розподілу, кореляції Пірсона та багатофакторна лінійна регресія (предиктори: сироваткове залізо, феритин, трансферин, вітамін B12); рівень значущості $p < 0,05$.

Результати. Через 36 місяців анемію виявлено у 23,7 % (27/114). Порівняно з вихідним рівнем Hb знизився з 143 [136,0–150,0] до 136,7 [127,7–142,0] г/л ($p = 0,001$), сироваткове залізо – з 20,8 [17,0–23,7] до 11,6

[3,9–18,8] мкмоль/л ($p = 0,001$), феритин – зі 126,2 [90,7–191,0] до 10,9 [9,4–95,5] нг/мл ($p = 0,001$); рівень вітаміну В12 істотно не змінився ($p = 0,053$). Загалом порушення показників «анемічної панелі» були частими: латентний дефіцит заліза – 26,3 %, дефіцит заліза без анемії – 15,8 %, залізодефіцитна анемія – 15,8 %, анемія без дефіциту заліза (ймовірно, В12/фолатна) – 5,3 % і поєднаний дефіцит – 2,6 % (усього 65,8 % мали будь-які порушення). Гемоглобін корелював із сироватковим залізом ($r = 0,443$; $p = 0,001$) та феритином ($r = 0,359$; $p = 0,001$). У багатофакторній регресії ($F = 8,47$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,237$) незалежними предикторами Нь були сироваткове залізо ($\beta = 0,410$; $p = 0,001$) і вітамін В12 ($\beta = 0,180$; $p = 0,038$); феритин і трансферин не були незалежними предикторами; критичної мультиколінеарності не виявлено ($VIF < 2,2$).

Висновки. Через три роки після РРШ майже чверть пацієнтів мають анемію, а дві третини – порушення показників «анемічної панелі», переважно пов'язані з дефіцитом заліза. Моніторинг, обмежений лише гемоглобіном, пропускає значну частку латентних дефіцитів. Стандартизований нагляд, що включає феритин, сироваткове залізо, трансферин і вітамін В12, разом із своєчасною нутритивною корекцією має бути рутинним для запобігання прогресуванню до маніфестної анемії та її ускладнень.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 239-246

Over the past decades, obesity has become a global problem and is considered one of the leading medical and social problems of our time. Its spread is associated with a complex of intersectoral factors: changes in eating habits, decreased physical activity, urbanization, and economic changes. According to numerous studies, obesity is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular disease, non-alcoholic fatty liver disease, obstructive sleep apnea, and a shorter life expectancy [1].

Numerous systematic reviews and meta-analyses have shown that bariatric surgery significantly outperforms conservative methods of treating obesity in terms of effectiveness. After surgery, there is a sustained and long-term reduction in excess body weight, as well as compensation for obesity-related comorbidities [2].

Many years ago authors proposed sleeve gastrectomy (SG) as the first stage of biliopancreatic diversion with duodenal exclusion using the Hess–Marceau technique in patients with morbid obesity in order to reduce surgical risk. It later became clear that this method not only ensures effective weight loss but also promotes remission of concomitant metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension, and non-alcoholic fatty liver disease [3]. Due to its high clinical efficacy, relative technical simplicity, and favorable safety profile, SG has gained recognition as a standalone bariatric surgery. According to the latest report from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO), SG is the most common bariatric procedure in the world, accounting for approximately 58.4 % of all bariatric surgeries performed in 2022 [4].

SG is a restrictive bariatric surgery that doesn't mess with the anatomy of the small intestine and, unlike bypass surgeries, is usually seen as less risky for causing nutritional deficiencies. However, according to numerous publications, a high frequency of deficiencies, including changes in the anemia panel, associated with reduced intestinal absorption, has been described after Roux–Y gastric bypass or biliopancreatic diversion [5].

Despite the fact that SG is the most common bariatric procedure in the world, the number of researches devoted to the study of nutritional disorders after this operation remains limited. In the long term after SG, laboratory monitoring often focuses only on hemoglobin assessment, without proper analysis of other parameters of the anemia profile. This does not allow for the timely detection of latent disorders that may precede the development of clinically significant anemia with its potential complications.

Aim

To evaluate changes in anemia panel indicators in patients after sleeve gastrectomy in the long-term postoperative period.

Materials and methods

This retrospective study included 114 patients with morbid obesity who underwent sleeve gastrectomy. The postoperative observation period was 60 months.

This study was approved by the Commission on Compliance with Bioethics in conducting experimental and clinical research at the State Scientific Institution “Centre of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine” (protocol No. 2 dated September 3, 2025). All studies used the Declaration of Helsinki (6th edition, revised 2008, Seoul) and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (2006).

Prior to the start of the study, written informed consent was obtained from all participants for voluntary participation and the processing of personal data.

The inclusion criteria were: 1) patients aged 19 to 70 years; 2) BMI between 35 and 70 kg/m²; 3) patients after primary bariatric surgery, namely SG; 4) all patients included in this study did not follow the recommendations in the postoperative period and did not take vitamin and mineral supplements; 5) preoperative anemia profile indicators within normal limits; 6) absence of clinical or instrumental signs of acute or chronic inflammatory diseases that could affect ferritin levels or the interpretation of iron metabolism parameters; 7) written consent for the processing of personal data has been obtained.

Exclusion criteria: 1) patients after revision bariatric surgery; 2) less than 60 months after SG; 3) absence of a full range of key anemia indicators (hemoglobin, ferritin, serum iron, transferrin, and vitamin B12) after surgery; 4) patients with signs of inflammation (elevated C-reactive protein levels (>10 mg/L)) with the aim of minimizing the impact of the infectious-inflammatory component on ferritin levels.

The data evaluated (except for age and gender) included: before surgery – body weight, body mass index (BMI), and excess body weight (EBW); postoperative – body weight, BMI, percentage of excess body weight loss (%EBWL), and percentage of total body weight loss (%TBWL). Body weight and excess body

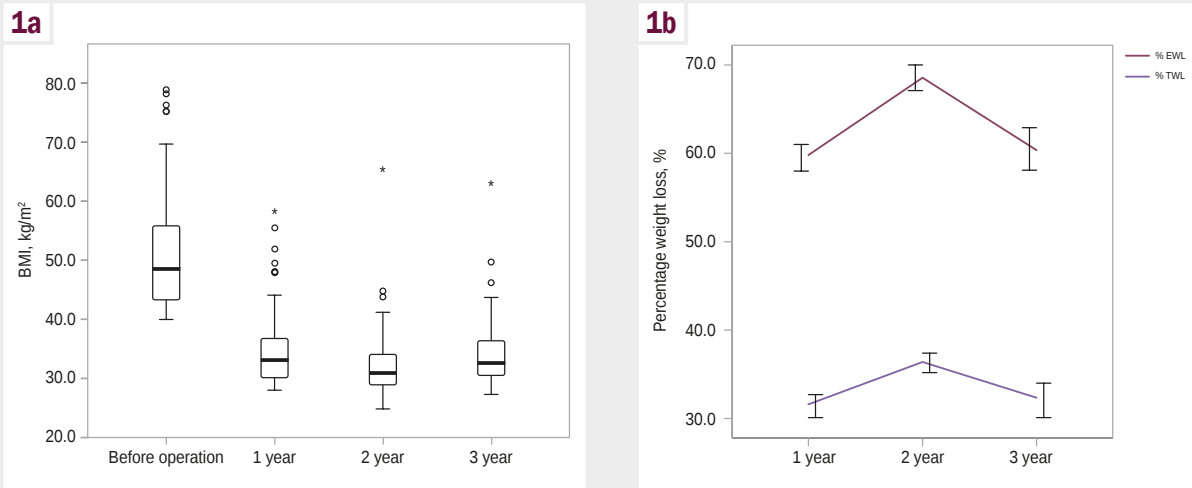


Fig. 1. Dynamics of BMI (a) and excess weight loss (b) in patients after SG.

weight in kilograms (kg), BMI in kg/m², %EBWL and %TBWL in percentages.

Laboratory parameters analyzed in this study: hemoglobin (Hb) (g/L), transferrin (μmol/L), ferritin (ng/mL), serum iron (μmol/L), and vitamin B12 (pg/mL).

Laboratory tests were performed on an EasyLyte Calcium biochemical analyzer (Medica, USA) and a CL-1000i chemiluminescence analyzer (Mindray, China).

The criteria approved by the World Health Organization (WHO) were used to classify anemia in patients. According to these recommendations, anemia is diagnosed when hemoglobin level is below 130 g/L in men and below 120 g/L in non-pregnant women.

Anthropometric and laboratory parameters were assessed before surgery and 3 years after sleeve gastrectomy.

Statistical data processing was performed using methods of variational and descriptive statistics with the help of the statistical analysis package SPSS Statistics: An IBM Company, version 23. Before starting the data analysis, the normality of the distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov criterion, and the equality of variances was checked using the Levin criterion. The study used descriptive statistical indicators: mean (M) and standard deviation (SD) (for normal distribution) or median (Me) and interquartile range (IQR) [25–75 %] (for non-normal distribution). To assess statistically significant differences in the mean values of quantitative characteristics that are not subject to the normal distribution law between two dependent samples, the nonparametric Wilcoxon criterion (W-criterion of Wilcoxon) was used. Pearson's correlation analysis was used to assess the relationship between biochemical parameters (hemoglobin, serum iron, ferritin, transferrin, and vitamin B12 levels). To identify factors affecting hemoglobin levels in the postoperative period, a multivariate linear regression analysis was performed including the variables: serum iron, ferritin, transferrin, and vitamin B12 levels. The significance of the model (F-criterion), the coefficient of determination (R², adjusted R²) and individual β-regression coefficients were evaluated. The presence of multicollinearity was checked using VIF (Variance Inflation Factor) and tolerance

(Tolerance); VIF values <5 were considered acceptable. Discrepancies in the results obtained were considered statistically significant at $p < 0.05$, which provides a 95 % probability level.

Results

The average age of all patients was 42.7 ± 12.4 years, ranging from 20 to 69 years. The male to female ratio was 58/56.

The average anthropometric values of patients before surgery were as follows: body weight – 150.9 ± 31.1 kg, BMI – 50.8 ± 9.5 kg/m², EBW – 83.3 ± 18.1 kg and %EBW – 125.6 ± 35.5 %. The distribution of patients by BMI was as follows: in 40 patients (35.1 %), BMI was in the range of 40.0–44.7 kg/m², in 23 patients (20.2 %) – 45.3–49.2 kg/m², in 32 (28.1 %) it was 50.0–59.5 kg/m², and in 19 patients (16.7 %) it was over 60 kg/m².

All patients underwent comprehensive laboratory and instrumental examinations prior to surgery in accordance with current clinical guidelines for the preoperative management of candidates for bariatric surgery. Anemia profile indicators (hemoglobin, ferritin, serum iron, and vitamin B12) were within reference values in all patients.

In the vast majority of patients (94.7 %), SG was performed via laparoscopic access, while only 5.3 % of cases used open access. The average length of postoperative hospital stay was 4.8 ± 1.5 days. No complications were recorded in the early postoperative period among the patients included in this study.

One, two, and three years after SG, the mean body weight and median BMI were 102.3 ± 18.7 kg and 33.1 [30.1–36.8] kg/m², respectively; 95.1 ± 16.5 kg and 30.9 [28.8–34.1] kg/m²; 100.9 ± 16.1 kg and 32.6 [30.5–36.5] kg/m². In general, a steady decrease in excess body weight was observed in the postoperative period. The average %EBWL after 1, 2, and 3 years was $59.1 \pm 8.3\%$, $67.6 \pm 9.1\%$, and $59.8 \pm 8.3\%$, respectively. At the same time, the average %TBWL at the same time points was $31.7 \pm 5.1\%$, $36.3 \pm 6.1\%$, and $32.3 \pm 6.7\%$, respectively. All these changes were statistically significant compared to preoperative values ($p < 0.05$) (Fig. 1).

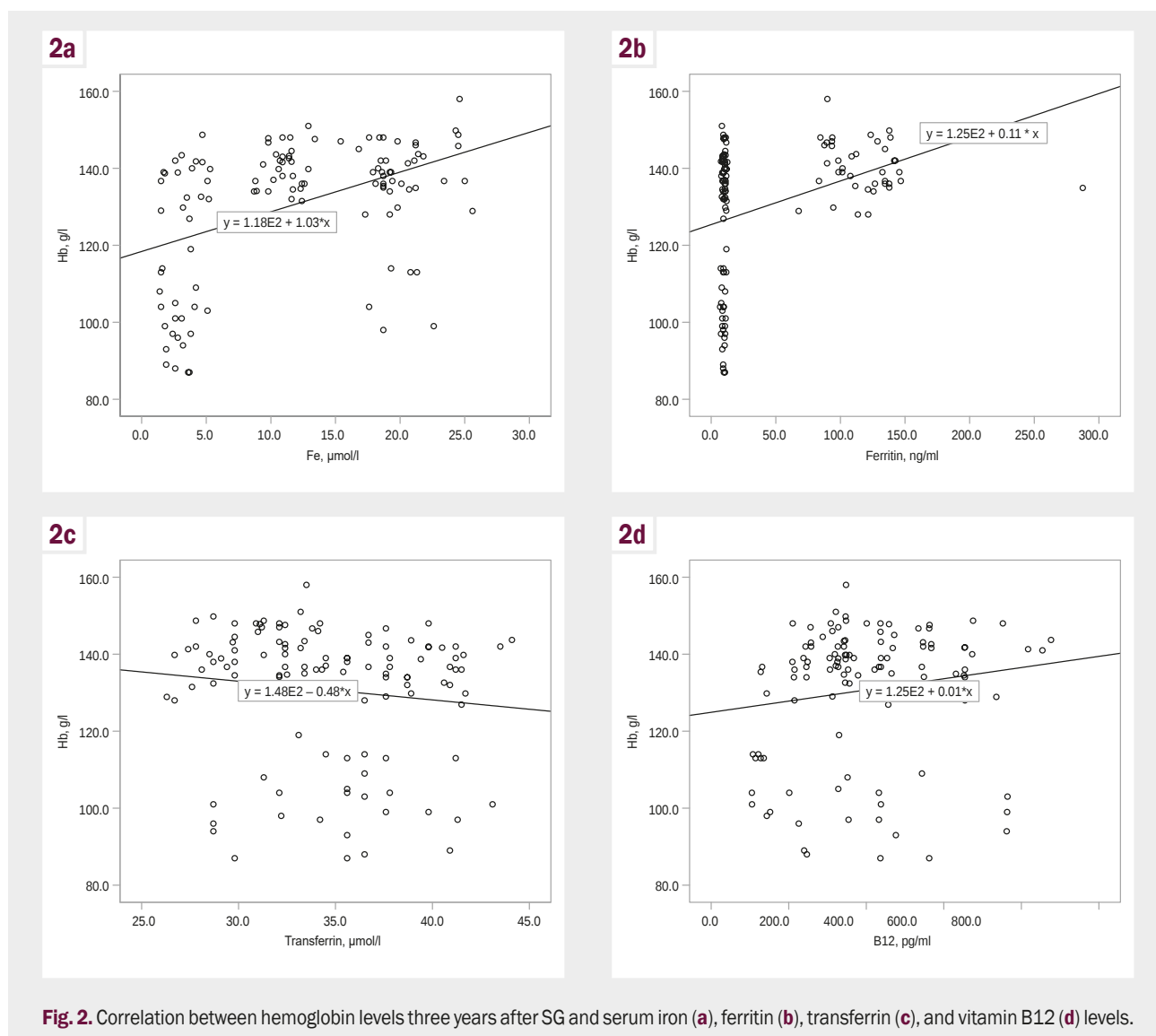


Fig. 2. Correlation between hemoglobin levels three years after SG and serum iron (a), ferritin (b), transferrin (c), and vitamin B12 (d) levels.

Three years after SG, anemia was detected in 27 patients (23.7 %). Analysis of anemia profile indicators showed a statistically significant decrease in hemoglobin levels from 143 [136.0–150.0] g/L to 136.7 [127.7–142.0] g/L ($W = 5.9$; $p = 0.001$), serum iron from 20.8 [17.0–23.7] $\mu\text{mol/L}$ to 11.6 [3.9–18.8] $\mu\text{mol/L}$ ($W = 7.8$; $p = 0.001$), and ferritin – from 126.2 [90.7–191.0] ng/mL to 10.9 [9.4–95.5] ng/mL ($W = 8.1$; $p = 0.001$). Vitamin B12 levels did not change significantly ($W = 1.9$; $p = 0.053$). The laboratory changes detected indicate iron metabolism disorders in a significant proportion of patients, even in the absence of clinically pronounced anemia.

Based on the biochemical indicators obtained, all examinees were classified into five clinical and laboratory groups:

- Group 1 – latent iron deficiency ($n = 30$; 26.3 %): decreased ferritin levels with normal or moderately decreased serum iron levels, without anemia;
- Group 2 – iron deficiency without anemia ($n = 18$; 15.8 %): decreased serum iron and ferritin with preserved hemoglobin levels;
- Group 3 – iron deficiency anemia ($n = 18$; 15.8 %): simultaneous decrease in hemoglobin, ferritin, and serum iron;

- Group 4 – anemia without iron deficiency ($n = 6$; 5.3 %): normal serum iron and ferritin levels with detected vitamin B12 or folic acid deficiency;

- Group 5 – anemia with combined deficiency ($n = 3$; 2.6 %): a combination of serum iron deficiency with simultaneous B12 or folate deficiency.

Patients in the first group ($n = 30$; 26.3 %) met the criteria for latent iron deficiency, a condition that precedes the development of manifest anemia. In these patients, the mean ferritin level was 10.1 ± 1.12 ng/mL, indicating iron depletion, with preserved hemoglobin levels (140.3 ± 5.4 g/L). The average serum iron level was 11.1 ± 1.3 $\mu\text{mol/L}$ and remained within the reference range in some patients. This profile indicates an early phase of iron metabolism disorder, when clinical symptoms are still absent or nonspecific, but biochemical markers already signal danger. Early detection of this condition is crucial for the prevention of iron deficiency anemia.

The second group included 18 patients (15.8 %) with biochemical signs of iron deficiency in the absence of anemia. The average serum iron level was 3.5 ± 1.3 $\mu\text{mol/L}$, ferritin was 10.2 ± 1.4 ng/mL, while hemoglobin remained within the reference

Table 1. Multivariate regression analysis of hemoglobin levels after 3 years after SG

Variable	B (β)	Standard error (SE)	Standardized coefficient (Beta)	t	p	VIF
Constant	119.085	13.267	–	8.976	<0.001	–
Serum iron	0.955	0.288	0.410	3.314	0.001	2.187
Ferritin	0.019	0.039	0.061	0.496	0.621	2.143
Transferrin	-0.221	0.335	-0.056	-0.660	0.511	1.040
Vitamin B12	0.017	0.008	0.180	2.105	0.038	1.043

range (137.2 ± 5.7 g/L). This laboratory results corresponds to the compensated phase of iron deficiency: despite normal hemoglobin levels, the body is functioning against a background of depleted iron stores. This is a predictor of the potential development of manifest anemia in the event of additional stress – chronic blood loss, inflammation, or insufficient iron intake from food. Patients in this group require careful monitoring and early preventive correction of their nutritional status.

The third group consisted of 18 patients (15.8 %) with manifest iron deficiency anemia, as evidenced by a significant decrease in hemoglobin (98.9 ± 8.7 g/L), ferritin (9.6 ± 1.3 ng/mL), and serum iron (2.9 ± 1.1 μmol/L). Some patients had typical clinical manifestations of anemia syndrome: general weakness, decreased exercise tolerance, and tachycardia. This type of anemia is more common for malabsorption syndrome after bypass bariatric surgery, but in our study, similar disorders were also observed after SG. The probable mechanism of anemia development in this cohort is a decrease in hydrochloric acid production (hypochlorhydria), which complicates the release and absorption of iron from food. Patients in this group require active nutritional correction and long-term monitoring with regular control of iron metabolism parameters.

The fourth group consisted of 6 patients (5.3 %) in whom anemia was accompanied by normal iron-binding profile parameters – serum iron level was 16.5 ± 1.8 μmol/L and ferritin – 85.1 ± 6.9 ng/mL, respectively. This profile indicates no iron deficiency, but the decrease in hemoglobin (112.2 ± 7.1 g/L) is likely due to a deficiency of other hematopoietic micronutrients, in particular vitamin B12 or folic acid. Patients in this group may develop megaloblastic anemia associated with impaired B12 absorption due to reduced intrinsic factor or malabsorption in the proximal small intestine. This type of anemia is potentially dangerous due to the likelihood of developing neurological complications such as paresthesia, ataxia, and cognitive impairment. Early diagnosis and administration of parenteral therapy are crucial for preventing irreversible changes.

The last group consisted of 3 patients (2.6 %) with mixed anemia, combining signs of both iron deficiency (serum iron level – 1.9 ± 0.6 μmol/L, ferritin level – 5.1 ± 1.1 ng/mL) and vitamin deficiency (vitamin B12 – 113.9 ± 8.2 pg/mL). The average hemoglobin level in this category was significantly reduced – 109.3 ± 7.2 g/L. The morphological picture of the blood showed signs of anisocytosis with a combination of normo- and macrocytic erythrocytes, indicating the multifactorial nature of erythropoiesis disorders. This combination is the result of profound nutritional imbalance after surgery, which involves several pathophysiological

mechanisms: decreased gastric secretion, impaired production of intrinsic factor, and malabsorption in various parts of the small intestine. These patients require careful clinical supervision and individualized replacement therapy, taking into account all components of the deficiency.

Thus, among the 114 patients included in the study, more than half (65.8 %) had varying degrees of anemia. The most common were latent iron deficiency, compensated deficiency without anemia, and overt iron deficiency anemia. There were also cases of anemia associated with vitamin B12 deficiency and anemia of mixed origin. Only one-third of patients (34.2 %) had stable laboratory values with no signs of deficiency. The data obtained emphasize the importance of long term laboratory monitoring in patients after SG.

A correlation analysis was performed between hemoglobin levels 60 months after surgery and laboratory parameters that could potentially affect erythropoiesis. The strongest positive correlation with hemoglobin was found for serum iron ($r = 0.443$; $p = 0.001$) and ferritin ($r = 0.359$; $p = 0.001$). The correlation with vitamin B12 levels was weaker ($r = 0.149$; $p = 0.056$) and did not reach statistical significance. Transferrin had a weak negative correlation ($r = 0.123$; $p = 0.095$), which was also not significant (Fig. 2). To identify independent predictors of hemoglobin levels, a multivariate regression analysis was performed including the following variables: serum iron, ferritin, transferrin, and vitamin B12. The main indicators are presented in Table 1.

The model proved to be statistically significant ($F = 8.473$; $p = 0.001$), with an overall coefficient of determination $R^2 = 0.237$, indicating that 23.7 % of the variation in hemoglobin levels was explained by the included variables. In the model, serum ferritin ($B = 0.955$; $p = 0.001$) and vitamin B12 ($B = 0.017$; $p = 0.038$) remained independently associated with hemoglobin levels. Other indicators included in the model (ferritin, transferrin) had no statistically significant effect. Multicollinearity testing revealed no critical violations ($VIF < 2.2$ for all variables).

The results confirm that serum iron and vitamin B12 levels are independent factors that affect hemoglobin levels in the long term in patients after SG. This highlights the importance of monitoring these indicators when assessing the risk of developing anemia.

Discussion

Anemic conditions remain one of the most common metabolic complications after bariatric surgery, even with proper pre- and postoperative nutritional support. After sleeve gastrectomy, the incidence of anemia varies from 12 % to 43 % in the long-term

postoperative period, which is due to a combination of decreased gastric secretion, reduced iron and folate intake, and impaired vitamin B12 absorption [6].

Although Roux-en-Y gastric bypass is a restrictive procedure and is not accompanied by a pronounced malabsorptive component, recent meta-analyses show that in the long term after surgery, the risk of developing iron deficiency may be comparable to that of bypass procedures. After Roux-en-Y gastric bypass, the prevalence of iron deficiency varies between 18–53 %, and after sleeve gastrectomy, it ranges from 1 to 54 %, depending on the duration of observation [7].

It is important to emphasize that anemia after bariatric surgery is multifactorial in nature, combining nutritional deficiency, changes in gastric acidity, chronic inflammation, and hormonal shifts. Studies indicate that 1 year after RYGB, hepcidin levels may increase, which inhibits iron absorption in the intestine (by reducing the expression of DMT1, the main transporter of non-heme iron) even in the absence of a chronic inflammatory component [8].

In the long term after surgery, the proportion of latent iron metabolism disorders also increases, with ferritin deficiency preceding the development of clinical anemia. A large meta-analysis of 31 studies (7,639 patients) reported that the prevalence of anemia increased from 7 % at baseline to 25 % at 36 months and 18 % at 60 months after surgery, while ferritin deficiency steadily increased to 27 % at 60 months, confirming that the drop in hemoglobin lags behind the depletion of iron stores [9]. Global research data confirm that monitoring hemoglobin levels alone is insufficient for the timely detection of iron deficiency.

In addition to restrictive bariatric interventions, the trend of anemic conditions is much more pronounced among shunting and malabsorptive techniques.

After Roux-en-Y gastric bypass surgery, the overall postoperative prevalence of diagnosed anemia is 26 %, with a clear time dependence: 15 % within ≤1 year, 27 % within >1-5 years, and 35 % within >5 years after surgery [9].

Additionally, in a direct comparison of Roux-en-Y gastric bypass with a single anastomosis and sleeve gastrectomy, the incidence of anemia was statistically higher after bypass surgery: at 12-24-36 months – 28.4 % – 37.6 % – 56.5 % versus 16.2 % – 19.7 % – 24.3 % after sleeve gastrectomy [10].

The most pronounced burden of anemia has been described for malabsorptive techniques such as biliopancreatic diversion (BPD): in a 42-month follow-up series, anemia was diagnosed in 43 % of patients despite active supplementation, which is consistent with the broader physiological component of these interventions [11].

The incidence of anemia of 23.7 % at 36 months after Roux-en-Y gastric bypass surgery obtained in our study is consistent with current sources. In the largest specialized meta-analysis, the authors described a prevalence of anemia of 25 % at 36 months (from 7 % at baseline and 18 % at 60 months), which is practically consistent with our estimate for the three-year mark [6]. Similar values are demonstrated by the prospective Tehran Obesity Treatment Study cohort, where the incidence of anemia in the group of patients after Roux-en-Y gastric bypass reached 24.3 % at 36 months of follow-up [10].

Direct comparison of the frequency of anemia after RRS between individual studies is significantly complicated by differences in diagnostic approaches and observation protocols. First, different authors use different thresholds for ferritin (from < 15 to < 50–100 µg/L, sometimes in combination with TSAT < 20%), and also take into account the influence of chronic inflammation, which can “mask” iron depletion, in different ways. Some cohorts rely solely on hemoglobin and ferritin levels, while others include an expanded panel (TSAT and transferrin) [12].

Comparing the incidence of anemia after sleeve gastrectomy between studies is complicated primarily by the variability of diagnostic thresholds. Even for the basic criterion—hemoglobin—thresholds vary based on gender, pregnancy status, altitude, and smoking habits. Moreover, in 2024, the WHO introduced updated recommendations for the hemoglobin cut-off, which differ from the previous system and inevitably affect the assessment of anemia prevalence across different populations [13]. Another aspect of the problem is the interpretation of ferritin as a marker of acute phase inflammation: in “clean” conditions, values <15–30 µg/L are often cited as a sign of deficiency, but in the presence of inflammation, many authors reasonably raise the threshold to <100 µg/L or use TSAT <20 %; without determining C-reactive protein and other biochemical pro-inflammatory markers, the same population gives different indicators of iron deficiency/anemia [14].

The methodological heterogeneity of global studies is also significant. The duration of follow-up and the frequency of check-points vary considerably, and diagnostic losses during follow-up, especially after 12–36 months, skew prevalence estimates, making them underestimated or unstable [15].

The routine postoperative use of proton pump inhibitors is generally inconsistent: it is common in many centers and may exacerbate iron deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery, creating an additional difference between cohorts with different protocols [16].

Focusing on the types of anemia profile disorders, it is important to note that after RYGB, the most common are: latent iron deficiency (low ferritin with normal hemoglobin), which often precedes manifest anemia, iron deficiency anemia (IDA), mixed forms (a combination of IDA with B12 deficiency or anemia of chronic disease), and B12 deficiency anemia itself, which is generally less common after sleeve gastrectomy than after bypass surgery, but is not an exception. Current studies agree that iron deficiency predominates in most cases, while B12 deficiency is more pronounced in Roux-en-Y gastric bypass surgery, but remains clinically significant in some patients after Roux-en-Y gastric bypass surgery, especially with insufficient postoperative supplementation [17].

The pathogenesis of these disorders after sleeve gastrectomy is multifactorial. First, hypochlorhydria after resection of the body and fundus of the stomach reduces iron recovery and the solubility of non-heme iron. In addition, long-term use of PPIs is associated with an increased risk and severity of AD in operated patients [17]. Second, hepcidin plays an important role in pathogenesis: even despite a reduction in low-grade inflammation after surgery, in prospective studies after one year, hepcidin levels may remain elevated, with a negative correlation with DMT1 in the duodenum – that is, even without intestinal bypass, hepcidin

is capable of limiting enteral iron absorption and contributing to functional deficiency [8].

When forming an overall picture of anemia in the postoperative period, it is important to understand that hemoglobin reflects only the end result of prolonged iron or vitamin B12 deficiency, rather than the initial changes in metabolic status. Its level may remain within normal limits even with significant depletion of iron stores, as evidenced by a decrease in ferritin and transferrin saturation long before the onset of clinical anemia. That is why hemoglobin is considered a “late” indicator, unsuitable for early diagnosis of nutritional disorders after bariatric surgery. Studies have shown that a 30–40 % decrease in ferritin often precedes a drop in hemoglobin 6–12 months after surgery [18].

According to the recommendations of the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and the British Obesity and Metabolic Surgery Society (BOMSS), screening for anemia after bariatric surgery should include not only hemoglobin, but also ferritin, vitamin B12, folates, and sometimes copper (Cu) and zinc (Zn) every 3–6 months during the first year and annually thereafter [19]. The European Association EASO also recommends a combined approach with the calculation of transferrin saturation and soluble transferrin receptor ratio (sTfR/log ferritin), which increases the sensitivity of iron deficiency diagnosis at the preclinical stage [17].

A detailed assessment of predictors of micronutrient deficiency, namely ferritin and vitamin B12, before the onset of clinical anemia is of unconditional prognostic value for the timely prescription of timely therapy. Patients with ferritin < 30 ng/mL and B12 < 200 pg/mL in the first 6 months after surgery have a 3.2 times higher risk of developing anemia after one year [20].

Thus, the results confirm that even with satisfactory hemoglobin levels in patients after bariatric surgery, the biochemical prerequisites for anemia syndrome develop at an early stage. Routine monitoring of hemoglobin levels alone is insufficient for adequate postoperative monitoring. In the future, it will be important to introduce the use of an expanded laboratory panel that includes ferritin, transferrin, vitamin B12, and folates, as well as early nutritional support. This approach will allow for the timely prevention of micronutrient deficiencies, improve long-term outcomes of surgical treatment, and enhance the quality of life of patients after metabolic surgery.

Conclusions

1. Three years after SG, 23.7 % of patients were diagnosed with anemia, accompanied by a significant decrease in hemoglobin, serum iron, and ferritin levels ($p = 0.001$), with stable vitamin B12 levels.

2. Anemia was detected in 65.8 % of patients. The most common variants were: latent iron deficiency (26.3 %), iron deficiency without anemia (15.8 %), overt iron deficiency anemia (15.8 %), isolated vitamin B12 deficiency (5.3 %), and combined forms of anemia (2.6 %).

3. According to multivariate regression analysis, the key predictors of decreased hemoglobin levels are serum iron ($p = 0.001$) and vitamin B12 ($p = 0.038$) concentrations. This highlights the need for regular monitoring of all key indicators

of anemia – hemoglobin, iron, ferritin, transferrin, vitamin B12, and folate – in patients after SG, even in the absence of clinical symptoms.

Perspectives for further research. Prospective studies with standardized follow-up checkpoints are needed to validate that serum iron and vitamin B12 independently predict hemoglobin after sleeve gastrectomy and to test optimized supplementation strategies. Future protocols should extend monitoring beyond hemoglobin to include ferritin, transferrin saturation, soluble transferrin receptor, C-reactive protein, and hepcidin to enable earlier detection of latent deficiencies and clarify pathophysiology. Comparative work across bariatric procedures and attention to methodological consistency would improve generalizability and refine postoperative screening algorithms.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

Kalashnikov O. O., MD, PhD, Senior Researcher, Leading Research Fellow of the Department of Minimally Invasive Surgery, Head of the Surgical Department, State Scientific Institution “Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine”, Kyiv. ORCID ID: 0000-0002-8224-8039

Todurov I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrine and Metabolic Surgery, Director of State Scientific Institution “Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine”, Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine. ORCID ID: 0009-0000-2134-0301

Hrynevych A. A., MD, Junior Researcher of the Department of Minimally Invasive Surgery, State Scientific Institution “Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine”, Kyiv. ORCID ID: 0000-0001-5307-7122

Mazii S. I., Clinical Laboratory Specialist, Head of the Laboratory, State Scientific Institution “Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine”, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-5862-1251

Відомості про авторів:

Калашніков О. О., лікар-хірург, канд. мед. наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії, зав. хірургічного відділення, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

Тодуров І. М., лікар-хірург, д-р мед. наук, професор, зав. відділу ендокринної та метаболічної хірургії, директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ; член-кореспондент Національної академії наук України.

Гриневич А. А., лікар-хірург, молодший науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

Мазій С. І., лікар-лаборант, зав. лабораторії, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.



Oleksandr Kalashnikov (Олександр Калашніков)
Kalashnikov.cimt@gmail.com

References

- Ahmed SK, Mohammed RA. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metabol Open*. 2025;27:100375. doi: [10.1016/j.metop.2025.100375](https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100375)
- Pipek LZ, Moraes WA, Nobetani RM, Cortez VS, Condi AS, Taba JV, et al. Surgery is associated with better long-term outcomes than pharmacological treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):9521. doi: [10.1038/s41598-024-57724-5](https://doi.org/10.1038/s41598-024-57724-5)

3. Evans LA, Cornejo J, Elli EF. Outcomes Comparison Between Primary and Revisional Duodenal Switch in Patients with a BMI Greater than 55 kg/m². *J Clin Med*. 2025;14(10):3426. doi: [10.3390/jcm14103426](https://doi.org/10.3390/jcm14103426)
4. Brown WA, Liem R, Al-Sabah S, et al. Metabolic Bariatric Surgery Across the IFSO Chapters: Key Insights on the Baseline Patient Demographics, Procedure Types, and Mortality from the Eighth IFSO Global Registry Report. *Obes Surg*. 2024;34(5):1764-77. doi: [10.1007/s11695-024-07196-3](https://doi.org/10.1007/s11695-024-07196-3)
5. Kwon Y, Ha J, Lee YH, Kim D, Lee CM, Kim JH, et al. Comparative risk of anemia and related micronutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in patients with obesity: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2022;23(4):e13419. doi: [10.1111/obr.13419](https://doi.org/10.1111/obr.13419)
6. Nie Y, Tian Z, Wang P, Liu B, Zhang N, Zhou B, et al. Prevalence of anemia and related nutrient deficiencies after sleeve gastrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023;24(1):e13516. doi: [10.1111/obr.13516](https://doi.org/10.1111/obr.13516)
7. Xia C, Xiao T, Hu S, Luo H, Lu Q, Fu H, et al. Long-Term Outcomes of Iron Deficiency Before and After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2023;33(3):897-910. doi: [10.1007/s11695-023-06465-x](https://doi.org/10.1007/s11695-023-06465-x)
8. Lefebvre T, Coupaye M, Esposito-Farèse M, Gault N, Talbi N, Quintin C, et al. Hcpidin and Iron Deficiency in Women One Year after Sleeve Gastrectomy: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(8):2516. doi: [10.3390/nu13082516](https://doi.org/10.3390/nu13082516)
9. Gao Z, Liang Y, Zheng C, Wu Y, Xiang S, Zhang X, et al. Prevalence and correlates of anemia following Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2025;111(11):8462-79. doi: [10.1097/JS9.0000000000002942](https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002942)
10. Barzin M, Tasdighi E, Ebadinejad A, Khalaj A, Mahdavi M, Valizadeh M, et al. Anemia After Sleeve Gastrectomy and One-Anastomosis Gastric Bypass: An Investigation Based on the Tehran Obesity Treatment Study (TOTS). *World J Surg*. 2022;46(7):1713-20. doi: [10.1007/s00268-022-06528-7](https://doi.org/10.1007/s00268-022-06528-7)
11. Nakanishi H, Abi Mosleh K, Al-Kordi M, Marrero K, Kermansaravi M, Davis SS Jr, et al. Evaluation of Long-Term Nutrition Outcomes After Duodenal Switch: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Surg*. 2024;90(3):399-410. doi: [10.1177/00031348231201886](https://doi.org/10.1177/00031348231201886)
12. Gowanlock Z, Lezhanska A, Conroy M, Crowther M, Tiboni M, Mbuagbaw L, et al. Iron deficiency following bariatric surgery: a retrospective cohort study. *Blood Adv*. 2020;4(15):3639-47. doi: [10.1182/bloodadvances.2020001880](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001880)
13. Braat S, Fielding KL, Han J, Jackson VE, Zaloumis S, Xu JX, et al. Haemoglobin thresholds to define anaemia from age 6 months to 65 years: estimates from international data sources. *Lancet Haematol*. 2024;11(4):e253-64. doi: [10.1016/S2352-3026\(24\)00030-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00030-9)
14. Fertrin KY. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):478-86. doi: [10.1182/hematology.2020000132](https://doi.org/10.1182/hematology.2020000132)
15. Heusschen L, Berendsen A, Deden LN, Hazebroek EJ, Aarts EO. Nutritional Deficiencies 3 Years After Sleeve Gastrectomy Can Be Limited by a Specialized Multivitamin Supplement. *Obes Surg*. 2022;32(11):3561-70. doi: [10.1007/s11695-022-06256-w](https://doi.org/10.1007/s11695-022-06256-w)
16. Kim TY, Kim S, Schafer AL. Medical Management of the Postoperative Bariatric Surgery Patient. [Updated 2025 Aug 6]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481901/>
17. Humięcka M, Sawicka A, Kędzierska K, Binda A, Jaworski P, Tarnowski W, et al. Prevalence of Nutrient Deficiencies Following Bariatric Surgery-Long-Term, Prospective Observation. *Nutrients*. 2025;17(16):2599. doi: [10.3390/nu17162599](https://doi.org/10.3390/nu17162599)
18. Moize V, Laferrère B, Shapses S. Nutritional Challenges and Treatment After Bariatric Surgery. *Annu Rev Nutr*. 2024;44(1):289-312. doi: [10.1146/annurev-nutr-061121-101547](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061121-101547)
19. Ha J, Kwon Y, Kwon JW, Kim D, Park SH, Hwang J, et al. Micronutrient status in bariatric surgery patients receiving postoperative supplementation per guidelines: Insights from a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Obes Rev*. 2021;22(7):e13249. doi: [10.1111/obr.13249](https://doi.org/10.1111/obr.13249)
20. Ciobârcă D, Cătoi AF, Copăescu C, Iancu M, Pop ID, Vodnar DC, et al. Micronutrient Status in Patients with Severe Obesity Before and After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Nutrients*. 2024;16(24):4386. doi: [10.3390/nu16244386](https://doi.org/10.3390/nu16244386)

Клініко-ендоскопічні прояви та морфологічні кореляти ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: крос-секційне спостережне дослідження

О. В. Ганчева^{id A,F}, В. М. Кришталь^{id A,B,C,D}, І. О. Сінайко^{id B,E}, Т. В. Строгонова^{id C}, В. І. Троян^{id E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

ларингофарингеальний рефлюкс, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ларингіт, діагностика, ендоскопія, опитувальники.

Keywords:

laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux, laryngitis, diagnosis, endoscopy, questionnaires.

Надійшла до редакції /
Received: 01.09.2025

Після доопрацювання /
Revised: 13.10.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 29.10.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Мета роботи – шляхом проведення одноцентрового поперечного порівняльного дослідження верифікувати клінічні та морфологічні прояви ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодого віку з використанням валідованих методів діагностики (RSI, RSS-12, RSA).

Матеріали і методи. Дослідження проведено у ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ в період з липня 2024 до червня 2025 року з формуванням двох груп чоловіків молодого віку: основної (ОГ, n = 91) із ЛФР та контрольної (КГ, n = 64) – умовно-здорові. Комплексна діагностика включала збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, опитувальники та відеоендоскопію. Ендоскопічну верифікацію здійснювали на обладнанні MedStar UE 3000 та KARL STORZ із використанням шкали RSA (поріг >14). Для оцінювання симптомів застосовували RSI (поріг ≥13) і RSS-12 (поріг ≥11), у тому числі субшкалу якості життя. Психоемоційний стан оцінювали за шкалою HADS.

Результати. Ендоскопічне оцінювання за шкалою RSA підтвердило вищі бали в ОГ ($20,64 \pm 9,49$) порівняно з КГ ($6,28 \pm 3,32$; $p < 0,01$). Частими були скарги на відчуття «сухості» (52,74 %) та «печіння» (64,84 %) у горлі, які не враховують у стандартизованих шкалах та виявляють лише при детальному зборі анамнезу. Відеоендоскопія виявила зміни слизової оболонки глотки й гортані, проте через участь нейрорефлекторних і сенситивних механізмів в патогенезі ЛФР ознаки варіювали в широкому діапазоні – від мінімальних або відсутніх до значущих. При анкетуванні відзначено значуще перевищення показників у пацієнтів ОГ порівняно з КГ: RSI – більше ніж у три рази, RSS-12 – у сім разів, QoL – 4,7 рази.

Висновки. У пацієнтів з ЛФР найчастіше діагностують рефлюкс-асоційований ларингіт у 78,02 % випадків, фарингіт – 52,74 %, хронічний кашель – 56,04 % та дисфонію – 49,45 %, симптомокомплекс «клубка в горлі» у третини пацієнтів (34,07 % випадків), рідкісні морфологічні зміни у 14,28 % (гранульоми гортані (5,49 %), набряково-поліпозний ларингіт (3,3 %) та плоскоклітинні папіломи ротоглотки (5,49 %)). Цифрове та візуальне відображення ендоскопічної картини гортанно-глоткового комплексу у хворих на ЛФР варіює від незначних та помірних змін до суттєво виразних (максимальний бал – 56, мінімальний – 7), що підкреслює відмінність клінічних фенотипів ЛФР, відсутність єдиного патогенетичного механізму та необхідність індивідуалізованого підходу до діагностики й лікування кожного окремого пацієнта. Діапазон сумарних балів при опитуванні хворих на ЛФР опитувальників RSI становили 13–44 бали та RSS-12 – 16–175 балів.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 247-256

Clinical-endoscopic features and clinicopathological correlations of laryngopharyngeal reflux in young adult men: an observational cross-sectional study

O. V. Hancheva, V. M. Kryshthal, I. O. Sinaiko, T. V. Stroganova, V. I. Troian

Aim. To determine clinical and morphological manifestations of laryngopharyngeal reflux (LPR) in young adult men using validated diagnostic instruments (RSI, RSS-12, RSA) in a single-center, cross-sectional comparative study.

Materials and methods. The study was conducted at the Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University between July 2024 and June 2025. Two groups of young men were formed: the main LPR group (MG, n = 91) and a conditionally healthy control group (CG, n = 64). Comprehensive diagnostics included medical history, general clinical examination, standardized questionnaires, and videoendoscopy. Endoscopic verification was performed using MedStar UE 3000 and KARL STORZ systems, applying the Reflux Sign Assessment (RSA) scale (threshold > 14). Symptoms severity was assessed using the Reflux Symptom Index (RSI) (threshold ≥ 13) and Reflux Symptom Score-12 (RSS-12) (threshold ≥ 11), including the quality of life (QoL) subscale. Psycho-emotional status was evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Results. The mean RSA endoscopic score was significantly higher in the MG compared with the CG (20.64 ± 9.49 vs 6.28 ± 3.32 ; $p < 0.01$). The most frequent complaints were throat dryness (52.74 %) and burning (64.84 %), which

are not captured by standardized questionnaires and emerged only through detailed history taking. Videoendoscopy revealed variable pharyngeal and laryngeal mucosal changes; due to neuro-reflex and sensory mechanisms in LPR pathogenesis, findings ranged from minimal or absent to pronounced. Questionnaire data showed markedly higher scores in the MG compared to the CG: RSI – more than threefold higher, RSS-12 – approximately sevenfold higher, and QoL – 4.7-fold higher.

Conclusions. Among patients with LPR, reflux-associated laryngitis was most prevalent (78.02 %), followed by pharyngitis (52.74 %), chronic cough (56.04 %), and dysphonia (49.45 %). The “globus” symptom complex was reported by one-third of patients (34.07 %). Less common morphological alterations were detected in 14.28 % of cases, including laryngeal granulomas (5.49 %), edematous-polypoid laryngitis (3.30 %), and squamous papillomas of the oropharynx (5.49 %). Digital and visual endoscopic visualization of the laryngopharyngeal complex of patients with LPR demonstrated changes ranging from mild-to-moderate to markedly expressed (maximum RSA = 56, minimum = 7), indicating distinct clinical phenotypes, the absence of a single pathogenetic mechanism, and the necessity of individualized diagnostic and therapeutic strategies. The range of total scores in the RSI questionnaire survey of patients with LPR was 13–44 points, and in the RSS-12 questionnaire survey, it was 16–175 points.

Modern medical technology. 2025;17(4):247-256

На сьогодні беззаперечним є твердження, що ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) є надскладним синдромо-комплексом з багатограниними клінічними неспецифічними ларингеальними та екстраларингеальними симптомами й ознаками, що підтверджує ціла низка публікацій [1,2,3,4,5]. Широкий спектр скарг та клінічних проявів дає підстави розглядати ЛФР як поліетіологічний клінічний синдром, що поєднує ларингофарингеальні симптоми (осиплість голосу, хронічний кашель, відчуття стороннього тіла у горлі, часте прочищення горла тощо), назальні (хронічний риніт, закладеність носа, постназальне затікання тощо), отолічні (рецидивний середній отит, тубоотит) та легеневі прояви (бронхоспазм, хронічний бронхіт, загострення бронхіальної астми) [3,4]. Але на відміну від гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), ЛФР має інший патофізіологічний механізм, який пов'язаний не лише з кислотним, але й зі слабокислим або некимлим рефлюксом, дією пепсину та жовчних кислот, а також часто характеризується меншими або відсутніми типово гастроєзофагеальними симптомами [2,3,6]. На сьогодні встановлено, що рефлюксна гіперчутливість є одним із ключових механізмів у патогенезі ЛФР. Периферична сенситизація зумовлює підвищену реактивність рецепторів у ларингеальній та фарингеальній ділянках, водночас центральна сенситизація пов'язана із нейропластичними змінами у ЦНС, через посилене реагування на периферійні подразники, що пояснює наявність симптомів за мінімальних рефлюксних епізодів та навіть їх тривале збереження після лікування [3,7].

Класифікація ЛФР базується на: кислотності (кислий, слабокислий, некимлий), часових характеристиках (постпрандіальний, нічний), а також кількості епізодів та висоті підйому рефлюксата [1,2,3]. Діагностика ЛФР є складним завданням, оскільки його симптоми та ендоскопічні ознаки часто неспецифічні й можуть імітувати інші патології. Сучасні методи діагностики поєднують валідовані клінічні шкали та об'єктивні інструментальні дослідження, що забезпечує комплексне й стандартизоване оцінювання цього багатofакторного захворювання.

Провідні міжнародні документи – Сан-Дієго-консенсус (2025) [1], Європейське клінічне керівництво (2024) [2] та IFOS-консенсус (2024, Дубай) [3] – одногласно визначають ЛФР як мультифакторний клінічний синдром та рекомендують використовувати валідовані клініко-інструментальні

дослідження під час обстеження пацієнтів з підозрою або встановленим ЛФР. Шкали Reflux Finding Score (RFS), Reflux Sign Assessment (RSA), Reflux Symptom Score (RSS) та їх модифікації рекомендовані для стандартизованої фіксації ознак і моніторингу, але не для встановлення діагнозу, який має ґрунтуватися лише на комплексному оцінюванні клінічних даних та результатів об'єктивних методів дослідження. У Європейському клінічному керівництві з ведення та лікування ЛФР [2] «золотим стандартом» діагностики визнано гіпофаринго-стравохідну багатоканальну внутрішньопросвітну імпеданс-рН-метрію (HEMII-рН), тоді як ларингоскопічні інструменти, зокрема RSA, розглядають як валідовані методи для стандартизованої фіксації ознак і моніторингу перебігу захворювання. Дещо суперечливі рекомендації наводить Сан-Дієго-консенсус [1], де підкреслено, що специфічність ларингоскопічних знахідок як єдиного діагностичного критерію є недостатньою, однак ларингоскопія має важливе значення для диференційної діагностики. IFOS-консенсус [3], що також акцентує на застосуванні валідованих шкал для стандартизації оцінювання симптомів і ендоскопічних знахідок, проте діагноз має підтверджуватись результатами HEMII-рН-моніторингу (>1 фарингеальна подія за 24 години). Хоча HEMII-рН є, беззаперечно, методом вибору, але водночас це дороговартісна, інвазивна процедура з обмеженою доступністю обладнання та значним дискомфортом для пацієнтів під час дослідження. Додатковими обмеженнями є складність в позиціонуванні гіпофарингеальних сенсорів у пацієнтів з дисфагією, варіабельність результатів при автоматичному аналізі порівняно з ручним підрахунком та обмежена кореляція між зафіксованими епізодами рефлюксу та клінічними симптомами [1,2,3,8,9].

Складність своєчасного виявлення і відсутність специфічних маркерів робить цей стан важким для діагностики захворювання, що підкреслює важливість розвитку нових, більш точних діагностичних інструментів, що дадуть змогу покращити процес діагностики та лікування ЛФР.

Мета роботи

Шляхом проведення одноцентрового поперечного порівняльного дослідження верифікувати клінічні та морфологічні

1

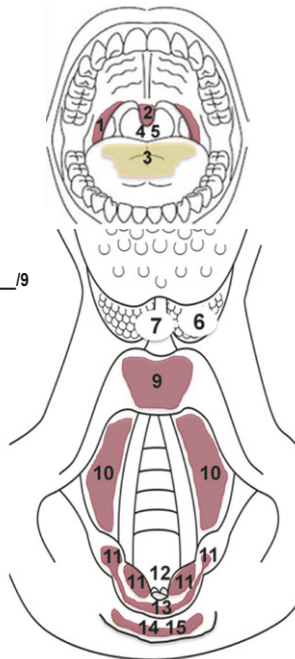
Reflux Sign Assessment-12 ОЦІНКА ОЗНАК РЕФЛЮКСУ

1. Еритема піднебінно-язикових дужок
0 = відсутня 4 = наявна
2. Набряк та/або еритема язичка
0 = відсутні 3 = наявні
3. Наліт на язичі
0 = відсутній 2 = наявний

Ротова порожнина (Oral Cavity RSA) ____/9

4. Еритема оро- та гіпофарингеальна
0 = відсутня 4 = наявна
5. Грануляції оро- та гіпофарингеальні
0 = відсутні 3 = наявні
6. Гіпертрофія язикового мигдалика
0 = відсутня 3 = помірна/середня 4 = виражена
7. Липкий слиз у глотці
0 = відсутній 4 = наявний
8. Апроксимация надгортанника до кореня язика
0 = відсутня 4 = наявна

Глотка (Pharyngeal RSA) ____/19



9. Еритема/набряк надгортанника
0 = відсутні 3 = наявні
10. Еритема/набряк вестибулярних складок
0 = відсутні 2 = наявні
11. Еритема гортані
0 = відсутня 4 = обмежена аритеноїдами 5 = дифузна
12. Запальні грануляції міжчерпакуватої ділянки
0 = відсутні 2 = наявні
13. Гіпертрофія задньої комісури
0 = відсутня 5 = наявна
14. Еритема ретрокрикоподібної ділянки
0 = відсутня 3 = наявна
15. Набряк ретрокрикоподібної ділянки
0 = немає контакту зі стінкою гіпофаринкса (відкрита голосова щілина)
4 = є контакт зі стінкою гіпофаринкса (відкрита голосова щілина)
16. Липкий слиз у гортані
0 = відсутній 3 = наявний
17. Гранульома голосової складки
0 = відсутня 2 = наявна
Лейкоплакія голосових складок
0 = відсутня 2 = наявна
Виразки голосових складок
0 = відсутні 2 = наявні

Гортань (Laryngeal RSA) ____/33

Загальний бал RSA:/61

Рис. 1. Оцінювання ознак рефлюксу (Reflux Sign Assessment [10]).

прояви ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодого віку з використанням валідованих методів діагностики (RSI, RSS-12, RSA).

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано як одноцентрове поперечне порівняльне (крос-секційне) спостережне дослідження з формуванням двох груп: основну групу (ОГ) становили чоловіки молодого віку з діагностованим ЛФР (91 особа), контрольну групу (КГ) 64 – умовно-здорові чоловіки молодшого віку без ознак ЛФР. Обстеження проводили на базі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету у період з липня 2024 до червня 2025 року. Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 29.08.2025 року № 9) та здійснено згідно з принципами, що викладені в Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, отримавши персональне роз'яснення своїх прав та обов'язків, включно з можливістю у будь-який момент добровільно припинити участь без будь-яких наслідків чи необхідності пояснювати причини. Всім пацієнтам здійснювали комплексну діагностику, що включала збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, опитування за стандартизованими інструментами та відеоендоскопію.

Відеоендоскопічний отоларингологічний огляд проводили з використанням ЛОР-комбайна MedStar UE 3000 (Південна Корея), оснащеного сучасною оптичною системою, та облад-

нання KARL STORZ (Німеччина) із джерелом світла та стробоскопічним модулем, що забезпечували високу роздільну здатність зображення та можливість детального оцінювання стану ЛОР-органів. Оцінювання проводили за критеріями повної версії RSA [10] – стандартизованим інструментом, який включає як ларингеальні, так і екстраларингеальні прояви ЛФР, об'єктивізує ларингоскопію та дає змогу стандартизувати оцінювання між різними лікарями. Складається з 16 пунктів (та додатково по 2 бали за наявності у пацієнта гранульоми, кератозу, виразки гортані), діапазон оцінювання від 0 до 61 балів і пороговим значенням >14 балів для діагностики ЛФР. Адаптований переклад українською мовою повної версії RSA наведено на *рисунку 1*.

Критерії залучення до дослідження: 1) чоловіча стать та вік від 18 до 44 років (молодий вік згідно з класифікацією BOO3); 2) наявність відповідних скарг тривалістю більше ніж 1 місяць згідно з тестуванням за шкалою RSS-12 за субшкалами частоти й тяжкості розладу, бали якої становили 11 балів та вище та RSI, бали за якою становили 13 та вище; 3) клінічно підтверджений діагноз ЛФР; 4) наявність в анамнезі та/або консультація гастроентеролога та/або відеоезофагогастроуденоскопія за останні 6 місяців; 5) отримано письмову згоду на обробку персональних даних.

Критерії залучення здорових осіб: 1) чоловіча стать та вік пацієнтів від 18 до 44 років; 2) відсутність відповідних скарг (RSS-12 нижче 11 балів за субшкалами частоти та тяжкості розладу та RSI – нижче 13 балів), 3) відсутність в анамнезі захворювань серцево-судинних, ендокринних, дихальних і травних шляхів, 4) відсутність фізикальних даних, що підтверджують патологію дихальних і травних шляхів; 5) відсутність тривалого анамнезу вживання алкоголю й тютюну; 6) отримано письмову згоду на обробку персональних даних.

Критерії виключення: 1) прийом пацієнтом препаратів, що пригнічують кислотність (інгібіторів протонної помпи тощо), прокінетичних засобів, іАПФ, або інших подібних препаратів протягом 1 місяця до тестування; 2) пухлини дихальних або травних шляхів та з променевою терапією ший в анамнезі; 3) наявність в анамнезі хірургічних втручань на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхах; 4) наявність тяжких захворювань серця, легень, щитоподібної залози, цукровий діабет; 5) розлади харчової поведінки з блюванням, супутні психічні розлади та стани, що перешкоджають розумінню анкет; 6) клінічно виражена тривога та/або депресія за HADS; 7) виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки під час попередньої відеоезофагогастроуденоскопії.

Наявність або відсутність відповідних «рефлюксних» скарг визначали згідно з тестуванням за двома шкалами, по-перше, Reflux Symptom Index (RSI) (P. C. Belafsky et al, 2002) [11] – самозаповнюваний опитувальник з 9 пунктів, що включає такі симптоми: осиплість, кашель, надмірний слиз, утруднення ковтання, кашель після їжі чи в положенні лежачи, труднощі з диханням, нав'язливий кашель, «клубок у горлі» (globus), печія. Для кожного питання респондент вибирає відповідь, яка найбільше відповідає його стану за останній місяць, використовуючи 6-бальну шкалу, де 0 означає відсутність симптому, а 5 – максимальний ступінь тяжкості або частоти симптому. Загальна оцінка RSI обчислюється як сума балів за всі 9 питань, максимальна можлива оцінка – 45 балів.

По-друге, RSS-12 [12] – це валідований опитувальник, розроблений європейською дослідною групою під керівництвом J. R. Lechien як скорочена версія RSS-22 для полегшеного клінічного використання, зберігши високу діагностичну інформативність. Опитувальник включає 12 ключових пунктів, що відображають основні симптоми ЛФР (осиплість голосу, хронічний кашель, відчуття стороннього тіла у горлі, потребу у частому прокашлюванні тощо), що оцінюють за двома субшкалами – частотою й тяжкістю розладу. Для кожного симптому присвоюють бали в діапазоні від 0 до 5, де 0 – відсутність симптому, а 5 – максимальний ступінь тяжкості або частоти симптому. Оцінки частоти та тяжкості множаться між собою для кожного з симптомів, що дає підсумкову оцінку для кожного з 12 пунктів у діапазоні від 0 до 25. Сума оцінок усіх симптомів дає кінцеву оцінку шкали RSS-12, яка варіюється від 0 до 300 балів. Результат більше ніж 11 балів вважається ознакою ЛФР в європейській популяції.

Оцінювання впливу симптомів ЛФР на якість життя визначали за допомогою субшкали RSS-12 – Quality of Life Subscale (QoL), яка складається з 12 пунктів, кожен з яких оцінюють від 0 до 5 балів, максимальна кількість балів QoL становить 60 балів.

Скринінг психічного стану проводили за госпітальною шкалою тривоги та депресії – The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (A. S. Zigmond, R. P. Snaith, 1983), яка використовується для первинного виявлення в умовах загальнономедицинської практики та інтерпретує вираженість психічних розладів за кількістю отримуваних при опитуванні балів, де 0–7 балів – відсутність достовірно виражених симптомів за субшкалами тривоги або депресії, 8–10 балів – субклінічно

виражена тривога або депресія та 11 і більше – клінічно виражені тривога або депресія.

Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою IBM SPSS Statistics 13.0 (StatSoft Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Під час аналізу застосовано методи описової статистики (для кількісних змінних обчислили такі показники, як n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум) та параметричні (достовірність відмінностей перевіряли за допомогою t -тесту для незалежних вибірок за розподілом Стюдента). Статистично значущим вважали рівень достовірності при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз результатів обстеження показав, що середній вік пацієнтів ОГ ($n = 91$) та КГ ($n = 64$) становив $37,04 \pm 6,75$ та $28,36 \pm 9,7$ року відповідно. Серед пацієнтів ОГ із ЛФР було виявлено широкий спектр рефлюкс-асоційованих уражень верхніх дихальних шляхів (ВДШ). Найчастішими клінічними проявами були: симптомокомплекс «клубка» в горлі – у 67,03 % ($n = 61$) випадків, хронічний кашель – у 56,04 % ($n = 51$), дисфонія – у 49,45 % ($n = 45$), синдром постназального затікання – 26,37 % ($n = 24$), галітоз – 16,39 % ($n = 10$), дисфагія – 3,3 % ($n = 3$).

Для скринінгу та оцінювання клінічних проявів ЛФР усім пацієнтам було проведено опитування із застосуванням рекомендованих опитувальників RSI та RSS-12, а також окремо оцінювали якість життя за субшкалою QoL та психоемоційний стан за допомогою HADS. У результаті було встановлено, що у пацієнтів КГ загальні бали за шкалою RSI перебували в діапазоні від 0 до 12 балів, за шкалою RSS – від 1 до 11 балів, тоді як в ОГ діапазон значень у вибірці за шкалами RSI та RSS-12 становив 13–44 та 16–175 балів відповідно. Виявлені значущо нижчі показники якості життя у пацієнтів з ЛФР порівняно з контрольною групою свідчать про суттєвий негативний вплив патології на повсякденне функціонування та суб'єктивне самопочуття. Слід відзначити, що всі пацієнти ОГ показали значуще перевищення сумарного балу за субшкалою тривоги HADS без змін значень, які свідчать про сформовану депресію. Цифрові середні значення та результати статистичного аналізу опитування та ендоскопії подано в таблиці 1.

Наступний етап включав ендоскопічне обстеження пацієнтів, які за даними шкал-опитувальників показали значення більше ніж 13 балів для RSI та 11 балів для субшкал частоти та тяжкості розладу RSS-12, що свідчить про високу ймовірність у них захворювання на ЛФР. Обстеження проводили за рекомендаціями [10], що включали візуальні ознаки, які переводили у цифрові значення та складали у загальний бал RSA (рис. 1).

Ендоскопічне обстеження пацієнтів ОГ у більшості засвідчило, що сумарний бал RSA більше ніж у три рази перевищував значення КГ (табл. 1). Незважаючи на переважно високі значення результату обстеження з RSA (максимальний бал – 56, мінімальний – 7), зовнішня картина гортанно-глоткового комплексу пацієнтів ОГ порівняно до КГ

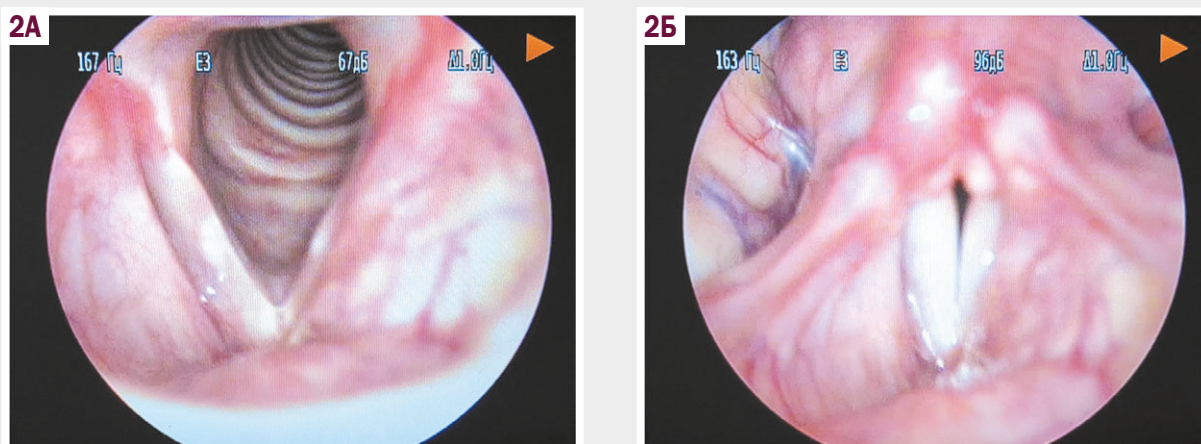


Рис. 2. Пацієнт КГ без скарг на ЛФР та без ендоскопічних ознак. Гортань під час дихання (**А**) та фонування (**Б**).

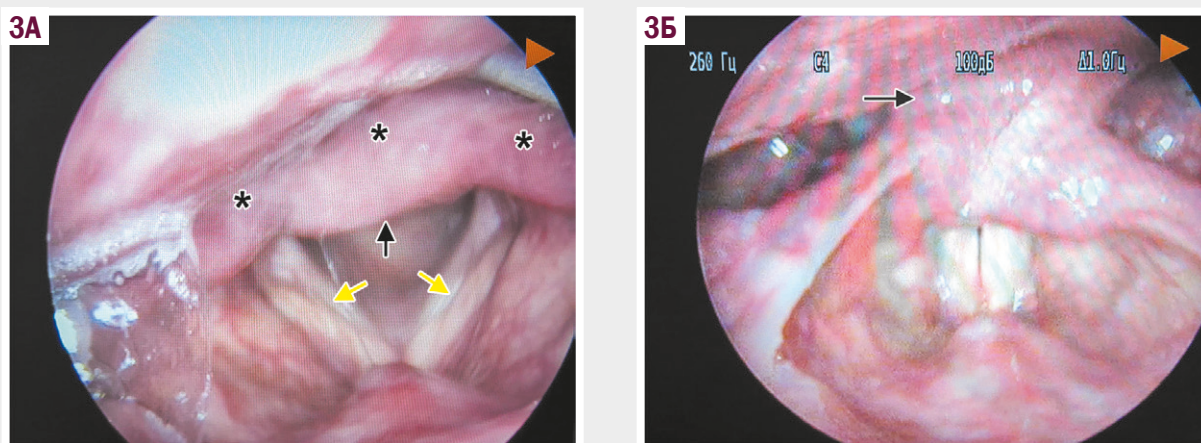


Рис. 3. Пацієнт Р. ОГ зі скаргами на дисфонію тяжкого ступеня, біль та першіння у горлі, кашель, потребу в частому «прочищенні» горла, надлишок слизу в горлі та стікання по задній стінці глотки, відчуття «підходження» до горла шлункового вмісту, «печіння». RSI – 39 балів, RSS-12 – 141 бал, QoL – 32 бали, HADS – субклінічно виражені тривога й депресія, RSA – 47. **А:** Значний дифузний набряк та еритема, що вкрай виражені в ділянці аритеноїдного комплексу (*) зі значною кількістю слизу, пахідермія міжчерпалоподібної ділянки (стрілка чорного кольору), пастозність та хвилястість голосових складок з тяжами (стрілка жовтого кольору); **Б:** набряк ретрокрикоподібної ділянки (стрілка чорного кольору).

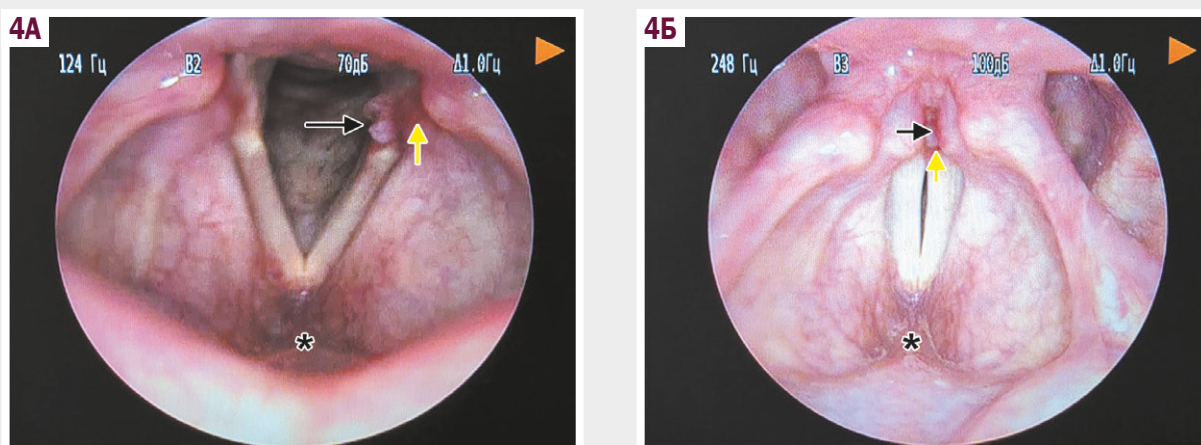


Рис. 4. Пацієнт А. ОГ зі скаргами на відчуття «печіння», «сухості», «комка» в горлі та виражений виснажливий «сухий» кашель (переважно вночі). Дисфонія середнього ступеня тяжкості. RSI – 20 балів, RSS-12 – 44 бали, QoL – 29 балів, HADS – субклінічно виражена тривога, RSA – 21. **А:** локальний набряк та контактна виразка ділянки лівого голосового відростка (чорна стрілка) та дифузна гіперемія, гіперваскуляризація ділянки лівого голосового відростка (жовта стрілка) порівняно з нормальним з іншого боку та виражена поверхнева васкуляризація ділянки передньої комісури (*) у вигляді розширених звивистих судин, що конвергують у зону змикання голосових складок; **Б:** аналогічні зміни відзначали при фонації.

Таблиця 1. Результати обстеження пацієнтів за шкалами RSI, RSS-12, QoL, HADS, RSA ($M \pm \sigma$; t , χ^2 ; p)

Характеристика	Основна група, $n = 91$	Контрольна група, $n = 64$	t / χ^2	p -значення
RSI, балів	$24,34 \pm 7,98$	$6,79 \pm 3,56$	-16,6(t)	0,00 (<0,01)
RSS-12, балів (субшкали частоти та тяжкості)	$45,94 \pm 31,24$	$6,27 \pm 2,96$	-10,11(t)	0,00 (<0,01)
QoL, балів	$18,70 \pm 11,73$	$3,97 \pm 3,30$	-9,8(t)	0,00 (<0,01)
HADS				
Субшкала тривоги, балів	$7,35 \pm 2,10$	$5,59 \pm 1,88$	-9,8(t)	0,00 (<0,01)
Субшкала депресії, балів	$5,40 \pm 2,53$	$4,61 \pm 2,06$	-2,05(t)	0,04
RSA, балів	$20,64 \pm 9,49$	$6,28 \pm 3,32$	11,61(t)	0,00 (<0,01)

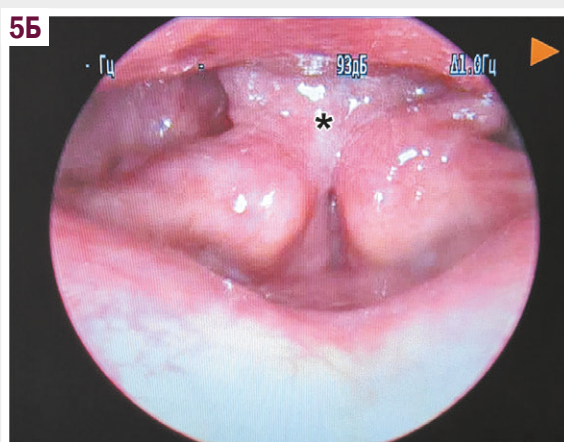
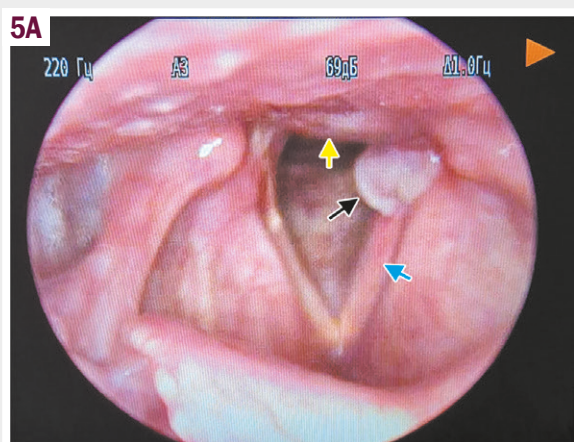


Рис. 5. Пацієнт С. ОГ більше ніж 2 роки мав наростаючі скарги на дисфонію тяжкого ступеня, біль та першіння у горлі, кашель (переважно після прийому їжі), потребу в частому «прочищенні» горла, регургітацію, «печію» в проєкції епігастрію. RSI – 40 балів, RSS-12 – 139 балів, QoL – 38 балів, HADS – норма, RSA – 46. **А:** Гранульома ділянки лівого голосового відростка (чорна стрілка), дифузна еритема, пахідермія міжчерпакуватої ділянки (жовта стрілка), пастозність та гіперемія голосової складки (блакитна стрілка); **Б:** гіперреактивність через перешкоджання змиканню голосових складок гранульомаю, грануляційні елементи (*) зі значною еритемою, набряком та слизом у ретрокрикоподібній ділянці як наслідок хронічного закиду рефлюксного вмісту.

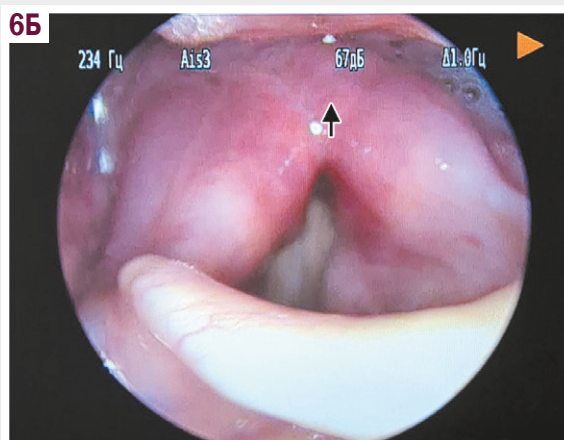
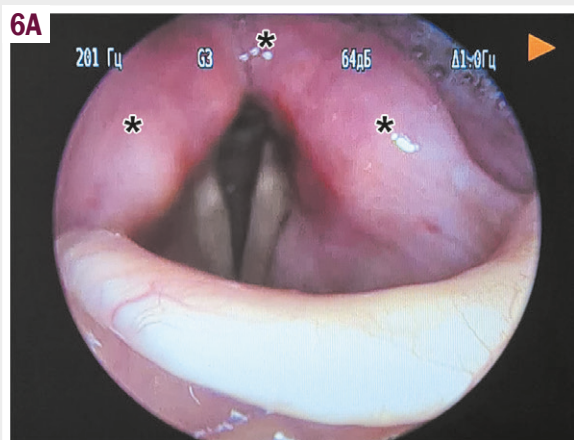


Рис. 6. Пацієнт Т. ОГ із дисфонією середнього ступеня тяжкості, мав значний біль та першіння у горлі, кашель, потребу в частому «прочищенні» горла, регургітацію, «печіння», надлишок слизу в горлі та стікання по задній стінці глотки, періодичну «печію» в проєкції епігастрію. RSI – 36 балів, RSS-12 – 121 бал, QoL – 30 балів, HADS – субклінічно виражена депресія, RSA – 43. **А:** значний дифузний набряк та еритема, що вкрай виражені в ділянці аритеноїдного комплексу (*) та зі значною кількістю слизу, при абдукції запальна ригідність гортані та відсутність можливості огляду міжчерпакуватої ділянки через вкрай виражений набряк аритеноїдного комплексу; **Б:** набряк та слиз у ретрокрикоподібній ділянці як наслідок хронічного закиду рефлюксного вмісту (чорна стрілка).

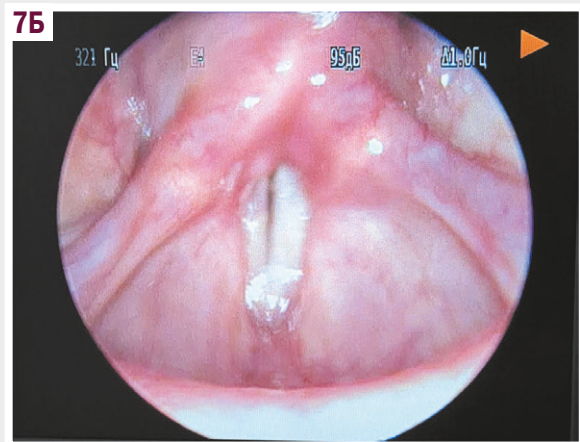
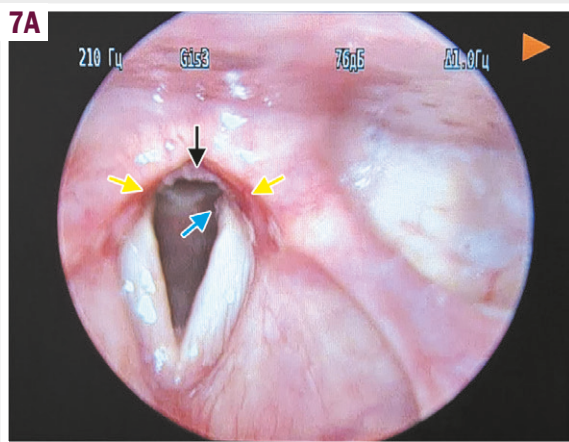


Рис. 7. Пацієнт Д. протягом 6 місяців мав скарги на дисфонію легкого ступеня тяжкості, першіння у горлі, відчуття «комка» в горлі, кашель, значну потребу в частому «прочищенні» горла, надлишок слизу в горлі. RSI – 20 балів, RSS-12 – 59 балів, QoL – 18 балів, HADS – норма, RSA – 26. **А:** пахідермія міжчерпакуватої ділянки (чорна стрілка), легка еритема медіальної поверхні аритеноїдного комплексу (жовті стрілки), помірна кількість в'язкого слизу, початковий прояв гіперпластичного процесу в ділянці голосового відростка ліворуч (блакитна стрілка); **Б:** під час фонації міжчерпакувата пахідермія не візуалізується.

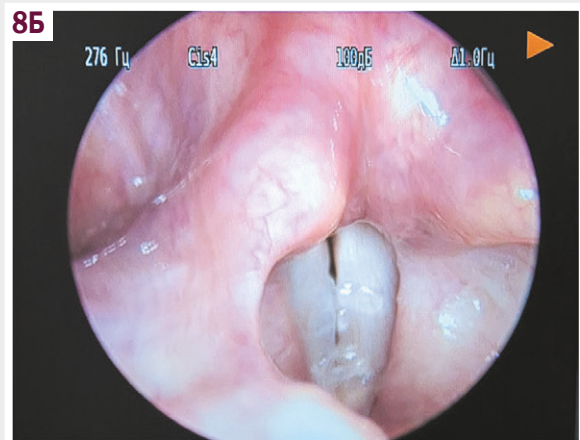
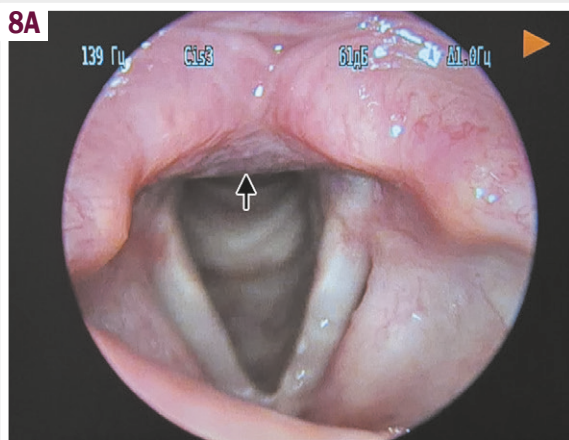


Рис. 8. Пацієнт К. протягом 6 місяців мав скарги на дисфонію легкого ступеня тяжкості, відчуття першіння та «комка» в горлі, кашель, значну потребу в частому «прочищенні» горла, надлишок слизу в горлі. RSI – 21 бал, RSS-12 – 53 бали, QoL – 22 бали, HADS – субклінічно виражена тривога, RSA – 12. **А:** легка міжчерпалоподібна пахідермія (чорна стрілка), в'язкий білий слиз; **Б:** в'язкий слиз значно перешкоджає фонації та потребує постійного «прочищення» горла з формуванням порочного кола кашльового рефлексу.

(рис. 2А, Б) значно варіювала від незначних змін (рис. 8А, Б) та помірних (рис. 4А, Б, 7А, Б) до суттєво виразних (рис. 3А, Б, 5А, Б, 6А, Б).

Отримані результати підтверджують, що спектр рефлюкс-асоційованих проявів є досить різноманітним. Найчастіше у пацієнтів ОГ з ЛФР діагностувався рефлюкс-асоційований ларингіт у 78,02 % випадків, що узгоджується з даними літератури, де саме ураження гортані вважають найбільш типовим проявом патології [3,5]. Дещо рідше траплялися: фарингіт (52,74 %), хронічний кашель (56,04 %) та дисфонія (49,45 %), які також можуть бути наслідком як прямого впливу рефлюктату, так і нейрорефлекторних механізмів. Симптомокомплекс «комка» в горлі відзначали у третини пацієнтів (34,07 % випадку), що вказує на значущу роль сенситивних порушень та нейрогенних механізмів у патогенезі ЛФР. На окрему увагу заслуговують рідкісні морфологічні зміни – грану-

льоми гортані (5,49 %), набряково-поліпозний ларингіт (3,3 %) та плоскоклітинні папіломи ротоглотки (5,49 %), наявність яких підтверджує, що тривалий і неконтрольований вплив рефлюксату здатний спричинювати локальні структурні перебудови слизової оболонки та підвищувати ризик хронічних запальних станів. Варто також відзначити високий відсоток хронічного риносинуситу у 23,08 % пацієнтів, що підтверджує позастравохідний характер уражень при ЛФР. Отже, у нашій когорті домінуючим ураженням залишався ларингіт, тоді як інші прояви варіювали від функціонально-нейрогенних симптомів («комка» у горлі, дисфонія, кашель) до морфологічних змін (гранульоми, папіломи, набряк Рейнке), що підкреслює мультифакторність клінічних фенотипів ЛФР, відсутність єдиного патогенетичного механізму та необхідність індивідуалізованого підходу до діагностики й лікування кожного окремого пацієнта.

Обговорення

Отримані результати підтверджують, що спектр рефлюкс-асоційованих уражень ВДШ у пацієнтів ОГ із ЛФР є надзвичайно різноманітним. ЛФР залишається складним для діагностики станом, і результати нашого дослідження роблять внесок у дискусію щодо оптимальних інструментів клінічного оцінювання.

У крос-секційному дослідженні серед пацієнтів із симптомами ЛФР чи ГЕРХ RSI зі значенням >13 балів продемонстрував високу чутливість – 97,1 %, достатню специфічність – 66,7 %, а також загальну діагностичну точність – 86,7 %, вказуючи на його ефективність як швидкого скринінгового інструменту для первинного оцінювання ЛФР [13]. Водночас результати китайського дослідження J. Wang et al. (2021) вказали на значно нижчу чутливість (48,6 %) при збереженні високої специфічності (82,5 %) та невисокої узгодженості з результатами рН-моніторингу ($\kappa = 0,133$), що підкреслює необхідність локальної валідазації RSI [14]. У крос-секційному корейському дослідженні T. Kiren et al. (2023) [13] також продемонстровано обмежену діагностичну цінність RSI серед пацієнтів із симптомами ЛФР та ГЕРХ (чутливість 97,1 %, специфічність 66,7 %), при цьому автори зазначають його значну негативну прогностичну цінність (92,3 %), що робить RSI корисним для виключення патології. Отже, RSI демонструє високу чутливість у низці популяційних досліджень, але характеризується варіабельною специфічністю та обмеженою узгодженістю з об'єктивними методами, тому його доцільно використовувати як чутливий метод первинного відбору пацієнтів у поєднанні з іншими клініко-інструментальними критеріями.

Важливим результатом нашого дослідження стало підтвердження діагностичної цінності RSI у клінічній практиці. Водночас виявлені обмеження цього інструмента свідчать про доцільність його використання не ізольовано, а в комплексі з іншими методами – відеоендоскопією ЛОР-органів, HEMIIpH, тестом на пепсин (Per-test), фіброгастродуоденоскопією та іншими, що разом забезпечує більш точну діагностику та об'єктивізацію клінічних проявів ЛФР.

Значення опитувальника RSS-12 було оцінено у мультицентровому дослідженні J. Lechien et al. [10] та встановлено, що RSS-12 має високу діагностичну точність: чутливість 94,5 %, специфічність 86,2 % при граничному значенні >11 балів, демонструє високу надійність та міжекспертну узгодженість, значну чутливість до змін після лікування, що робить його ефективним інструментом як для первинної діагностики, так і для моніторингу результатів терапії пацієнтів із ЛФР.

У іншому дослідженні C. Zhang et al. (2023) [15] виявлено, що RSS значно перевершує RSI у прогнозуванні позитивного результату згідно з даними 24-годинного HEMIIpH: узгодженість для RSS була $\kappa = 0,663$ (порівняно з 0,213 у RSI), чутливість – 92,8 % (порівняно з 48,2 %), а AUC – 0,783 порівняно з 0,633 ($p < 0,05$). Це підтверджує, що RSS краще підходить для скринінгу ЛФР завдяки вищій дискримінаційній здатності та меншій ймовірності пропуску хвороби. Наше дослідження не виявило суттєвих відмінностей обох шкал у діагностиці ЛФР, що могло бути пов'язаним із невеликою вибіркою пацієнтів та високою однорідністю групи за статтю й віком.

Але незважаючи на високу чутливість та специфічність RSS-12 та RSI, шкали не враховують усі можливі симптоми ЛФР, зокрема такі, як відчуття «сухості» або «печіння» в горлі, які, за даними X. Zheng et al. [16], були одними з найпоширеніших скарг з-поміж пацієнтів з ЛФР із частотою 75 % випадків серед китайської популяції, у зв'язку з чим науковцями було вдосконалено шкали RSI-10 та RSS-13 з доданим пунктом «відчуття сухості та печіння в гортаноглотці або роті» відповідно. У нашому дослідженні пацієнти ОГ так само скаржилися на відчуття «сухості» та/або «печіння» в горлі у 52,74 % та 64,84 % випадку, але в шкалах ці важливі симптоми не враховували, їх виявляли тільки під час детального збору анамнезу.

Ендоскопічне обстеження глотково-гортанного комплексу при ЛФР вважається «золотим стандартом» у проведенні диференційної діагностики. У спробі підвищити його діагностичну цінність було запропоновано RSA, яку вважають більш інформативною порівняно з Reflux Finding Score (RFS) (P. C. Belafsky et al., 2001), оскільки він охоплює також орофарингеальні та оральні ознаки (наприклад, гіперемію задньої стінки глотки, слизу у носоглотці тощо), які часто супроводжують ЛФР і можуть підвищувати його інформативність. Встановлено, що значення RSA понад 14 балів можуть свідчити про наявність ЛФР, демонструючи чутливість 89,1 %, специфічність 95,2 %, високу внутрішньоспостережну надійність ($r = 0,813$), міжекспертну узгодженість (Kendall's $W = 0,663$) і значну чутливість до змін після проведеної терапії [10], а поєднане використання RSA-10 >13 та RSS-12 >11 балів забезпечує високу діагностичну точність із чутливістю 92,7 % та специфічністю 97,3 %, що підтверджує надійність цих інструментів у верифікації ЛФР [17].

Проте інтерпретація ларингеальних ознак при ЛФР має певні обмеження, оскільки подібні зміни можуть виникати не лише внаслідок рефлюксу, але й після радіаційного впливу, інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів чи інтенсивного голосового навантаження. Згідно з нашими даними, шкала RSA також не завжди забезпечує достатню інформативність за умов периферичної та/або центральної сенситизації, коли ларингоскопічні зміни набувають неспецифічного характеру, можуть імітувати інші патологічні процеси та не відображати реальний ступінь рефлюксного ураження (див. рис. 8А–Б). Водночас у нашому дослідженні підтверджено високу діагностичну точність RSA у виявленні ЛФР, що підкреслює її потенціал як стандартизованого клінічного інструменту, проте лише в складі комплексного діагностичного оцінювання.

Отже, сучасні опитувальники, зокрема RSI та RSS-12, дають можливість достовірно виявити наявність симптомів ЛФР та кількісно оцінити їхню інтенсивність ще на доклінічному етапі, проте вони не дають змоги визначити конкретні етіопатогенетичні механізми розвитку захворювання. Їхня діагностична чутливість, за даними літератури, становить близько 48,2–97,1 % [12,13,14,15], однак результати залишаються здебільшого суб'єктивною самооцінкою пацієнта і можуть варіювати залежно від індивідуальних особливостей сприйняття симптомів. Тому для більш повного діагностичного пошуку доцільним є поєднання анкетних методів із даними відеоендоскопічного обстеження та застосуванням спеціалізованих індексних шкал, таких як RFS чи RSA, які забезпечують стандартизовану фіксацію ознак ЛФР. Відеоендоскопія дає

змогу безпосередньо оцінити зміни слизової оболонки глотки та гортані, пов'язані з дією рефлюксату, проте через участь нейрорефлекторних та сенситивних механізмів у патогенезі ЛФР ендоскопічні ознаки можуть бути мінімальними або навіть відсутніми, що зумовлює слабку кореляцію з клінічними проявами (рис. 8А, Б). Крім того, ендоскопічна картина характеризується значною міжіндивідуальною варіабельністю та не завжди відображає повний спектр патологічних змін, що обмежує її цінність для підбору таргетованої терапії. У зв'язку з цим виникає потреба у впровадженні комбінованих діагностичних алгоритмів, які поєднують клінічні опитувальники, об'єктивні інструментальні тести та біомаркери, що здатні підвищити точність діагностики та сприяти стратифікації пацієнтів за патогенетичними варіантами ЛФР.

Ключова проблема сучасної діагностики ЛФР полягає в тому, що наявні клінічні опитувальники та ендоскопічні критерії, незважаючи на їхню валідованість і зручність у застосуванні, не дають змоги диференціювати конкретні патогенетичні механізми захворювання. Зокрема, вони не враховують роль нейрорефлекторних механізмів, сенситивних порушень та індивідуальної варіабельності клінічних проявів, що ускладнює визначення фенотипу ЛФР у пацієнта [18]. У результаті терапія часто залишається емпіричною, із переважним використанням інгібіторів протонної помпи, які демонструють обмежену ефективність у значної частки пацієнтів. Така ситуація зумовлює потребу в додаткових інструментальних та лабораторних обстеженнях, насамперед НЕМІІ-рН, а також неінвазивні біомаркери, серед яких найбільшу увагу привертає пепсин у слині чи секреті ВДШ як пряме свідчення ретроградного закиду. Додатково вивчається діагностичне значення впливу жовчних кислот, білірубину, рівнів цитокинів (ІІІ-6, ІІІ-8), матриксна металопротеїдаза-9, мієлопротеїдази та мікроРНК, які можуть відображати запалення, ушкодження слизового бар'єра та оксидативний стрес. Використання таких маркерів здатне забезпечити більш точну стратифікацію пацієнтів, виявлення різних патогенетичних фенотипів ЛФР та, відповідно, персоналізацію лікування.

Висновки

1. Цифрове та візуальне відображення ендоскопічної картини гортано-глоткового комплексу у хворих на ЛФР варіює від незначних та помірних змін, до суттєво виразних (максимальний бал – 56, мінімальний – 7), що підкреслює відмінність клінічних фенотипів ЛФР, відсутність єдиного патогенетичного механізму та необхідність індивідуалізованого підходу до діагностики й лікування кожного окремого пацієнта.

2. У пацієнтів з ЛФР найчастіше діагностують рефлюкс-асоційований ларингіт у 78,02 % випадку, фарингіт – 52,74 %, хронічний кашель – 56,04 % та дисфонію – 49,45 %, симптомокомплекс «комка» в горлі (у третини пацієнтів) – 34,07 % випадку, рідкісні морфологічні зміни – у 14,28 % (гранульоми гортані (5,49 %), набряково-поліпозний ларингіт (3,3 %) та плоскоклітинні папіломи ротоглотки (5,49 %)). Діапазон сумарних балів при опитуванні RSI становить 13–44 бали та RSS-12 – 16–175 балів.

Перспективи подальших досліджень. Запропонувати стандартизований діагностичний інструмент, який інтегрує фенотипові ознаки та патогенетичні маркери ЛФР для персоналізації діагностики й відбору таргетної терапії.

Фінансування

Дослідження проводили в рамках ініціативної НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Удосконалення діагностичного алгоритму ларингофарингеального рефлюксу» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується за кошти виконавців, державний реєстраційний № 0124U004506 (2024–2028 pp).

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Кришталь В. М., аспірант каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-оториноларинголог Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3836-514X

Сінайко І. О., канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3714-0088

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

ORCID ID: 0000-0001-5510-2176

Троян В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. оториноларингології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2918-4547

Information about the authors:

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

Kryshchal V. M., MD, PhD Student of the Department of Pathological Physiology with the course of Normal Physiology; Otolaryngologist at the Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Sinaiko I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

Troian V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Вероніка Кришталь (Veronika Kryshchal)
veronikakryshchal97@gmail.com

References

1. Yadlapati R, Weissbrod P, Walsh E, Carroll TL, Chan WW, Gartner-Schmidt J, et al. The San Diego Consensus for Laryngopharyngeal Symptoms and Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2025 Apr 8;10.14309/ajg.0000000000003482. doi: [10.14309/ajg.0000000000003482](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003482)
2. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Nacci A, Schindler A, Bohlender JE, et al. European clinical practice guideline: managing and treating laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Dec 24. doi: [10.1007/s00405-024-09181-z](https://doi.org/10.1007/s00405-024-09181-z). Erratum in: *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025 Mar 27. doi: [10.1007/s00405-025-09307-x](https://doi.org/10.1007/s00405-025-09307-x)
3. Lechien JR, Vaezi MF, Chan WW, Allen JE, Karkos PD, Saussez S, et al. The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux:

- The IFOS Consensus. *Laryngoscope*. 2024;134(4):1614-24. doi: [10.1002/lary.31134](https://doi.org/10.1002/lary.31134)
4. Brar S, Watters C, Watson N, Birchall M, Karagama Y. Ear, nose and throat (ENT) manifestations and complications of reflux. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(e1):e57-e64. doi: [10.1136/flgastro-2022-102184](https://doi.org/10.1136/flgastro-2022-102184)
 5. Cui N, Dai T, Liu Y, Wang YY, Lin JY, Zheng QF, et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(16):2209-19. doi: [10.3748/wjg.v30.i16.2209](https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i16.2209)
 6. Nykonenko AO, Haidarzhi YI, Kiosov OM. Endoscopic signs of gastroesophageal reflux disease with different hiatal hernias types. *Pathologia*. 2022;19(1):58-64. doi: [10.14739/2310-1237.2022.1.252191](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252191)
 7. Suci A, Popa SL, Dumitrascu DL. Upper Gastrointestinal Sensitization And Symptom Generation. *J Med Life*. 2019;12(4):316-21. doi: [10.25122/jml-2019-0111](https://doi.org/10.25122/jml-2019-0111)
 8. Bobin F, Lechien JR. The role of pH-impedance monitoring in swallowing disorders. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;30(6):406-16. doi: [10.1097/MOO.0000000000000841](https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000841)
 9. Lechien JR. Clinical Update Findings about pH-Impedance Monitoring Features in Laryngopharyngeal Reflux Patients. *J Clin Med*. 2022;11(11):3158. doi: [10.3390/jcm11113158](https://doi.org/10.3390/jcm11113158)
 10. Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V, et al. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(4):313-25. doi: [10.1177/0003489419888947](https://doi.org/10.1177/0003489419888947)
 11. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002;16(2):274-7. doi: [10.1016/s0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00097-8)
 12. Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, Dequanter D, Muls V, Huet K, et al. Development and Validation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score-12. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164(1):166-74. doi: [10.1177/0194599820941003](https://doi.org/10.1177/0194599820941003)
 13. Kiren T, Arun T, Jacob A. Validity of Reflux Symptom Index in the Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Apollo Med*. 2024;21(1):70-4. doi: [10.4103/am.am_162_23](https://doi.org/10.4103/am.am_162_23)
 14. Wang JY, Peng T, Zhao LL, Feng GJ, Liu YL. Poor consistency between reflux symptom index and laryngopharyngeal pH monitoring in laryngopharyngeal reflux diagnosis in Chinese population. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):25. doi: [10.21037/atm-20-4783](https://doi.org/10.21037/atm-20-4783)
 15. Zhang C, Liu Z, Zhang J, Wang X, Wang J, Zhao J, et al. Comparison of Reflux Symptom Score versus Reflux Symptom Index in screening laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2023;133(9):2104-9. doi: [10.1002/lary.30489](https://doi.org/10.1002/lary.30489)
 16. Zheng X, Chen Z, Chen T, Zhou L, Liu C, Zheng J, et al. Assessing the role of dryness and burning sensation in diagnosing laryngopharyngeal reflux. *Sci Rep*. 2024 Feb 24;14(1):4542. doi: [10.1038/s41598-024-55420-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-55420-y). Erratum in: *Sci Rep*. 2025;15(1):8003. doi: [10.1038/s41598-025-91973-2](https://doi.org/10.1038/s41598-025-91973-2)
 17. Lechien JR, De Marrez LG, Finck C, Saussez S. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment-10 (RSA-10). *Laryngoscope*. 2024;134(9):3981-8. doi: [10.1002/lary.31420](https://doi.org/10.1002/lary.31420)
 18. Kryshchal VM, Melnikova OV, Khorolets OV, Hancheva OV. [Laryngopharyngeal reflux: current perspectives and controversies]. *Modern Medical Technology*. 2025;17(3):205-16. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2025.3.335612](https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.335612)

Оцінювання психологічного стану здобувачів медичної освіти в умовах війни залежно від місця перебування

Ю. М. Колесник^{1, A, B, F}, І. В. Геруш^{2, A, B}, Д. Ю. Рязанов^{1, B, F}, Т. О. Ілашук^{1, B, F}, В. О. Курило^{1, A, F},
В. Л. Підлубний^{1, A, D, E, F}, А. Д. Городокін^{1, C, D, E}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна,

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

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

Ключові слова:

психологічний стан, безпекова ситуація, війна, Україна, тривога, депресія, механізми психологічного захисту.

Keywords:

psychological state, security situation, war, Ukraine, anxiety, depression, psychological defense mechanisms.

Надійшла до редакції /
Received: 15.09.2025

Після доопрацювання /
Revised: 14.10.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 18.11.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Мета роботи – аналіз психологічного стану здобувачів вищої медичної освіти, у тому числі на післядипломному етапі, у місті Запоріжжя та порівняння цих показників із аналогічним контингентом у місті Чернівці, контингентом тимчасово переміщених здобувачів вищої медичної освіти в інших регіонах України та за кордоном.

Матеріали і методи. Здійснено оцінювання рівнів прояву тривоги й депресії за допомогою онлайн-дослідження на контингенті 613 осіб шляхом опитування, реалізованого анкетним методом за структурою опитувальників Generalized Anxiety Disorder 7-item scale та Patient Health Questionnaire, що належним чином адаптовані для використання в Україні.

Результати. Для групи респондентів Запоріжжя під час порівняння з групою респондентів м. Чернівці показник кількості «значущих» випадків тривоги є достовірно нижчим ($p = 0,016$). Кількість «значущих» випадків депресії не засвідчує суттєвих відмінностей з іншими групами. Водночас для групи респондентів Чернівців порівняно з групою респондентів з інших областей України кількість «значущих» випадків тривоги є достовірно вищою ($p = 0,019$). Кількість «значущих» випадків депресії порівняно з групою респондентів з інших областей України цей показник є достовірно більшим ($p = 0,019$).

Висновки. Якісний аналіз продемонстрував переважання кількості «значущих» випадків тривоги в групі респондентів з Чернівців порівняно з групою респондентів із Запоріжжя (42,6 % порівняно з 30,1 %, $p = 0,016$), та порівняно з групою респондентів з інших областей України (42,6 % порівняно з 28,2 %, $p = 0,002$). Якісний аналіз демонструє переважання кількості «значущих» випадків депресії в групі респондентів з Чернівців порівняно з аналогічною групою з інших областей України (48,8 % проти 37,2 %, $p = 0,019$), при цьому не встановлено переважання кількості «значущих» випадків порівняно з аналогічною групою з Запоріжжя (48,8 % проти 39,7 %, $p = 0,068$). Кількісний аналіз демонструє, що статистично-значущі відмінності у показниках самооцінки рівня тривоги спостерігаються лише між групами респондентів у м. Чернівці та у інших областях України, з переважанням у групі респондентів м. Чернівці ($p = 0,006$). Аналогічним чином відмінності у кількісних показниках самооцінки рівня депресії за PHQ-9 спостерігаються також лише між групами респондентів у Чернівцях та у інших областях України, з переважанням середнього рівня важкості депресії у групі респондентів м. Чернівці ($p = 0,012$).

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 257-265

Assessment of the psychological state of medical students in wartime depending on their location

Yu. M. Kolesnyk, I. V. Gerush, D. Yu. Riazanov, T. O. Ilashchuk, V. O. Kurylo,
V. L. Pidlubnyi, A. D. Horodokin

The aim of the study is to analyze the psychological state of medical students, including those in postgraduate training, in the city of Zaporizhzhia and comparing these indicators with a similar cohort in the city of Chernivtsi, with the cohort of temporarily displaced medical students in other regions of Ukraine and abroad.

Materials and methods. An assessment of anxiety and depression levels was conducted among 613 medical students. The study was implemented through an online survey using a questionnaire-based method, structured according to the Generalized Anxiety Disorder 7-item scale (GAD-7) and the Patient Health Questionnaire (PHQ-9), both of which have been properly adapted for use in Ukraine.

Results. For the group of respondents from Zaporizhzhia, when compared to the group of respondents from Chernivtsi, the number of “clinically significant” cases of anxiety was significantly lower ($p = 0.016$). The number of “clinically significant” cases of depression did not show significant differences compared to other groups. At the same time, for the group of respondents from Chernivtsi, compared to the group of respondents from other

regions of Ukraine, the number of “clinically significant” cases of anxiety was significantly higher ($p = 0.019$). The number of “clinically significant” cases of depression, when compared to the group of respondents from other regions of Ukraine, was also significantly higher ($p = 0.019$).

Conclusions. Qualitative analysis demonstrates prevalence of “significant” cases of anxiety according to the GAD-7 in the group of respondents from Chernivtsi compared with the group from Zaporizhzhia (42.6 % vs. 30.1 %, $p = 0.016$). Compared with the group of respondents from other regions of Ukraine, this indicator is also higher in the Chernivtsi group (42.6 % vs. 28.2 %, $p = 0.002$). Qualitative analysis shows a predominance of “significant” cases of depression in the group of respondents from Chernivtsi compared to a similar group from other regions of Ukraine (48.8% vs. 37.2%, $p = 0.019$), while no predominance of “significant” cases was found in comparison with a similar group from Zaporizhzhia (48.8% vs. 39.7%, $p = 0.068$). Quantitative analysis shows that statistically significant differences in self-assessment of anxiety levels are observed only between groups of respondents in Chernivtsi and other regions of Ukraine, with a predominance in the group of respondents in Chernivtsi ($p = 0.006$). Similarly, differences in quantitative indicators of self-reported depression levels according to PHQ-9 are also observed only between groups of respondents from Chernivtsi and other regions of Ukraine, with a predominance of moderate depression severity in the group of respondents from Chernivtsi ($p = 0.012$).

Modern medical technology. 2025;17(4):257-265

Неспровокована військова агресія Російської Федерації проти України є не лише актом міжнародної агресії, що грубо порушує норми міжнародного права, але й злочином проти людяності, який супроводжується систематичними воєнними злочинами з боку агресора. Війна, розпочата проти України, не обмежується лише прямим фізичним насильством щодо цивільного населення, а й справляє глибокий і багатовимірний негативний вплив на гуманітарну, соціальну та культурну сфери життя, на соціальну згуртованість та довіру, а також на психічне здоров'я й психологічне благополуччя населення [1,2,3].

Сучасна безпекова криза в Україні хронологічно нашарувалася на період глобальної пандемії COVID-19, що супроводжувалась суворими карантинними обмеженнями. Внаслідок цього значна частина молодого покоління опинилася у стані тривалої соціальної ізоляції зі звуженням можливостей для міжособистісної взаємодії, професійної реалізації та підтримки стабільного освітнього процесу в традиційних формах. Упродовж кількох років поспіль молодь змушена була адаптуватися до умов подвійної кризи: з одного боку, соціальних обмежень, зумовлених як карантинними, так і воєнними заходами (включно з комендантською годиною, скороченням або повним припиненням роботи рекреаційної та культурної інфраструктури, зменшення можливостей для очного навчання); з іншого – щоденного перебування під реальною загрозою фізичній безпеці, що включає регулярні ракетні обстріли, застосування авіабомб та безпілотних літальних апаратів [4,5,6,7,8].

Міжнародні дослідження засвідчують, що поєднання хронічного стресу, невизначеності майбутнього та соціальної ізоляції є потужним фактором ризику розвитку психоемоційних порушень, зокрема тривожних і депресивних станів у молоді. Водночас у вітчизняному науковому дискурсі дані щодо поширеності та інтенсивності проявів тривожності й депресії залишаються недостатньо систематизованими та фрагментарними. Це зумовлено низкою чинників: низьким рівнем обізнаності щодо проблем психічного здоров'я, високим рівнем стигматизації психологічних і психіатричних розладів, обмеженою довірою до фахівців, а також руйнацією інфраструктури надання психологічної та психіатричної

допомоги, що наразі компенсується створенням нових інституцій, зокрема мережі «кабінетів психічного здоров'я» [9,10,11,12,13,14,15].

У цьому контексті особливо вразливою групою виступають здобувачі вищої медичної освіти – студенти та лікарі-інтерни. Ця категорія населення перебуває у критичному періоді становлення професійної та особистісної ідентичності, що поєднується з високими когнітивними, емоційними та соціальними навантаженнями. В умовах війни вони додатково стикаються з феноменами хронічного стресу, відчуття невизначеності майбутнього, фрустрації освітніх і професійних планів, а також соціальної депривації, спричиненої як вимушеними обмеженнями, так і факторами релокації [11,12,13,15,16].

Питання локального безпекового контексту набуває тут особливого значення, оскільки проживання у прифронтовому регіоні, тиловому місті чи в умовах вимушеної релокації істотно модифікує психоемоційний стан особи, визначаючи спектр стресових факторів, рівень суб'єктивного відчуття загрози, доступність ресурсів соціальної підтримки та характер адаптаційних стратегій.

Мета роботи

Оцінювання психологічного стану шляхом виявлення рівнів прояву тривоги та депресії у здобувачів вищої медичної освіти, у тому числі її післядипломного етапу, у місті Запоріжжя порівняно з аналогічним контингентом у місті Чернівці, з контингентом тимчасово переміщених здобувачів вищої медичної освіти в інших регіонах України та за кордоном.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на контингенті 613 здобувачів вищої медичної освіти шляхом онлайн-опитування, реалізованого анкетним методом за структурою опитувальників Generalized Anxiety Disorder 7-item scale та Patient Health Questionnaire, що належним чином адаптовані для використання в Україні. Гендерний розподіл контингенту був таким: жінки – 466 осіб, чоловіки – 145 осіб, побажали не зазначати стать – 2 особи.

Таблиця 1. Загальні характеристики контингенту дослідження

Форма навчання	м. Запоріжжя	м. Чернівці	Інші області України	За межами України
Очна	49	174	28	6
Змішана	54	22	17	1
Онлайн	81	15	143	23
Загальна кількість	184	211	188	30

За віком контингент розподілено таким чином: вікова група 16–20 років – 338 осіб, 21–25 років – 232 особи, 26–30 років – 25 осіб, 30–35 років – 12 осіб, 36–40 років – 4 особи, вікова група >40 років – 2 особи.

Дослідження проводили протягом червня – липня 2025 року за допомогою онлайн-сервісу Google Forms. Щоб запобігти залученню до дослідження нецільових контингентів, опитування було організоване за адміністративної підтримки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та Буковинського державного медичного університету, що забезпечили участь здобувачів вищої медичної освіти через персоналізовані посилання. Загальні характеристики контингенту наведено в таблиці 1.

Дослідження виконане з використанням психодіагностичного й статистичного методів.

У контексті психодіагностичного методу було використано такі методики: шкала генералізованого тривожного розладу (Generalized Anxiety Disorder 7-item scale; GAD-7), яка є одним із найбільш поширених діагностичних інструментів, призначених для самостійного скринінгу та оцінювання рівня тривоги, та яку використовують як інструмент первинного виявлення тривожних розладів. Шкала складається із семи пунктів, що вимірюють частоту симптомів тривоги протягом останніх двох тижнів; кожен пункт респондент оцінює самостійно за шкалою типу Лайкерта. Розрахунок результатів здійснюють шляхом прямого складання балів та інтерпретують відповідно до таких діапазонів: 0–4 бали – мінімальний рівень тривожності, 5–9 балів – слабкий рівень тривожності, 10–14 балів – помірний рівень тривожності, 15–21 бал – високий рівень тривожності.

Опитувальник здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire; PHQ-9) є скороченою версією опитувальника PHQ, спеціально розробленою для оцінювання симптомів депресії; його використовують для скринінгу та встановлення важкості симптомів депресії. Він складається з дев'яти пунктів, що відповідають діагностичним критеріям великого депресивного розладу за DSM-5. Кожен пункт оцінює частоту проявів симптомів протягом останніх двох тижнів; оцінює їх респондент самостійно за шкалою типу Лайкерта. Розрахунок результатів здійснюють шляхом прямого складання балів та інтерпретують відповідно до таких діапазонів: 0–4 бали – відсутність депресії, 5–9 балів – депресія легкого ступеня; 10–14 балів – депресія помірного ступеня, 15–19 балів – депресія вираженого ступеня; 20–27 балів – депресія важкого ступеня.

Статистичні методи використовували для аналізу результатів дослідження. Усі розрахунки здійснювали на ПЕОМ за допомогою програми «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., № JPB28041382130ARCN10-J).

Результати

Якісний аналіз показників здійснено за допомогою точного метода Фішера з використанням критерію χ^2 . Порогові значення показників були встановлені на основі умовного розподілу кваліфікованих результатів самооцінювання за GAD-7 та PHQ-9 на «незначні» (мінімальні, легкі рівні) та «значущі» (помірні, важкі рівні). Цільовим параметром порівняння стала кількість «значущих» випадків оцінювання симптомів тривоги та депресії згідно з використаними психодіагностичними інструментами.

Розподіл рівнів прояву тривоги згідно з результатами самооцінювання за GAD-7 залежно від локації перебування наведено в таблиці 2.

Для групи респондентів м. Запоріжжя при загальній кількості 184 особи кількість «незначущих» випадків тривоги становила 127, «значущих» – 57. Порівняно з групою респондентів м. Чернівці показник кількості «значущих» випадків є достовірно меншим ($p = 0,016$); порівняно з групою респондентів з інших областей України він істотно не відрізняється ($p = 0,556$); порівняно з групою респондентів за межами України він також істотно не відрізняється ($p = 0,181$).

Для групи респондентів м. Чернівці при загальній кількості 211 осіб кількість «субклінічних» випадків тривоги становила 121, «значущих» – 90. Як уже було сказано, порівняно з групою респондентів м. Запоріжжя показник кількості «значущих» випадків є достовірно вищим ($p = 0,016$); порівняно з групою респондентів з інших областей України він також є достовірно вищим ($p = 0,002$); порівняно з групою респондентів за межами України він істотно не відрізняється ($p = 0,943$).

Для групи респондентів з інших областей України (за винятком м. Запоріжжя та м. Чернівці) при загальній кількості 188 осіб кількість «субклінічних» випадків тривоги становила 135, «значущих» – 53. Як уже було сказано, порівняно з групою респондентів м. Запоріжжя показник кількості «значущих» випадків істотно не відрізняється ($p = 0,556$); порівняно з групою респондентів з м. Чернівці він є достовірно нижчим ($p = 0,002$); порівняно з групою респондентів за межами України він істотно не відрізняється ($p = 0,094$).

Проаналізовано профілі проявів тривоги згідно з GAD-7 залежно від локації перебування за окремими категоріями проявів (порівнювали кількість «значущих» випадків). Результати наведено в таблиці 3.

Аналіз даних демонструє наявність достовірних розбіжностей для групи респондентів з м. Запоріжжя, де кількість «значущих» випадків занепокоєння ($p = 0,018$) та напруженості ($p = 0,042$) менша ніж у групи респондентів з м. Чернівці. Також кількість «значущих» випадків напруженості ($p = 0,017$)

менша ніж у групі респондентів за межами України. Різниця з даними з інших областей України виявлено не було.

Для групи респондентів з м. Чернівці, окрім переважання кількості «значущих» випадків занепокоєння та напруженості порівняно з групою респондентів з м. Запоріжжя, кількість «значущих» випадків хвилювання ($p = 0,010$), занепокоєння ($p = 0,006$), напруженості ($p = 0,029$) та втрати контролю ($p = 0,006$) переважає показники в інших областях України (за винятком м. Запоріжжя). Різниця з даними групи респондентів за межами України виявлено не було.

Для групи респондентів з інших областей України (за винятком м. Запоріжжя та м. Чернівці), окрім уже описаних відмінностей, кількість «значущих» випадків занепокоєння ($p = 0,033$) та напруженості ($p = 0,013$) є меншою, ніж у групі респондентів за межами України.

Розподіл рівнів прояву депресії згідно з результатами самооцінювання за PHQ-9 залежно від локації перебування наведено в *таблиці 4*.

Для групи респондентів м. Запоріжжя, при загальній кількості 184 особи кількість «незначущих» випадків депресії становила 111, «значущих» – 73. Порівняно з групою респондентів м. Чернівці показник кількості «значущих» випадків статистично не відрізняється ($p = 0,068$); порівняно з групою респондентів з інших областей України він істотно не відрізняється ($p = 0,628$); порівняно з групою респондентів за межами України він також істотно не відрізняється ($p = 0,159$).

Для групи респондентів м. Чернівці при загальній кількості 211 осіб кількість «субклінічних» випадків депресії становила 108, «значущих» – 103. Як уже було сказано, порівняно з групою респондентів м. Запоріжжя показник кількості «значущих» випадків статистично не відрізняється ($p = 0,068$); порівняно з групою респондентів з інших областей України він є достовірно вищим ($p = 0,019$); порівняно з групою респондентів за межами України він істотно не відрізняється ($p = 0,643$).

Для групи респондентів з інших областей України (за винятком м. Запоріжжя та м. Чернівці) при загальній кількості 188 осіб кількість «незначущих» випадків депресії становила 118, «значущих» – 70. Як уже було сказано, порівняно з групою респондентів м. Запоріжжя показник кількості «клінічних» випадків істотно не відрізняється ($p = 0,628$); порівняно з групою респондентів з м. Чернівці він є достовірно нижчим ($p = 0,019$); порівняно з групою респондентів за межами України він істотно не відрізняється ($p = 0,093$).

Проаналізовано профілі проявів депресії згідно з PHQ-9 залежно від локації перебування за окремими категоріями проявів (порівнювали кількість «значущих» випадків). Результати наведено в *таблиці 5*.

Аналіз даних демонструє наявність достовірних розбіжностей для групи респондентів з м. Запоріжжя, де кількість «значущих» випадків браку енергії ($p = 0,011$) та порушення уваги ($p = 0,008$) менша, ніж у групи респондентів з м. Чернівці. Також кількість «значущих» випадків браку енергії ($p = 0,009$) менша, ніж у групі респондентів за межами України. Різниця з даними інших областей України виявлено не було.

Для групи респондентів з м. Чернівці, окрім переважання кількості «значущих» випадків браку енергії та порушення ува-

ги порівняно з групою респондентів з м. Запоріжжя, кількість «значущих» випадків зниження настрою ($p = 0,068$), порушення сну ($p = 0,074$), браку енергії ($p = 0,017$), порушення апетиту ($p = 0,019$), негативних думок ($p = 0,053$) та порушення уваги ($p = 0,045$) переважає показники в інших областях України (за винятком м. Запоріжжя). Різниця з даними групи респондентів за межами України виявлено не було.

Для групи респондентів з інших областей України (за винятком м. Запоріжжя та м. Чернівці) окрім уже описаних відмінностей, кількість «значущих» випадків втрати інтересу ($p = 0,039$) та браку енергії ($p = 0,011$) є меншою, ніж у групі респондентів за межами України.

Результати проведеного кореляційного аналізу між показниками проявів тривоги за GAD-7 та депресії за PHQ-9 наведено на *рис. 1*.

Як видно з поданих даних, коефіцієнт кореляції дорівнює 0,82, що відповідає високому рівню зв'язку за шкалою Чедока.

Задля встановлення відмінностей між досліджуваними групами проведено однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) показників прояву тривоги згідно з результатами самооцінювання за GAD-7 та депресії згідно з результатами самооцінювання за PHQ-9. Загальні статистичні дані щодо показників GAD-7 залежно від локації перебування респондентів наведено в *таблиці 6*.

Згідно з аналізом результатів, загальна сума квадратів становила 22133,015, з яких міжгрупова варіація становила 448,082, а внутрішньогрупова – 21684,932. Ступені свободи для міжгрупової дисперсії дорівнювали $df = 3$, а для внутрішньогрупової $df = 609$. Середньоквадратичне значення між групами становило 149,361, тоді як внутрішньогрупове – 35,607.

Отримане значення F-критерію = 4,195, а рівень значущості $p = 0,006$, що свідчить про наявність статистично значущих відмінностей між групами.

Для подальшого з'ясування парних відмінностей між групами було проведено post-hoc аналіз – тест Тьюкі, результати множинних порівнянь наведено в *таблиці 7*.

За результатами post-hoc аналізу стало зрозуміло, що статистично значущі відмінності у кількісних показниках самооцінювання рівня тривоги за GAD-7 спостерігали між групами респондентів у м. Чернівці та в інших областях України (за винятком м. Запоріжжя) з переважанням середнього рівня важкості тривоги у групі респондентів м. Чернівці ($p = 0,006$).

Загальні дані щодо показників PHQ-9 залежно від локації перебування респондентів наведено в *таблиці 8*.

Встановлено, що загальна сума квадратів становила 28492,900, з яких міжгрупова варіація становила 562,776, а внутрішньогрупова – 27930,124. Ступені свободи для міжгрупової дисперсії дорівнювали $df = 3$, а для внутрішньогрупової $df = 609$. Середньоквадратичне значення між групами становило 187,592, тоді як внутрішньогрупове – 45,862.

Отримане значення F-критерію = 4,090, а рівень значущості $p = 0,007$, що свідчить про наявність статистично значущих відмінностей між групами.

Для подальшого з'ясування парних відмінностей між групами було проведено post-hoc аналіз – тест Тьюкі, результати множинних порівнянь наведено в *таблиці 9*.

Таблиця 2. Розподіл рівнів прояву тривоги згідно з результатами самооцінювання за GAD-7 залежно від локації перебування, n (%)

Рівень тривоги за GAD-7	Запоріжжя	Чернівці	Інші області України	За межами України
Мінімальний	68 (36,9 %)	58 (27,5 %)	83 (44,1 %)	8 (26,7 %)
Слабкий	59 (32,1 %)	63 (29,8 %)	52 (27,7 %)	9 (30,0 %)
Помірний	29 (15,8 %)	53 (25,1 %)	31 (16,5 %)	6 (20,0 %)
Високий	28 (15,2 %)	37 (17,5 %)	22 (11,7 %)	7 (23,3 %)

Таблиця 3. Профілі проявів депресії згідно з GAD-7 (значущі випадки) залежно від локації перебування за окремими категоріями проявів

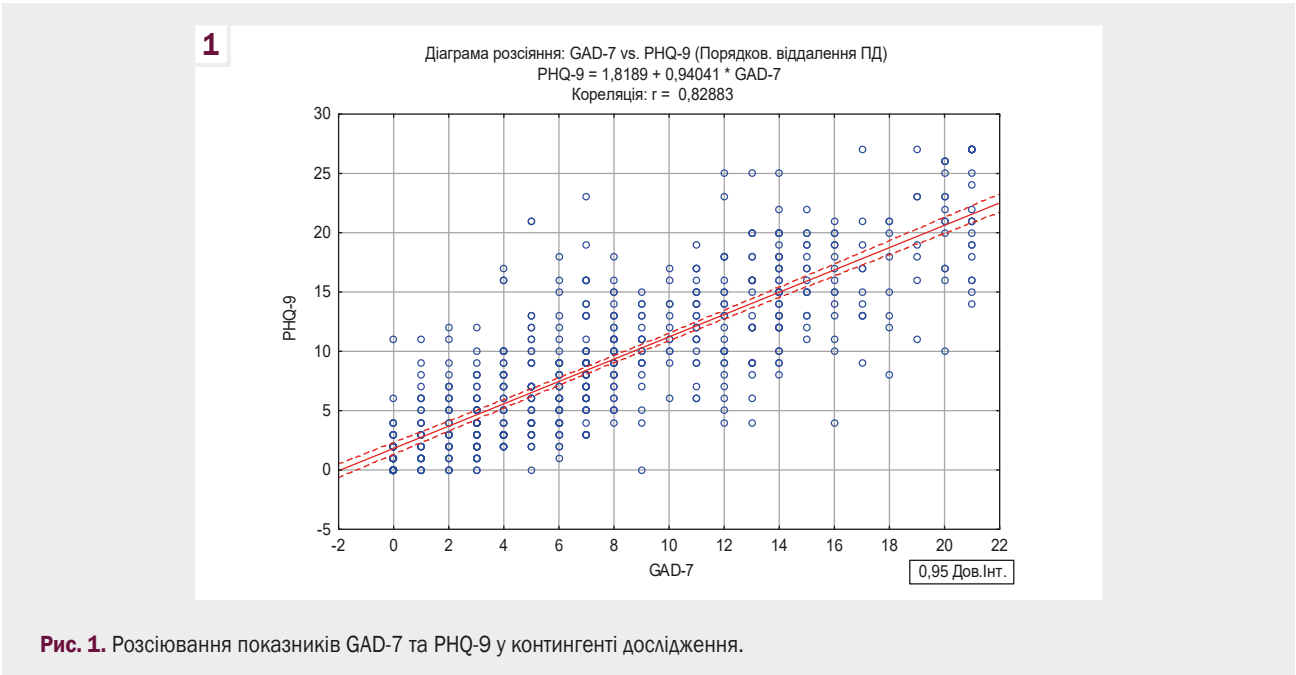
Прояв тривоги згідно з GAD-7	Запоріжжя, n = 184	Чернівці, n = 211	Інші області, n = 188	За межами України, n = 30
Збудження	72 (39,1 %)	93 (44,1 %)	68 (36,2 %)	13 (43,3 %)
Хвилювання	45 (24,5 %)	69 (32,7 %)	40 (21,3 %)	10 (33,3 %)
Занепокоєння	59 (32,1 %)	92 (43,6 %)	57 (30,3 %)	15 (50,0 %)
Напруженість	52 (28,3 %)	80 (37,9 %)	52 (27,7 %)	15 (50,0 %)
Метушливість	37 (20,1 %)	56 (26,5 %)	37 (19,7 %)	9 (30,0 %)
Втрата контролю	61 (33,2 %)	88 (41,7 %)	54 (28,7 %)	12 (40,0 %)
Страх	55 (29,9 %)	62 (29,4 %)	45 (23,9 %)	12 (40,0 %)

Таблиця 4. Розподіл рівнів прояву депресії згідно з результатами самооцінювання за PHQ-9 залежно від локації перебування, n (%)

Рівень депресії за PHQ-9	Запоріжжя	Чернівці	Інші області України	За межами України
Немає	59 (32,0 %)	50 (23,7 %)	75 (39,9 %)	8 (26,7 %)
Легка	52 (28,3 %)	58 (27,5 %)	43 (22,9 %)	6 (20,0 %)
Помірна	36 (19,6 %)	49 (23,2 %)	31 (16,5 %)	4 (13,3 %)
Виражена	21 (11,4 %)	31 (14,7 %)	27 (14,3 %)	8 (26,7 %)
Тяжка	16 (8,7 %)	23 (10,9 %)	12 (6,4 %)	4 (13,3 %)

Таблиця 5. Профілі проявів депресії згідно з PHQ-9 («значущі» випадки) залежно від локації перебування за окремими категоріями проявів

Прояв депресії згідно з PHQ-9	Запоріжжя, n = 184	Чернівці, n = 211	Інші області, n = 188	За межами України, n = 30
Втрата інтересу	65 (35,3 %)	80 (37,9 %)	58 (30,9 %)	15 (50,0 %)
Зниження настрою	58 (31,5 %)	80 (37,9 %)	55 (29,3 %)	14 (46,7 %)
Порушення сну	80 (43,5 %)	96 (45,5 %)	69 (36,7 %)	13 (43,3 %)
Брак енергії	70 (38,0 %)	107 (50,7 %)	73 (38,8 %)	19 (63,3 %)
Порушення апетиту	57 (31,0 %)	78 (37,0 %)	49 (26,1 %)	13 (43,3 %)
Негативні думки	42 (22,8 %)	64 (30,3 %)	41 (21,8 %)	11 (36,7 %)
Порушення уваги	54 (29,3 %)	89 (42,2 %)	61 (32,4 %)	14 (45,7 %)
Психомоторні порушення	25 (13,6 %)	33 (15,6 %)	25 (13,3 %)	4 (13,3 %)
Думки про самогубство	17 (9,2 %)	22 (10,4 %)	15 (8,0 %)	4 (13,3 %)



Таблиця 6. Кількісні показники результатів самооцінювання за GAD-7 залежно від локації перебування респондентів

Локація	Середнє значення				
	n	M (GAD-7)	m	95 % ДІ	
				↓ межа	↑ межа
Запоріжжя	184	7,60	5,932	6,74	8,47
Чернівці	211	8,75	6,045	7,93	9,57
Інші області	188	6,79	5,783	5,96	7,62
За кордоном	30	9,20	6,738	6,68	11,72
Сумарне значення	613	7,83	6,014	7,35	8,31

Таблиця 7. Статистичний аналіз достовірності відмінностей між показниками GAD-7 залежно від локації перебування респондентів

Локація (1)	Локація (2)	Різниця M	m	p	ДІ 95%	
					↓ межа	↑ межа
Запоріжжя	Чернівці	-1,150	0,602	0,224	-2,70	0,40
	Інші області	0,811	0,619	0,557	-0,78	2,40
	За кордоном	-1,597	1,175	0,526	-4,62	1,43
Чернівці	Запоріжжя	1,150	0,602	0,224	-0,40	2,70
	Інші області	1,961	0,598	0,006	0,42	3,50
	За кордоном	-0,446	1,164	0,981	-3,45	2,55
Інші області	Запоріжжя	-0,811	0,619	0,557	-2,40	0,78
	Чернівці	-1,961	0,598	0,006	-3,50	-0,42
	За кордоном	-2,407	1,173	0,170	-5,43	0,61
За кордоном	Запоріжжя	1,597	1,175	0,526	-1,43	4,62
	Чернівці	0,446	1,164	0,981	-2,55	3,45
	Інші області	2,407	1,173	0,170	-0,61	5,43

Таблиця 8. Кількісні показники результатів самооцінки за PHQ-9 залежно від локації перебування респондентів

Локація	Середнє значення				
	n	M (PHQ-9)	m	95% ДІ	
				↓ межа	↑ межа
Запоріжжя	184	8,77	6,741	7,79	9,75
Чернівці	211	10,22	6,788	9,30	11,14
Інші області	188	8,13	6,634	7,18	9,09
За кордоном	30	10,97	7,672	8,10	13,83
Сумарне значення	613	9,18	6,823	8,64	9,72

Таблиця 9. Статистичний аналіз достовірності відмінностей між показниками PHQ-9 залежно від локації перебування респондентів

Локація (1)	Локація (2)	Різниця M	m	p	ДІ 95 %	
					↓ межа	↑ межа
Запоріжжя	Чернівці	-1,456	0,683	0,144	-3,22	0,30
	Інші області	0,633	0,702	0,804	-1,18	2,44
	За кордоном	-2,200	1,333	0,351	-5,64	1,23
Чернівці	Запоріжжя	1,456	0,683	0,144	-0,30	3,22
	Інші області	2,090	0,679	0,012	0,34	3,84
	За кордоном	-0,744	1,321	0,943	-4,15	2,66
Інші області	Запоріжжя	-0,633	0,702	0,804	-2,44	1,18
	Чернівці	-2,090	0,679	0,012	-3,84	-0,34
	За кордоном	-2,834	1,331	0,145	-6,26	0,60
За кордоном	Запоріжжя	2,200	1,333	0,351	-1,23	5,64
	Чернівці	0,744	1,321	0,943	-2,66	4,15
	Інші області	2,834	1,331	0,145	-0,60	6,26

За результатами post-hoc аналізу стало зрозуміло, що статистично значущі відмінності у кількісних показниках самооцінювання рівня депресії за PHQ-9 спостерігали між групами респондентів у м. Чернівці та в інших областях України (за винятком м. Запоріжжя), з переважанням середнього рівня важкості депресії у групи респондентів м. Чернівці ($p = 0,012$).

Обговорення

Отримані результати виявилися парадоксальними, оскільки суперечать інтуїтивному припущенню про те, що інтенсивність психоемоційних розладів має прямо залежати від безпосередньої близькості до зони ведення бойових дій.

Порівняльний аналіз груп респондентів з м. Запоріжжя, м. Чернівці, інших областей України та групи респондентів за межами України продемонстрував, що найбільшу кількість «значущих» випадків як депресії (за даними самооцінювання інструментом PHQ-9), так і тривоги (за даними самооцінювання інструментом GAD-7) зареєстровано у групі респондентів з м. Чернівці, де безпекова ситуація вважається відносно сприятливою. Водночас у групі респондентів з м. Запоріжжя,

де безпекова ситуація вважається напруженою, кількість «значущих» випадків депресії та тривоги є подібними або нижчими. Зокрема, показники «значущої» тривоги виявилися достовірно меншими у групі респондентів з м. Запоріжжя порівняно з групою респондентів з м. Чернівці, що свідчить про необхідність всебічного аналізу отриманих результатів.

Інтерпретація даних щодо причин переважання тривожно-депресивних проявів у респондентів з локації перебування, що характеризується відносно сприятливою безпековою ситуацією, апіорі не може бути вичерпною, що пов'язано з великою кількістю недосліджених нами чинників (психологічних, психопатологічних, соціальних, економічних, культурних тощо), які впливають на появу проявів тривожно-депресивного кола в тій чи іншій популяції. Проте ми можемо запропонувати деякі напрями пошуку.

Можливим чинником зниження проявів тривоги та депресії в умовах напруженої безпекової ситуації може бути висока активність короткотривалих адаптаційних механізмів, що формуються у відповідь на систематичний стрес, зокрема регулярні обстріли та безпосереднє спостереження їх наслідків, що веде до фокусу уваги на короткостроковому підтриманні

функціонування в конкретних обставинах без фіксації уваги на довгострокових перспективах. Крім того, подібна систематичність переживання стресу веде до поступової десенсибілізації щодо загроз, які не переходять межу катастрофічності.

Важливу роль у цьому процесі може відігравати також можливість безпосередньої комунікації цивільного населення з військовими, який знижує рівень невизначеності завдяки доступу до актуальної інформації та водночас підсилює відчуття колективної захищеності й соціальної згуртованості.

У цьому контексті напружена безпекова ситуація постає не лише як травматичний фактор, але й як чинник адаптаційного стимулювання, що спрямовує внутрішнє напруження у площину конкретних дій. Так, студенти та інтерни, які були залучені до дослідження, часто мали можливість безпосередньо брати участь у наданні медичної допомоги постраждалим особам за місцем своєї роботи, що дає змогу на психологічному рівні «взаємодіяти» з джерелом небезпеки через активну професійну залученість, що створює умови для зниження почуття безпорадності та формує сприятливу ілюзію контролю над ситуацією. Значну роль психологічної адаптації населення України та високий рівень певних копінг-механізмів описано в профільних дослідженнях [13].

Натомість у регіонах, що територіально віддалені від зони ведення бойових дій, можна спостерігати постійну присутність загрози у символічному та інформаційному вимірах: через новини, медіа, досвід переселенців, соціальні комунікації. Значущість подібних механізмів встановлена у дослідженнях на аналогічних контингентах [16]. З огляду на існуючі теоретичні концепції в напрямі психології катастроф це відповідає явищу «периферійної травми», коли більш виражені прояви психологічної дезадаптації формуються не в безпосередньому епіцентрі небезпеки, а на його периферії, де індивіди перебувають у позиції пасивних свідків, позбавлених компенсаторної можливості активної дії.

Додатковим чинником зростання психологічного навантаження у регіонах з відносно сприятливою безпековою ситуацією є міграційний. Масове переміщення внутрішньо-переміщених осіб, значна частина яких має досвід травматичних втрат, соціальної дезадаптації та втрати стабільного життєвого середовища, що формує специфічний психосоціальний контекст. Подібні соціальні чинники фігурують у дослідженнях стану психічного здоров'я в Україні періоду повномасштабної війни [13]. Присутність цієї групи у містах за межами зони активної загрози підвищує загальний рівень емоційного напруження як серед самих переселенців, так і серед місцевих громад.

У регіонах з напруженою безпековою ситуацією високий ризик порушень психологічного благополуччя населення є прогнозованим, а тому державні інституції, міжнародні гуманітарні організації та волонтерські ініціативи спрямовують свої дії та ресурси на його підтримання. Цю позицію поділяють автори профільних досліджень [3, 11]. Натомість в областях, віддалених від зони бойових дій, де такий ризик не сприймають як безпосередній, масштаби подібної підтримки можуть бути дещо меншими.

Висновки

1. Якісний аналіз демонструє переважання кількості «значущих» випадків тривоги згідно з GAD-7 у групі респондентів з м. Чернівці порівняно з групою респондентів з м. Запоріжжя (42,6 % порівняно з 30,1 %, $p = 0,016$), та групою респондентів з інших областей України (42,6 % порівняно з 28,2 %, $p = 0,002$).

2. Якісний аналіз демонструє переважання кількості «значущих» випадків депресії згідно з PHQ-9 у групі респондентів з м. Чернівці порівняно з групою респондентів з інших областей України (48,8 % порівняно з 37,2 %, $p = 0,019$), окрім аналогічної групи з м. Запоріжжя (48,8 % порівняно з 39,7 %, $p = 0,068$), де різниця є недостовірною.

3. Кількісний аналіз демонструє, що статистично значущі відмінності в кількісних показниках самооцінювання рівня тривоги за GAD-7 спостерігають лише між групами респондентів у м. Чернівці та інших областях України (за винятком м. Запоріжжя) з переважанням середнього рівня важкості тривоги ($p = 0,006$).

4. Різницю у кількісних показниках самооцінювання рівня депресії за PHQ-9 також спостерігають лише між групами респондентів у м. Чернівці та в інших областях України (за винятком м. Запоріжжя) з переважанням середнього рівня важкості депресії ($p = 0,012$).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути сфокусовані на виявленні спектра чинників, які детермінують типи особистісного реагування соціальних груп на гострий і хронічний стрес, специфічний для війни в Україні. Виявлення цих чинників зробить можливою їх систематизацію в контексті впливу на розвиток проявів тривоги та депресії або, навпаки, як предикторів резильєнтності. Останнє відкриває можливість для вивчення та інтерпретації механізмів психологічного захисту в напружених безпекових умовах та веде до розробки ефективних моделей надання профільної допомоги вразливим групам населення з метою збереження психічного здоров'я.

Етичне схвалення

Протокол засідання Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету від 18.09.2025 року № 10.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна; заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Геруш І. В., канд. мед. наук, професор, ректор закладу вищої освіти, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2177-5158

Рязанов Д. Ю., д-р мед. наук, професор, проректор з науково-педагогічної, лікувальної роботи та післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1495-2497

Ілашук Т. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0094-8315

Курило В. О., д-р мед. наук, професор каф. психіатрії, психотерапії та медичної психології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8456-5276

Підлубний В. Л., д-р мед. наук, професор каф. психіатрії, психотерапії та медичної психології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9371-9855

Городокін А. Д., PhD, асистент каф. психіатрії, психотерапії та медичної психології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7041-6683

Information about the authors:

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

Gerush I. V., MD, PhD, Professor, Rector of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Riazanov D. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical, Medical Work and Postgraduate Education of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Ilashchuk T. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kurylo V. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pidlubnyi V. L., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Horodokin A. D., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Віталій Підлубний (Vitaliy Pidlubnyi)
pvl5473@gmail.com

References

1. Almoshantaf MB, Swed S, Sakkour R, Shoib S. War and health crisis: humanitarian catastrophe in Ukraine. *Int J Surg*. 2023;109(7):2131-2. doi: [10.1097/JS9.000000000000051](https://doi.org/10.1097/JS9.000000000000051)
2. Archard D, Buyx A, Delfraissy JF. Responding to the humanitarian crisis of the war in Ukraine with lessons from COVID-19. *Lancet*. 2022;399(10337):1776. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00731-0)
3. Corpuz JC. War in Ukraine: Humanitarian interventions. *Disaster Med Public Health Prep*. 2023;17:e458. doi: [10.1017/dmp.2023.123](https://doi.org/10.1017/dmp.2023.123)
4. Kaniasty K, van der Meulen E. Impact of COVID-19 on psychological distress in subsequent stages of the pandemic: the role of received social support. *PLoS One*. 2024;19(9):e0310734. doi: [10.1371/journal.pone.0310734](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310734)
5. Pavlova I, Rogowska AM, Zhang SX. Mental health and well-being during the COVID-19 pandemic and after the Russian invasion of Ukraine. *J Community Health*. 2024;49(1):173-82. doi: [10.1007/s10900-023-01273-x](https://doi.org/10.1007/s10900-023-01273-x)
6. Stolyarenko AM, Horodokin AD. Transformation of internet addiction on the background of social isolation and security crisis. *Ukr Visnyk Psykhonevrol*. 2023;31(3):108-12. doi: [10.36927/2079-0325-V31-is3-2023-18](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V31-is3-2023-18)
7. Stoliarenko AM, Horodokin AD. [On the issue of psychodiagnosis of Internet addiction against the background of social isolation and security crisis]. *Modern Medical Technology*. 2023;(3):37-42. Ukrainian. doi: [10.34287/MMT.3\(58\).2023.6](https://doi.org/10.34287/MMT.3(58).2023.6)
8. Shevchenko NF, Doma IS, Chuhunov VV, Stoliarenko AM, Horodokin AD. To the problem of systematization of self-identification distortion mechanisms against the background of social isolation in Ukraine. *Zhurnal suchasnoi psykholohii*. 2023;(3):55-63. Ukrainian. doi: [10.26661/2310-4368/2023-3-7](https://doi.org/10.26661/2310-4368/2023-3-7)
9. Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, Noorishad PG, Mukunzi JN, McIntee SE, et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2021;295:113599. doi: [10.1016/j.psychres.2020.113599](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113599)
10. Greenglass E, Begic P, Buchwald P, Karkkola P, Hintsa T. Anxiety and watching the war in Ukraine. *Int J Psychol*. 2024;59(2):340-52. doi: [10.1002/ijop.13099](https://doi.org/10.1002/ijop.13099)
11. Johnson RJ, Antonaccio O, Botchkovar E, Hobfoll SE. War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: comparing urban-dwelling to internally displaced persons. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2022;57(9):1807-16. doi: [10.1007/s00127-021-02176-9](https://doi.org/10.1007/s00127-021-02176-9)
12. Karatzias T, Shevlin M, Ben EM, McElroy E, Redican E, Vang ML, et al. War exposure, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder among parents living in Ukraine during the Russian war. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;147:276-85. doi: [10.1111/acps.13529](https://doi.org/10.1111/acps.13529)
13. Kimhi S, Kaim A, Bankauskaite D, Baran M, Baran T, Eshel Y, et al. A full-scale Russian invasion of Ukraine in 2022: resilience and coping within and beyond Ukraine. *Appl Psychol Health Well Being*. 2024;16(3):1005-23. doi: [10.1111/aphw.12466](https://doi.org/10.1111/aphw.12466)
14. Kimhi S, Kaim A, Bankauskaite D, Baran M, Baran T, Eshel Y, et al. A full-scale Russian invasion of Ukraine in 2022: resilience and coping within and beyond Ukraine. *Appl Psychol Health Well Being*. 2023;1-19. doi: [10.1111/aphw.12466](https://doi.org/10.1111/aphw.12466)
15. Pavlova I, Krauss S, McGrath B, Behajic-Clancy S, Bodnar I, Petrytsa P, et al. Individual and contextual predictors of young Ukrainian adults' subjective well-being during the Russian-Ukrainian war. *Appl Psychol Health Well Being*. 2024;16(3):886-905. doi: [10.1111/aphw.12484](https://doi.org/10.1111/aphw.12484)
16. Polyvianina M, Yachnik Y, Fegert JM, Sitarski E, Stepanova N, Pinchuk I. Mental health of university students twenty months after the beginning of the full-scale Russian-Ukrainian war. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):236. doi: [10.1186/s12888-025-06654-1](https://doi.org/10.1186/s12888-025-06654-1)

Results of a Survey “Ethacizine evaluation for acute and chronic treatment of atrial fibrillation in real practice: Ukrainian national survey (ETERNITY)”

N. M. Sydorova¹, M. Yu. Kolesnyk²

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine, ²Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Keywords:

survey, real practice, ethacizine, propafenone, flecainide, sinus rhythm restoration, atrial fibrillation, “pill-in-the-pocket”.

Ключові слова:

опитування, реальна практика, етацизин, пропафенон, флекаїд, відновлення синусового ритму, фібриляція передсердь, «таблетка в кишені».

Надійшла до редакції /
Received: 02.10.2025

Після доопрацювання /
Revised: 05.11.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 09.12.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

The aim of the study: based on a survey of physicians, the study aims to identify the real clinical practices regarding the use of class IC antiarrhythmic drugs in Ukraine, particularly ethacizine, for restoring sinus rhythm in paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation, employing a methodology similar to the “pill-in-the-pocket” approach.

Materials and methods. Data were analysed from 100 anonymous voluntary questionnaires. We used snowball sampling to collect the responses. Participants had the option to skip questions, and calculations were based on the number of respondents who answered each question.

Results. More than half of the respondents actively prescribe class IC antiarrhythmic drugs (AADs), with ethacizine being the most commonly prescribed (56.8 % of respondents). Notably, 61.4 % of respondents had never prescribed flecainide, 34.3 % had never prescribed propafenone, and 18.6 % had never prescribed ethacizine. The primary indication for prescribing class IC AADs was atrial fibrillation (AF) (43.3 %), followed by the combination of ventricular and supraventricular rhythm disturbances (34.4 %). Only 13.8 % of respondents initiate therapy with class IC AADs exclusively in inpatient settings, while 31.9 % primarily did so in outpatient settings with ECG monitoring. More than half of the respondents reported experience restoring sinus rhythm (SR) in AF with ethacizine using a regimen similar to “pill-in-the-pocket”; over a quarter of these cases were decisions made by patients already on ethacizine for SR maintenance. More than a quarter of respondents had experience using ethacizine for the “acute treatment” of AF in single doses higher than the standard 100 mg (125 mg – 6.8 %; 150 mg – 20.3 %). At the same time, 31.9 % of respondents prescribed ethacizine for SR restoration in AF as discrete regimens, prescribing low doses at shorter intervals (1–3 hours).

Conclusions. The survey results indicate that class IC AADs, especially ethacizine, are actively prescribed in real clinical practice not only for arrhythmia prevention, including AF, but also for SR restoration. This underscores the need for high-quality clinical studies to assess the efficacy and safety of such treatment strategies for ethacizine, which remains less studied within class IC AADs.

Modern medical technology. 2025;17(4):266-278

Результати опитування «Оцінювання етацизину для гострого та хронічного лікування фібриляції передсердь у реальній практиці: українське національне опитування (ETERNITY)»

Н. М. Сидорова, М. Ю. Колесник

Мета роботи – на підставі опитування лікарів виявити умови реальної клінічної практики використання в Україні антиаритмічних препаратів (ААП) ІС класу, а також окремо етацизину для відновлення синусового ритму (СР) у форматі, схожому на стратегію «таблетка в кишені», при пароксизмальній та персистуючій формах фібриляції передсердь (ФП).

Матеріали і методи. Проаналізовано дані 100 анкет анонімного добровільного опитування лікарів; для збору анкет застосовано метод snow-ball. У респондента була можливість пропускати запитання, розрахунки проводили за кількістю тих, хто відповів на кожне запитання.

Результати. Більше ніж половина опитаних активно використовує ААП ІС класу, найчастіше етацизин (56,8 % опитаних). Ніколи не призначали флекаїд 61,4 % опитаних, пропафенон – 34,3 %, етацизин – 18,6 %. Найбільш частим показанням до призначення ААП ІС класу були ФП (43,3 %) та поєднання шлуночкових та суправентрикулярних порушень серцевого ритму (34,4 %). Тільки 13,8 % респондентів завжди розпочинають терапію ААП ІС класу виключно в стаціонарі, 31,9 % – переважно в амбулаторних умовах з оцінкою електрокардіограми. Більше половини опитаних мали досвід відновлення СР при ФП етацизином в режимі, схожому на «таблетку в кишені», більше чверті таких випадків є рішенням пацієнта, який вже отримував етацизин для підтримання СР. Більше чверті респондентів мають досвід застосування

етацізину «в гострому лікуванні» ФП у разових дозах, вищих за загальноприйняті 100 мг (125 мг – 6,8 %, 150 мг – 20,3 %), при цьому 31,9 % опитаних застосовували етацізин для відновлення СР при ФП у дискретному режимі, призначивши невисокі дози з коротшими інтервалами (1-3 годин).

Висновки. Згідно з опитуванням, ААП ІС класу, зокрема етацізин, в реальній практиці активно застосовуються не тільки при профілактиці аритмій, зокрема ФП, але й для відновлення СР, що потребує планування якісних клінічних досліджень ефективності та безпеки такої стратегії для етацізину, як менш вивченого з групи ІС класу ААП.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 266-278

The “pill-in-the-pocket” approach was proposed by the European Society of Cardiology Guidelines for managing atrial fibrillation (AF) as a convenient, though less effective, method for restoring sinus rhythm (SR) in patients with paroxysmal and persistent AF. This approach is also supported by national Ukrainian guidelines and protocols [1,2,3]. In this method, developed to reduce the burden for healthcare systems, patients self-administer a single oral dose of propafenone (450–600 mg) or flecainide (200–300 mg) during an AF paroxysm [4,5,6].

The “pill-in-the-pocket” strategy, which is exclusive to class IC antiarrhythmic drugs (AADs), is recommended only for selected patients, particularly those with infrequent episodes (ranging from once a month to once a year) of AF accompanied by severe symptoms. However, its efficacy and safety must be established before initiation in inpatient settings, where contraindications and the presence of severe structural heart diseases should be ruled out for eligible patients [1,2].

The national Ukrainian regulatory documents on AF management, including a guideline and unified clinical protocol approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 597 dated 15/06/2016 [7,8], as well as the Duodecim guideline of 2018 [9], are largely outdated. The European regulatory framework has been updated twice since then. Currently, Ukrainian cardiologists adhere to standards set by the Ukrainian Association of Cardiology, which, unlike the documents of the Ministry of Health of Ukraine, are updated almost annually. It is important to note that in guidelines designed for primary care (Duodecim), propafenone is not mentioned for SR restoration in AF, despite its internationally recognized role in such situations. Only flecainide [9] is mentioned, which has been available in Ukraine since 2020.

The national Ukrainian standards for the diagnosis and treatment of AF, apart from propafenone and flecainide – whose roles in the “pill-in-the-pocket” approach for restoring and maintaining SR in AF patients are internationally recognized – the class IC AAD ethacizine also mentioned, previously for treating vagally-induced AF [3,10]. Recently, the stance of the Ukrainian Association of Cardiology towards ethacizine as a drug, along with propafenone and flecainide, also capable of restoring SR in AF paroxysm, has evolved. The 2024 resolution from the Ukrainian Association of Cardiology and the Ukrainian Association of Arrhythmologists officially recommended ethacizine for restoring SR based on a local retrospective study results, which led to the new recommendations in recent national Ukrainian AF treatment standards 2025 for restoring and maintenance SR in patients with paroxysmal/persistent AF with ethacizine regardless their autonomic nervous system state [11,12,13].

This study showed that ethacizine, when self-administered by patients with paroxysmal and persistent AF and arterial hypertension, was effective in a regimen similar to the “pill-in-the-pocket” approach [14].

Notably, the first studies assessing the efficacy of oral ethacizine for restoring SR in AF were conducted back in 1989, establishing the recommended safe dose of 100 mg for single oral administration [15]. The efficacy of the drug at that time ranged from 50 % to 77.7 %. At that time, researchers also explored regimens with discrete use of lower doses of ethacizine for rhythm restoration, seeking effective intervals for administration [15]. However, the small sample size, single-centre design, and other limitations of the studies, along with the superficial nature of the published results, hindered their recognition.

According to the previously mentioned study conducted in Ukraine involving more than 500 patients [14], the efficacy of ethacizine for restoring SR in AF when used as “pill-in-the-pocket” was approximately 61–63 % [14]. This is comparable to the efficacy of the “pill-in-the-pocket” approach with propafenone (50–60 %, up to 85 %) and flecainide (45–55 %, up to 78 %) [2]. An interesting finding from the study conducted by O. S. Sychoy et al. [14] indicated that depending on the concurrent use of ethacizine, the effective “pill-in-the-pocket” dose could be lower for patients taking the drug continuously while potentially being higher (including exceeding the recommended 100 mg) for those not receiving AADs for prophylactic purposes.

This desire to clarify the current state of class IC AAD usage for managing AF in Ukraine, especially regarding ethacizine – which is unavailable in some other countries – led to the development of the survey study titled “Ethacizine Evaluation for acute and chronic treatment of atrial fibrillation in real practice: Ukrainian national survey – ETERNITY.”

Aim

Based on a survey of physicians, the study aims to identify the real clinical practices regarding the use of class IC AADs in Ukraine, particularly ethacizine, for restoring sinus rhythm in paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation, employing a methodology similar to the “pill-in-the-pocket” approach.

Materials and methods

The detailed rationale and design of the ETERNITY study have been described earlier [15]. This study involved an anonymous voluntary survey conducted among physicians across Ukraine via a questionnaire (targeting internal medicine doctors,

general practitioners, cardiologists, and arrhythmologists) using an online Google Form. A mailing containing the survey link was sent to physicians using available databases and social/professional networks. The snowball sampling was used, which made it possible to form a homogeneous sample: if they wished, invited physicians could forward the survey link to colleagues experienced in prescribing class IC AADs.

The initial target was to collect 100 completed questionnaires. The study commenced on November 15, 2024, and concluded on February 28, 2025.

The survey consisted of four sections: Section I: General minimal information about the physician (4 questions); Section II: General questions regarding class IC AADs (15 questions); Section III: General questions concerning the use of ethacizine (4 questions); Section IV: Use of ethacizine similar to the “pill-in-the-pocket” approach (15 questions). Physicians were encouraged to respond honestly and provide their genuine opinions on the questions. If they were unable or unwilling to answer any specific question, they could skip it – none of the questions, except for those in the first section, were mandatory.

Response censorship procedure. In certain cases, researchers found contradictory responses, such as a physician claiming they had never prescribed AAD while also evaluating it and describing dosing regimens used in practice. In such instances, the researcher analysing the data (N.S.) adhered to the principle of retaining the first response and censored any subsequent answers that contradicted this initial information. If no answers were provided to the key questions, those responses were not considered negative, and subsequent related answers were not censored. The censorship of responses was carried out as follows:

1. The entire questionnaire data were censored if there was a negative answer to the question: “Please confirm that you are a physician and manage patients with rhythm and conduction disorders”.

2. For question 3 in Section II, “Which class IC drugs have you never prescribed and have no personal experience with?” if the respondent selected ethacizine, the following answers in Section II were censored: questions 5 and 12 (marked in *Table 2*); all questions in Section III (*Table 4*); and all questions from 1 to 14 in Section IV (marked in *Table 5*). If propafenone was selected, responses to questions 6 and 13 in Section II were censored. If flecainide was selected, responses to questions 7 and 14 (all marked in *Table 2*) were censored.

3. In case of a negative response to question 1 in Section IV, “Have you ever prescribed/your patients ever used ethacizine as a ‘pill-in-the-pocket’ approach for AF?”, answers to questions 4, 5, 13, and 14 of this section (marked in *Table 5*) were censored. If there was a negative answer to question 2 in Section IV, “Have you ever prescribed/your patients ever used ethacizine in a single high dose (as a ‘pill-in-the-pocket’ approach) for the treatment of other rhythm disturbances?”, the response to question 3 of this section was censored. If negative answers were provided to both questions simultaneously, responses to questions 3 through 9 (inclusive) as well as questions 13 and 14 of Section IV were censored.

4. If a negative answer was given to question 10 in Section IV, “Have you ever prescribed/your patients ever used fractional

administration of ethacizine for SR restoration in AF (a prolonged regimen of low doses at short intervals)?”, the answers to questions 11 and 12 of this section (marked in *Table 5*) were censored.

When assessing physicians’ satisfaction with various class IC AADs, they were asked to give a score from 0 (“completely dissatisfied”) to 10 (“completely satisfied”). The mean score for each drug and the frequency of positive/negative ratings were then determined according to the following interpretation: 0–3 points: “Poor,” 4–6 points: “Fair,” 7–8 points: “Good,” and 9–10 points: “Very good.” Satisfaction scores for different class IC AADs were censored if the physician previously indicated that they had not used the drug, since physicians often selected the answer “0” in the absence of experience with AADs, leading to a significant underestimation of the values for propafenone and flecainide.

Descriptive statistics were applied to determine the mean and standard deviation, as well as the calculation of kurtosis and skewness for the mean satisfaction scores of class IC AADs. Percentages were used to assess response frequency in the ETERNITY population. Comparisons were made by determining the two-tailed p-value using a two-sample t-test with unequal variances, while percentages were compared using the method of alternative variation. For each question, the actual number of responses was considered in both the general analysis and the comparative analysis, with a p-value of <0.05 considered statistically significant. Calculations were performed using statistical software within Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO (version 2501, build 16.0.18429.20132).

Results

A total of 104 questionnaires were completed. Three questionnaires were censored because the respondents did not confirm that they were physicians managing patients with rhythm/conduction disorders. One questionnaire was censored because, apart from the first section of questions, the respondent did not provide answers to any questions in Sections II–IV, making it entirely non-informative regarding the subject of the study. Consequently, the final analysis included data from 100 completed questionnaires.

Questions of Section I. Section I focused on the general characteristics of the physicians who participated in the survey. The sample primarily consisted of cardiologists conducting outpatient consultations (*Table 1*).

Questions of Section II. Section II focused on general questions regarding the prescription of class IC AADs (*Table 2*). The majority of respondents (54.1 %) reported that they prescribe class IC AADs “quite often”. Among these drugs, ethacizine was the most frequently used (56.8 %).

The most common indications for which physicians prescribed class IC AADs included AF and the combination of ventricular and supraventricular rhythm disturbances (*Table 2*).

Further clarifying questions were asked about the main class IC AADs, allowing for the creation of individual profiles for each drug, facilitating convenient comparison (*Table 3*). The primary reasons for prescribing ethacizine included personal positive experience (48.8 %), followed by publications, reports, and

Table 1. Section I questions. General information about ETERNITY study respondents

Questions and answers (n)	Abs.	%
1. Please confirm that you are a physician and manage patients with rhythm and conduction disorders (n = 100)		
Yes	100	100
2. Country where you work (n = 100)		
Ukraine	100	100
3. Your specialty (choose one, or add not listed) (n = 100)		
Internal medicine doctor	15	15
General practitioner	23	23
Cardiologist	60	60
Other	2	2
4. Specify the type of facility where you work (n = 100)		
Inpatient	25	25
Outpatient	66	66
Emergency department	3	3
Other	6	6

recommendations from scientists (15.5 %), and its additional cholinolytic effect (14.3 %). For propafenone, the three main reasons for its prescription were positive personal experience (37.1 %), its inclusion in European and national guidelines, and its additional beta-blocking effect. Conversely, flecainide was primarily chosen for its availability in European and national guidelines, positive experiences with its use, its lack of effect on the autonomic nervous system, and its effectiveness in managing life-threatening ventricular rhythm disturbances. In summary, a key factor in selecting both propafenone and flecainide was their endorsement in European and national guidelines.

The primary reasons for not prescribing a specific class IC AAD were more similar (Table 2). Interestingly, among the reasons for non-prescription, the proarrhythmic effect was cited most frequently for flecainide (6.9 %), slightly less for propafenone (6.6 %), and not mentioned at all for ethacizine. Furthermore, the difference between ethacizine and the other two drugs was statistically significant in favour of ethacizine (see Tables 2, 3).

About one in five physicians prescribe class IC AADs in hospitals when possible, occasionally administering them in outpatient settings under ECG monitoring. Moreover, 48.9 % mainly or exclusively prescribe these medications in outpatient settings, while 14.9 % do not initiate therapy themselves but continue treatment already prescribed by another specialist.

The results of the physicians' evaluations of the three class IC AADs indicated that ethacizine received the highest satisfaction score, significantly surpassing that of propafenone ($p = 0.014$). Although the score for ethacizine was quantitatively higher than that for flecainide, this difference was not statistically significant. Additionally, no significant difference was observed between the scores for propafenone and flecainide (see Table 3). When the scores were categorized into the gradations of "Poor" (0–3 points),

"Fair" (4–6 points), "Good" (7–8 points), and "Very Good" (9–10 points), all three drugs exhibited statistically similar distributions. Nonetheless, some quantitative trends were noted: flecainide performed slightly better in the "Good" category, while ethacizine excelled in the "Very Good" category.

Further insights emerged from responses regarding the approaches to prescribing AADs and treating rhythm disturbances. Despite a relatively widespread application of patient-oriented management principles among the ETERNITY respondents, it is interesting to note that 20 % of physicians believe their patients fully trust them. This suggests that discussions about treatment strategies may be considered unnecessary. Additionally, 3 % of physicians indicated that patients often make independent decisions regarding adjustments to their AAD doses, similar to the "pill-in-the-pocket" approach (Table 2).

Section III questions. The third section examined the use of ethacizine regimens and consideration of the patient's opinion in its prescription (Table 4).

The most commonly reported daily dose of ethacizine among ETERNITY respondents was 100 mg, with a preferred administration frequency of twice daily. Among the respondents, 39.0 % considered 50 mg to be the maximum single dose of ethacizine, while 92.2 % reported using doses up to 100 mg. Additionally, 7.8 % of respondents have an experience of prescribing single doses exceeding 100 mg.

Section IV questions. Section IV questions examined the use of ethacizine as a pharmacological strategy for cardioversion AF (Table 5).

Among the respondents, 52.23 % reported using ethacizine for this purpose. Furthermore, 54.8 % incorporated ethacizine into a regimen similar to the "pill-in-the-pocket" approach for managing other rhythm disturbances. The vast majority of respondents found the approach similar to the "pill-in-the-pocket", but applied to ethacizine, sufficiently effective (Fig. 1).

Table 2. Answers to Section II questions. General questions regarding class IC drugs

Questions and answers (n)	Abs.	%
1. How often do you prescribe class IC AADs to patients with rhythm disturbances? (n = 98)		
Quite often	53	54.1
Sometimes	22	22.4
Rarely	18	18.4
In exceptional cases	5	5.1
2. Which class IC AAD do you personally prescribe most frequently? (n = 95)		
Ethacizine	54	56.8
Propafenone	26	27.4
Flecainide	15	15.8
3. Which class IC drugs have you never prescribed and have no personal experience with? (multiple choice possible) (n = 70)		
Ethacizine	13	18.6
Propafenone	24	34.3
Flecainide	43	61.4
4. What is the most frequent indication for which you prescribe class IC AADs (choose one, most frequent)? (n = 99)		
Atrial fibrillation	43	43.4
Other supraventricular rhythm disturbances	6	6.1
Rhythm disturbances with accessory pathways	3	3.1
Ventricular rhythm disturbances	13	13.1
Combination of ventricular and supraventricular rhythm disturbances	34	34.3
5. What is the most important reason why you choose ethacizine when prescribing class IC AADs (choose one, most important)? (n = 84)		
Additional cholinolytic effect	12	14.3
Positive experience of prescribing	41	48.8
Few side effects	3	3.6
Stable pharmacokinetics not dependent on cytochrome P450 system	5	5.9
Publications, reports, scientists' recommendations	13	15.5
Minimal number of drug interactions among class IC AADs	3	3.6
Availability for patients through reimbursement programs in my country	3	3.6
Lack of effect of other drugs	1	1.1
Other	3	3.6
6. What is the most important reason why you choose propafenone when prescribing class IC AADs (choose one most important)? (n = 70)*		
Additional beta-sectioning effect	17	24.3
Inclusion in European and national guidelines	18	25.7
Positive experience of prescribing	26	37.1
Publications, reports, scientists' recommendations	5	7.1
Availability for patients through reimbursement programs in my country	2	2.9
Lack of effect of other drugs	1	1.4
Other	1	1.4

Cont. of Table 2.

Questions and answers (n)	Abs.	%
7. What is the most important reason why you choose flecainide when prescribing class IC AADs (choose one most important)? (n = 56)		
No effects on sympathetic/parasympathetic nervous system	8	14.3
Long half-life	3	5.3
Patients having life-threatening ventricular arrhythmias	8	14.3
Inclusion in European and national guidelines	17	30.4
Positive experience of prescribing	13	23.2
Publications, reports, scientists' recommendations	6	10.7
Availability for patients through reimbursement programs in my country	0	0
Need to prescribe to children aged 12 years and older	0	0
Other	1	1.8
8. What is the most frequent reason why you do NOT prescribe ethacizine when there are indications for class IC AADs and prefer another drug (choose one most frequent)? (n = 94)		
Absence in European/national guidelines	12	12.8
Absence in reimbursement programme	6	6.4
Patient's alcohol consumption	8	8.5
Too high cost	15	15.9
Presence of contraindications specific to ethacizine not applicable to other class IC drugs	14	14.9
Negative experience with use	2	2.1
Proarrhythmic effect of ethacizine	0	0
Advantages of another drug in a specific clinical situation	37	39.4
9. What is the most frequent reason why you do NOT prescribe propafenone when there are indications for class IC AADs and prefer another drug (choose one most important)? (n = 91)		
Absence in reimbursement programme	4	4.4
Too high cost	2	2.2
Asthma	9	9.9
Concerns regarding erectile function/fertility in men	1	1.1
Other contraindications specific to propafenone not applicable to other drugs	17	18.7
Negative experience with use	1	1.1
Adverse drug interactions	5	5.5
Proarrhythmic effect of propafenone	6	6.6
Advantages of another drug in a specific clinical situation	46	50.5
10. What is the most frequent reason why you do NOT prescribe flecainide when there are indications for class IC AADs and prefer another drug (choose one most important)? (n = 87)		
Absence in reimbursement programme	9	10.3
Too high cost	2	2.4
Other contraindications specific to flecainide not applicable to other drugs	15	17.2
Negative experience with use	1	1.2
Adverse drug interactions, including with psychotropic drugs	5	5.8
Proarrhythmic effect of flecainide	6	6.9

Cont. of Table 2.

Questions and answers (n)	Abs.	%
Advantages of another drug in a specific clinical situation	33	37.9
CAST I study results	4	4.6
Ventricular arrhythmias not considered potentially life-threatening	12	13.7
11. Do you always initiate class IC AAD therapy in hospital under monitoring for possible proarrhythmic effect? (n = 94)*		
Yes, always	13	13.8
If possible, sometimes I initiate therapy in outpatient settings with ECG monitoring	21	22.3
I initiate therapy predominantly in outpatient settings, but with ECG monitoring and management of proarrhythmic effect	30	31.9
I initiate therapy in outpatient settings with small doses, if possible with ECG monitoring	16	17.0
I do not initiate, but continue therapy already prescribed by another specialist	14	14.9
12. How would you rate your own satisfaction (efficacy/safety) with ethacizine on a 10-point scale (0 – extremely dissatisfied, 10 – extremely satisfied)? (n = 84)		
Poor (0–3)	1	1.2
Fair (4–6)	16	19.0
Good (7–8)	37	44.1
Very good (9–10)	30	35.7
Mean score $\pm$ standard deviation	7.9 $\pm$ 1.8	
13. How would you rate your own satisfaction (efficacy/safety) with propafenone on a 10-point scale (0 – extremely dissatisfied, 10 – extremely satisfied)? (n = 75)		
Poor (0–3)	4	5.3
Fair (4–6)	23	30.7
Good (7–8)	30	40.0
Very good (9–10)	18	24.0
Mean score $\pm$ standard deviation	7.2 $\pm$ 2.0	
14. How would you rate your own satisfaction (efficacy/safety) with flecainide on a 10-point scale (0 – extremely dissatisfied, 10 – extremely satisfied)? (n = 57)		
Poor (0–3)	0	0
Fair (4–6)	13	22.8
Good (7–8)	31	54.4
Very good (9–10)	13	22.8
Mean score $\pm$ standard deviation	7.5 $\pm$ 1.4	
15. To what extent do you consider the patient's opinion when prescribing class IC AADs in your clinical practice (multiple answers possible)? (n = 100)		
I necessarily discuss the drug prescription, and for planned therapy, agree on the strategy and treatment plan	60	60.0
I consider the patient's wish to also use the drug for SR restoration in AF as "pill-in-the-pocket"	46	46.0
I consider the patient's concerns, and if necessary change the treatment approach/drug at the patient's request	9	9.0
Most often the patient trusts the physician and there is no need to discuss treatment approaches, drug choice, or regimen	21	21.0
I discuss only the "pill-in-the-pocket" approach and, with consent, suggest checking efficacy and safety in hospital	20	20.0
Often the patient, without consulting the physician, decides to change the dose or use the drug as "pill-in-the-pocket"	3	3.0

*: For marked questions, the sum of percentages when assessing the frequency of answer options may differ from 100 % by 0.1, which is due to the rounding of the obtained values.

Table 3. Profiles of class IC AADs available in Ukraine, analysed in ETERNITY

Indicators	Ethacizine	Propafenone	Flecainide
Mean satisfaction score $\pm$ SD	7.9 $\pm$ 1.8	7.2 $\pm$ 2.0 p1 = 0.014	7.5 $\pm$ 1.4 p1 = 0.159 p2 = 0.222
Poor, %	1.2	5.3	0 [#]
Fair, %	19.0	30.7	22.8
Good, %	44.1	40.0	54.4
Very good, %	35.7	24.0	22.8
Class IC AAD most frequently prescribed, %	56.8	27.4	15.8
Class IC AAD never prescribed, %	18.6	34.3	61.4
Top 3 main reasons for prescription	Positive experience 48.8 %, Publications/reports/ recommendations 15.5 % Additional cholinolytic effect 14.3 %	Positive experience 37.1 %, Inclusion in European/national guidelines 25.7 %, Additional beta-sectioning effect	Inclusion in European/national guidelines 30.4 %, Positive experience 23.2 % Absence of effects on autonomic nervous system and presence of life- threatening ventricular arrhythmias (14.3 % each)
Proarrhythmic effect as main reason for non-prescription, %	0	6.6*	6.9*

p-values depended on the number of responses for each question. **p1:** comparison with ethacizine, **p2:** comparison with propafenone; *****: p compared with ethacizine <0.05; **#:** p compared with propafenone <0.05.

Table 4. Section III: General questions on ethacizine use

Questions and answers (n)	Abs.	%
1. What is the most frequent daily dose of ethacizine you prescribe? (n = 83)		
50 mg	16	19.3
100 mg	45	54.2
150 mg	20	24.1
200 mg	2	2.4
2. What is the most frequent dosing frequency of ethacizine in your practice? (n = 84)		
Once daily	7	8.3
Twice daily	52	61.9
Three times daily	24	28.6
Four times daily	1	1.2
3. What is the highest single dose of ethacizine you have prescribed? (n = 77)		
50 mg	30	39.0
75 mg	4	5.2
100 mg	37	48.0
125 mg	2	2.6
150 mg	4	5.2

Cont. of Table 4.

Questions and answers (n)	Abs.	%
4. To what extent do you take into account the patient's opinion when prescribing ethacizine in your clinical practice (multiple choice possible)? (n = 84)		
I necessarily discuss the drug prescription, and for planned therapy, agree on the strategy and treatment plan	52	61.9
I consider the patient's wish to also use the drug for SR restoration in AF as "pill-in-the-pocket"	24	28.6
I consider the patient's concerns, and if necessary change the treatment approach /drug at the patient's request	14	16.4
Most often the patient trusts the physician and there is no need to discuss treatment approaches, drug choice, or regimen	26	31.0
I discuss only the "pill-in-the-pocket" approach and, with consent, suggest checking efficacy and safety in hospital	7	8.3
Often the patient, without consulting the physician, decides to change the dose or use the drug as "pill-in-the-pocket"	2	2.4

Table 5. Section IV questions: Use of ethacizine for pharmacological cardioversion in AF

Questions and answers (n)	Abs.	%
1. Have you ever prescribed/your patients ever used ethacizine as "pill-in-the-pocket" approach for AF? (n = 92)		
Yes	48	52.2
No	44	47.8
2. Have you ever prescribed/your patients ever used ethacizine in a single high dose (as "pill-in-the-pocket" approach) for the treatment of other rhythm disturbances? (n = 93)		
Yes	51	54.8
No	42	45.2
3. If you answered positively to the previous question, which other rhythm disturbances were treated with a single high (100 mg) dose of ethacizine (multiple answers possible)? (n = 51)		
Supraventricular rhythm disturbances	25	49.0
Ventricular rhythm disturbances	33	64.7
Rhythm disturbances associated with accessory pathways	5	9.8
Rhythm disturbances associated with vagotonia	16	31.4
Rhythm disturbances related to gastrointestinal pathology (e.g., cholecystocardiac syndrome)	7	13.7
4. If you have experience with ethacizine in the "pill-in-the-pocket" regimen, how do you evaluate its efficacy for SR restoration in AF? (n = 45)*		
Very effective	11	24.4
Rather effective	28	62.2
Fair	6	13.3
Rather ineffective	0	0
Ineffective	0	0
5. If you have experience with ethacizine in the "pill-in-the-pocket" regimen, how do you evaluate its efficacy for SR restoration in AF compared with flecainide/propafenone? (n = 43)*		
Better than propafenone/flecainide	8	18.6
Rather better than propafenone/flecainide	17	39.5
On the same level as propafenone/flecainide	12	27.9
Rather worse than propafenone/flecainide	5	11.6
Worse than propafenone/flecainide	1	2.3

Cont. of Table 5.

Questions and answers (n)	Abs.	%
6. If you have experience with ethacizine as the "pill-in-the-pocket" approach, why was it chosen instead of flecainide or propafenone (choose the most important)? (n = 53)		
Because the patient independently decided to use ethacizine in this regimen during paroxysm, as he/she was already receiving it for planned treatment	15	28.3
Because this drug was recommended by another specialist after proving efficacy and safety in this regimen	16	30.2
Because I personally prefer this drug in this regimen and recommended it to the patient	20	37.7
Other	2	3.8
7. What is the usual dose when using ethacizine as "pill-in-the-pocket" in your practice? (n = 57)		
50 mg	19	33.3
75 mg	4	7.0
100 mg	33	57.9
125 mg	0	0
150 mg	1	1.8
8. What is the highest dose of ethacizine in the "pill-in-the-pocket" regimen you have used/observed in your practice? (n = 59)		
50 mg	3	5.1
75 mg	2	3.4
100 mg	38	64.4
125 mg	4	6.8
150 mg	12	20.3
9. What is the lowest dose of ethacizine in the "pill-in-the-pocket" regimen you have used/observed in your practice? (n = 59)		
25 mg	14	23.7
50 mg	45	76.3
75 mg	0	0
Other	0	0
10. Have you ever prescribed/your patients ever used fractional administration of ethacizine for SR restoration in AF (a prolonged regimen of low doses at short intervals)? (n = 91)		
Yes	29	31.9
No	62	68.1
11. What was the reason for fractional administration of ethacizine for SR restoration in AF? (n = 30)		
To increase the probability of SR restoration by increasing the daily dose, i.e., did not consider it as "pill-in-the-pocket"	10	33.3
Side effects of the drug at a 100 mg dose	1	3.3
Attempt to avoid increased risk of proarrhythmic effect	17	56.7
Bradycardia	2	6.7
12. What was the efficacy of fractional administration of ethacizine for SR restoration in AF? (n = 30)		
Ineffective	1	3.3
Weaker efficacy than the standard dose	11	36.7
Effective	16	53.3
As effective as a standard high dose	2	6.7

Cont. of Table 5.

Questions and answers (n)	Abs.	%
13. Which side effects did you most frequently observe with the use of ethacizine as “pill-in-the-pocket” for SR restoration in AF? (n = 48)		
Proarrhythmic effect (appearance of rhythm and conduction disturbances)	4	8.3
Ocular symptoms (accommodation disorders, diplopia)	1	2.1
Neurological symptoms (dizziness, vertigo, balance disorders during abrupt head turns)	9	18.8
Did not observe significant side effects influencing patient management	27	56.2
Prolongation of QRS interval without rhythm disturbances and blocks	7	14.6
14. Did the side effects observed with the use of ethacizine as “pill-in-the-pocket” influence your and the patient’s decision regarding continuation of this drug for SR restoration? (n = 47)		
Yes, I revised the therapy and chose another drug/strategy	8	17.0
Yes, I reduced the single dose	6	12.8
Yes, I decided to try fractional administration of smaller doses at short intervals	10	21.3
No, side effects were minor and did not require therapy modification	23	48.9
15. Do you support the feasibility of introducing ethacizine into national guidelines as “pill-in-the-pocket” for SR restoration in AF based on your own experience and studies of such use, including 2024 data obtained in Ukraine (presented at the 25th National Congress of Cardiologists)? (n = 91)*		
Yes, definitely support	35	38.5
Yes, but only in cases of vagus-associated rhythm disturbances	14	15.4
Rather support	18	19.8
Difficult to answer	12	13.2
Rather do not support	3	3.3
Do not support	6	6.6
In our country, this strategy has already been introduced into the national standard for this indication	3	3.3

*: for marked questions, the sum of percentages when assessing the frequency of answer options may differ from 100 % by 0.1, which is due to the rounding of the obtained values.

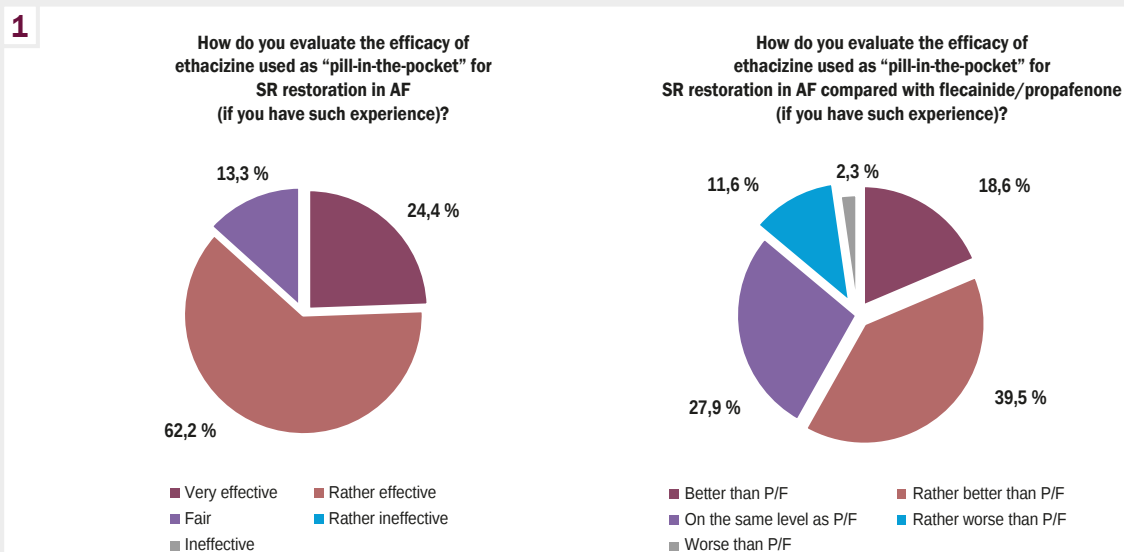


Fig. 1. Answers to questions 4 and 5 of Section IV. P = propafenone; F = flecainide. The sum of percentages when assessing the frequency of answer options may differ from 100 % by 0.1, which is due to the rounding of the obtained values.

Discussion

In this survey, 61.4 % of respondents indicated that they had never prescribed flecainide, and more than one-third had no personal experience with propafenone. This observation aligns with previous data regarding the popularity of class IC AADs in Ukraine [16]. Interestingly, similar trends have been observed in Latvia, where ethacizine is commonly prescribed to maintain SR after cardioversion for paroxysmal AF [16, 17, 18, 19].

Unexpectedly, only 13.8 % of respondents reported that they always initiate therapy with class IC AADs in an inpatient setting, as recommended [3, 7, 8, 9].

Among the main reasons for using ethacizine specifically for pharmacological cardioversion in AF, 28.3 % of respondents indicated patients' decision who were already receiving ethacizine as part of their planned treatment [14]. When considering the maximum dose for this clinical scenario [11, 12], most physicians opted for ethacizine 100 mg (64.4 %), while 27.1 % prescribed a maximum dose exceeding 100 mg in their practice.

Interestingly, nearly one-third of respondents employed a discrete (fractional) regimen of ethacizine when restoring SR during AF episodes: a prolonged regimen of low doses at short intervals. Commonly used regimens included:

1. 50 mg at 2-hour intervals three times (totalling 150 mg)
2. 75 mg + 25 mg after 2 hours (totalling 100 mg)
3. 50 mg + 50 mg after 1 hour (totalling 100 mg)

The rationale behind the fractional use of ethacizine during AF episodes was to minimize the risk of a proarrhythmic effect. Furthermore, one-third of respondents increased the daily dose to enhance the likelihood of restoring SR in AF, without considering this strategy a "pill-in-the-pocket" approach. This approach is now also recommended by Ukrainian experts in arrhythmology [11, 12].

More than half of the respondents recognized the discrete regimen of ethacizine administration during AF episodes for SR restoration as effective. Additionally, 6.7 % considered it equally effective as a single high dose, following the "pill-in-the-pocket" approach, while 36.7 % deemed this regimen less effective.

When administering high doses of ethacizine for SR restoration in AF, physicians generally did not observe significant side effects that required modifications to therapy (56.2 %). However, 18.8 % of respondents reported neurological symptoms related to ethacizine use, including dizziness, vertigo, and balance disturbances during abrupt head turns. Side effects such as rhythm and conduction disturbances were noted by 8.3 % of respondents, and 16.6 % observed a prolongation of the QRS interval without the development of blocks. Most respondents indicated that side effects occurring during the use of high doses of ethacizine for SR restoration in AF were minor and did not lead to changes in patient management strategies (48.9 %). In case of more prominent side effects, 21.3 % of physicians opted for a discrete regimen of ethacizine administration, 12.8 % reduced the drug dose, and 17 % modified the strategy or switched to a different drug.

Regarding the question, "Do you support the feasibility of introducing ethacizine into national guidelines as 'pill-in-the-pocket' for SR restoration in AF based on your experience and studies of such use?" the most common response was "Yes, definitely support" (38.5 %). Overall, 73.7 % of respondents positively

evaluated this offer, while 9.9 % confidently opposed it. Interestingly, 3.3 % indicated that ethacizine has already been included in the national standard for this indication, which is true but new information 2025 [11, 12].

Study Limitations

The main limitation of this study is its subjective nature, as respondents may have expressed personal opinions and beliefs that are not objective measures. Some may have avoided answering certain questions or intentionally provided overly positive or negative answers (respondent "pleasers" or "deniers" [20]). The Hawthorne effect may also come into play, causing participants to respond in a manner they believe aligns with the researchers' expectations since they were informed about the survey's focus on ethacizine. To encourage objectivity, participants were asked at the beginning of the survey to respond as honestly as possible. However, misunderstandings did occur when physicians indicated they had never prescribed a drug yet still provided evaluations. Therefore, data censorship was applied to ensure that physicians without experience could not offer assessments. The kurtosis and skewness indicators confirmed the parametric nature of the satisfaction data, thus minimizing significant systematic errors associated with subjective responses.

The regional proportions of the survey respondents were neither established nor analyzed, since such an analysis would not affect the predefined objectives of the study. During the survey, high mobility of doctors remained both within Ukraine and as a result of leaving the country, therefore, for the researchers, the fundamental point was that the respondent doctor still practices in Ukraine.

Conclusions

The ETERNITY survey successfully achieved its objective of identifying actual conditions for the use of class IC AADs, particularly ethacizine, in managing AF patients in Ukraine — both for long-term therapy and acute episodes.

1. The physicians involved in the ETERNITY population most frequently prescribe ethacizine among class IC AADs, while nearly two-thirds of respondents had never prescribed flecainide. The primary reasons for prescribing ethacizine are clinical factors, such as personal experience and its additional cholinolytic effect, whereas for propafenone and flecainide, adherence to European guidelines influenced physician decisions. Ethacizine received a significantly higher satisfaction rating compared to propafenone, with the highest frequency of "very good" evaluations.

2. More than half of the respondents report experience using ethacizine for SR restoration in AF, and 27.1 % sometimes use a single maximum dose greater than 100 mg. Every fourth respondent mentioned that patients already receiving ethacizine sometimes chose regimens similar to the "pill-in-the-pocket" approach during AF onset without the doctor's consent.

3. Almost one-third of the respondents apply a discrete regimen of ethacizine for SR restoration in AF (several doses at short intervals but at lower amounts). Thus, it is more appropriate to use the term "pharmacological cardioversion in a single-dose or discrete regimen" instead of "pill-in-the-pocket," as both approaches are utilized in actual clinical practice.

4. In conclusion, 73.7 % of respondents expressed support for incorporating ethacizine into national guidelines as a treatment for SR restoration in AF.

Prospects for further research. The authors recommend planning a series of high-quality multicentre studies to assess the efficacy of ethacizine, especially in comparison to other class IC AADs for maintaining and restoring SR in patients with paroxysmal or persistent AF. These studies should specifically evaluate the optimal dosing regimens for SR restoration when employing a strategy similar to “pill-in-the-pocket” or using fractional dosing.

Ethical approval

Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 12 dated October 23, 2025).

Acknowledgement

An abstract based on the materials of this study has been submitted for consideration at the 2026 European Heart Rhythm Association (EHRA) Congress.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

Sydorova N. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Military General Practice and Family Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3451-3317

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Відомості про авторів:

Сидорова Н. М., д-р мед. наук, професор каф. військової загальної практики та сімейної медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна.

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Nataliia Sydorova (Наталія Сидорова)
synn.kiev@gmail.com

References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612)
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-414. doi: [10.1093/eurheartj/ehae176](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176)
- Kovalenko VM, Sychov OS, Voronkov LH, Kozhukhov SM, Lutai MI, Mitchenko OI, et al., editors. [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment. 7th ed. Kyiv: Chetverta khvyliya, 2024. Ukrainian.
- Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2384-91. doi: [10.1056/NEJMoa041233](https://doi.org/10.1056/NEJMoa041233)
- Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542-7. doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)01116-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01116-5)
- Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;87(2-3):121-8. doi: [10.1016/S0167-5273\(02\)00467-9](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(02)00467-9)
- Ministry of Health of Ukraine. [Atrial fibrillation: adapted clinical guidelines based on evidence. Order dated 2016 Jun 15 No. 597]. [cited 2025 Aug 14]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_akn_fibrpreds.pdf
- Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for atrial fibrillation. Order dated 2016 Jun 15 No. 597] Ukrainian. [cited 2025 Aug 14]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_ykpmnd_fibrpreds.pdf
- [Duodecim guideline 00979. Treatment of acute atrial fibrillation]. [cited 2025 Aug 14]. Ukrainian. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3710>
- Sydorova NM. [The use of ethacizine in up-to-date clinical practice in questions and answers: atrial fibrillation]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2024;(1):23-8. Ukrainian. doi: [10.32471/umj.1680-3051.159.251731](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.159.251731)
- Kovalenko VM, Sychov OS, Vavilova LL, Voronkov LH, Kozhukhov SM, Lutai MI, et al. (eds). [Cardiovascular diseases. Classification, protocols and standards of diagnosis and treatment. 8th ed. Kyiv: Chetverta khvyliya, 2025. Ukrainian.
- Sychov OS, editor. [Classification, standards of diagnosis and treatment of heart rhythm and conduction]. Kyiv: Chetverta khvyliya, 2025. Ukrainian.
- Sydorova NM, Kolesnyk MY. Choosing a class IC antiarrhythmic drug for the treatment of patients without structural heart disease: clinical advantages of the most common agents (literature review). *Modern Medical Technology*. 2025;17(3):199-204. doi: [10.14739/mmt.2025.3.336359](https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.336359)
- Sychov OS, Romanova O, Romanov V. [Results of the clinical study “Evaluation of the effectiveness and safety of the use of the drug ethacizine for chronic treatment and rhythm restoration according to the “pill in pocket” scheme in patients with hypertension and paroxysmal form of atrial fibrillation”]. *Arytmolohiia*. 2025;(1):36-49. Ukrainian.
- Sydorova NM. [Rationale and design of the study “Ethacizine Evaluation for acute and chronic treatment of atrial fibrillation in real practice: Ukrainian National survey” (ETERNITY)]. *Current Aspects of Military Medicine*. 2025;32(1):195-207. Ukrainian. doi: [10.32751/2310-4910-2025-32-1-15](https://doi.org/10.32751/2310-4910-2025-32-1-15)
- Sydorova N. Class IC Antiarrhythmic Drugs: Informed Choice. *Proc Latv Acad Sci Sect B Nat Exact Appl Sci*. 2023;77(2):83-91. doi: [10.2478/prolas-2023-0012](https://doi.org/10.2478/prolas-2023-0012)
- Kokina B, Strēlnieks A, Pupkeviča I, Jubele K, Vikmane M, Sakne S, et al. Sinus Rhythm Maintenance After Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation in High-Risk Patients – Comparative Efficacy of Antiarrhythmic Medications. *Proceedings of the Latvian Proc Latv Acad Sci Sect B Nat Exact Appl Sci*. 2021;75(1):32-9. doi: [10.2478/prolas-2021-0006](https://doi.org/10.2478/prolas-2021-0006)
- Sokolova E, Strēlnieks A, Kokina B, Rudzitis A, Lejnietis A, Kalejs O. Inotropic function of myocardium in patients with persistent form of atrial fibrillation receiving antiarrhythmic drugs class Ic. In: *International Research Conference on Medical and Health Care Sciences: Knowledge for use in Practice*; 2021 Mar 24-26, Riga, Latvia. Riga Stradins University, Riga, p. 138. [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://science.rsu.lv/en/publications/inotropic-function-of-myocardium-in-patients-with-persistent-form>
- Sokolova E, Rudzitis A, Kalejs O, Lejnietis A. The many NO's to the use of class I antiarrhythmics: does this also apply to ethacizine? *Europace*. 2025;27(Suppl 1):eua085.083. doi: [10.1093/europace/eua085.083](https://doi.org/10.1093/europace/eua085.083)
- Sydorova N, Savitskyi V, Kuts T. Distance Learning For Military Doctors in Crisis Situations: The DILEMMA Cross-Sectional Study Results. *Acta Paedagogica Vilnensia*. 2024;51:29-46. doi: [10.15388/ActPaed.2023.51.2](https://doi.org/10.15388/ActPaed.2023.51.2)

Сагітальний профіль морфотипів колінного суглоба при остеоартриті

Р. І. Блонський^{1,2,A,E,F}, Л. О. Килимнюк^{3,B,C,D}

¹ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, ²Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», м. Київ, ³Медичний центр «Angels Clinic», м. Вінниця, Україна

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

Ключові слова:

колінний суглоб, остеоартрит, дегенеративно-дистрофічні захворювання, гонартроз, морфологія.

Keywords:

knee joint, osteoarthritis, degenerative-dystrophic diseases, gonarthrosis, morphology.

Надійшла до редакції /
Received: 18.07.2025

Після доопрацювання /
Revised: 02.09.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 15.09.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

Мета роботи – охарактеризувати особливості сагітальної морфології колінних суглобів при остеоартриті з урахуванням структурного варіанта суглоба, визначеного за власною кластерною системою.

Матеріали і методи. Проаналізовано 100 рентгенограм колінного суглоба 70 пацієнтів з остеоартритом. Морфотип I встановлено у 21 (21,00 %) хворого, морфотип II – у 38 (38,00 %), морфотип III – у 29 (29,00 %), морфотип IV – у 12 (12,00 %). Серед рентгенографічних критеріїв оцінювали: задній дистальний кут стегнової кістки (PDFA), індекс заднього виросткового зсуву (PCOR), задній нахил плато великогомілкової кістки (PTS), горбистісно-модифікований тібіальний нахил (TMTS), кут інфлексії горбистості великогомілкової кістки (TTIA). Статистичний аналіз здійснено з використанням програми Statistica 13. Значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

Результати. Середнє значення PDFA становило $84,98 \pm 5,62^\circ$, зокрема у пацієнтів з морфотипом I – $89,27 \pm 1,79^\circ$, морфотипом II – $87,20 \pm 4,50^\circ$, морфотипом III – $83,11 \pm 4,33^\circ$, морфотипом IV – $75,43 \pm 2,64^\circ$ ($p < 0,00001$). Середній PCOR дорівнював $0,44 \pm 0,08$. Показник індексу у хворих з морфотипом I становив $0,45 \pm 0,05$, морфотипом II – $0,44 \pm 0,10$, морфотипом III – $0,45 \pm 0,07$, морфотипом IV – $0,39 \pm 0,06$ ($p = 0,14$). Середнє значення PTS – $9,00 \pm 4,18^\circ$. Найвищі значення встановлено в обстежених з морфотипом I – $11,82 \pm 4,00^\circ$, у хворих з морфотипом II – $9,72 \pm 4,72^\circ$, морфотипом III – $7,58 \pm 2,91^\circ$, морфотипом IV – $5,86 \pm 1,46^\circ$ ($p = 0,01$). Середній показник TMTS дорівнював $36,48 \pm 6,28^\circ$. Значення кута у хворих з морфотипом I становило $35,36 \pm 3,78^\circ$, морфотипом II – $34,92 \pm 7,17^\circ$, морфотипом III – $37,45 \pm 5,78^\circ$, морфотипом IV – $41,14 \pm 5,52^\circ$ ($p = 0,045$). Середній показник TTIA становив $160,54 \pm 6,81^\circ$: в осіб з морфотипом I – $157,91 \pm 8,81^\circ$, морфотипом II – $158,62 \pm 5,90^\circ$, морфотипом III – $162,74 \pm 6,07^\circ$, морфотипом IV – $165,57 \pm 4,31^\circ$ ($p = 0,008$). Доведено вищі шанси формування морфотипу III у пацієнтів зі значеннями PDFA $79-87^\circ$ (OR = 5,66, CI (1,71–18,68), $p = 0,003$). Вищі шанси розвитку морфотипу II встановлено у хворих з показниками PCOR $>0,44$ (OR = 3,34, CI (1,06–10,50), $p = 0,03$). Наявність значень PTS $>8^\circ$ підвищує шанси формування морфотипу I (OR = 6,43, CI (1,22–33,95), $p = 0,01$).

Висновки. Враховуючи встановлені морфотип-специфічні відмінності параметрів сагітальної морфології колінних суглобів при остеоартриті, доцільними є подальші дослідження щодо обґрунтування персоналізованого підходу при плануванні ортопедичних втручань.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 279-290

Sagittal profile of knee joint morphotypes in osteoarthritis

R. I. Blonskyi, L. O. Kilymniuk

The aim of the study was to characterize the features of sagittal morphology of knee joints in osteoarthritis, considering the structural variant of the joint determined by our own cluster system.

Materials and methods. A total of 100 knee radiographs from 70 patients diagnosed with osteoarthritis were analyzed. Based on the proposed classification system, morphotype I was identified in 21 patients (21.00 %), morphotype II in 38 (38.00 %), morphotype III in 29 (29.00 %), and morphotype IV in 12 patients (12.00 %). The following radiographic parameters were assessed: posterior distal femoral angle (PDFA), posterior condylar offset ratio (PCOR), posterior tibial slope (PTS), tuberosity-modified tibial slope (TMTS), and tibial tuberosity inflection angle (TTIA). Statistical analysis was performed using Statistica 13 software. Statistical significance was defined at $p \leq 0.05$.

Results. The mean PDFA was $84.98 \pm 5.62^\circ$. Mean values across morphotypes were: morphotype I – $89.27 \pm 1.79^\circ$, morphotype II – $87.20 \pm 4.50^\circ$, morphotype III – $83.11 \pm 4.33^\circ$, and morphotype IV – $75.43 \pm 2.64^\circ$ ($p < 0.00001$). The mean PCOR was 0.44 ± 0.08 . The index value in patients with morphotype I was 0.45 ± 0.05 , morphotype II – 0.44 ± 0.10 , morphotype III – 0.45 ± 0.07 , morphotype IV – 0.39 ± 0.06 ($p = 0.14$). The mean PTS was $9.00 \pm 4.18^\circ$. The highest values were found in patients with morphotype I – $11.82 \pm 4.00^\circ$, patients with morphotype II – $9.72 \pm 4.72^\circ$, morphotype III – $7.58 \pm 2.91^\circ$, and morphotype IV – $5.86 \pm 1.46^\circ$ ($p = 0.01$). The average TMTS was $36.48 \pm 6.28^\circ$. The angle value in patients with morphotype I was $35.36 \pm 3.78^\circ$, morphotype II – $34.92 \pm 7.17^\circ$, morphotype III – $37.45 \pm 5.78^\circ$, morphotype IV – $41.14 \pm 5.52^\circ$ ($p = 0.045$). The mean TTIA

was $160.54 \pm 6.81^\circ$; in individuals with morphotype I – $157.91 \pm 8.81^\circ$, morphotype II – $158.62 \pm 5.90^\circ$, morphotype III – $162.74 \pm 6.07^\circ$, and morphotype IV – $165.57 \pm 4.31^\circ$ ($p = 0.008$). A significantly higher likelihood of morphotype III was observed in patients with PDFA values $79\text{--}87^\circ$ (OR = 5.66, 95 % CI: 1.71–18.68, $p = 0.003$). A higher probability of morphotype II development was associated with PCOR values >0.44 (OR = 3.34, 95 % CI: 1.06–10.50, $p = 0.03$). The presence of PTS values $> 8^\circ$ increases the odds of morphotype I formation (OR = 6.43, 95 % CI: 1.22–33.95, $p = 0.01$).

Conclusions. Given the identified morphotype-specific differences in sagittal knee joint morphology in osteoarthritis, further studies are needed to justify a personalized approach to orthopaedic surgical planning.

Modern medical technology. 2025;17(4):279-290

Остеоартрит – це хронічне, прогресуюче захворювання суглобів, яке характеризується дегенерацією суглобового хряща, ремоделюванням субхондральної кістки, утворенням остеофітів, запаленням синовіальних структур [1,2]. Розуміння патоморфологічних змін, які виникають при остеоартриті, суттєво змінилося з часом. Спочатку його розглядали виключно як захворювання суглобового хряща, згодом стало очевидно, що вражається й субхондральна кістка. Сьогодні відомо, що до патологічного процесу залучені всі структури суглоба та оточуючі тканини. Встановлені дані стали підґрунтям для формування сучасного уявлення про остеоартрит як хворобу всього суглоба, а не лише як втрату хряща внаслідок механічного навантаження [3]. За даними R. Giorgino et al., запальний процес при остеоартриті починається в синовіальній оболонці та супроводжується активацією імунної системи, у якій беруть участь як клітинні, так і гуморальні медіатори. Важливу роль у патогенезі відіграють «молекулярні патерни, пов'язані з ушкодженням» (DAMP), які запускають каскад запальних реакцій [1].

У структурі загального тягаря зумовленого дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів, остеоартрит колінного суглоба сягає 85 % [4]. Відзначають суттєве зростання показників поширеності гонартрозу протягом останніх років, що пов'язують зі старінням населення та збільшенням частки асоційованих коморбідних станів [2]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, упродовж 2005–2015 рр. поширеність остеоартриту колінного суглоба зросла на 32,7 %, а за період з 1992 до 2021 рр. – на 124,51 % [3,5]. В умовах сьогодення понад 250 мільйонів людей у світі страждають на гонартроз; згідно з даними Y. Lv et al., зазначений показник сягає 374,7 млн [1,3,5]. Показники поширеності остеоартриту колінного суглоба суттєво відрізняються за даними різних дослідників, що пов'язано з відмінностями методологічних підходів, а також географічними і демографічними особливостями вибірок [1].

Колінний суглоб, порівняно з іншими суглобами опорно-рухового апарату, має складну анатомію з вираженою міжіндивідуальною морфологічною варіабельністю [6].

Останніми роками дедалі більшого визнання набуває концепція відтворення природного положення осі нижньої кінцівки при реконструктивних втручаннях, спрямованих на відновлення форми та функції уражених структур колінного суглоба. Зокрема, відзначають збільшення частки ендопротезування колінного суглоба з кінематичним вирівнюванням у загальній структурі втручань. Перевагами методики є відтворення нативних просторових співвідношень суглоба,

що пов'язано з меншою травматизацією тканин, зокрема з меншою потребою у релізі, порівняно з методикою механічного вирівнювання. Водночас з огляду на відносну новизну методики клінічні результати віддаленого післяопераційного періоду залишаються недостатньо вивченими [7].

Більшість досліджень, присвячених концепції відновлення природного положення осі нижньої кінцівки, зосереджені на оцінюванні структурних змін суглоба в корональній площині, проблема сагітального відтворення залишається поза фокусом уваги науковців. Найбільш дослідженим параметром сагітальної морфології колінного суглоба є задній нахил плато великогомілкової кістки (PTS), який дає змогу охарактеризувати стан суглобової поверхні великогомілкової кістки. Висока міжіндивідуальна варіабельність показника з урахуванням статі, етнічної належності, особливостей перебігу захворювання, методик вимірювання підтверджена у низці досліджень [7,8,9]. Крім того, доведено є відмінність показників PTS медіального і латерального відділів колінного суглоба, що додатково відображає складність морфології проксимального відділу великогомілкової кістки [6].

У ретроспективному дослідженні M. Meier et al., аналізуючи результати комп'ютерної томографії 234 європейських пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба, кількісно оцінили варіації морфологічних параметрів проксимального відділу великогомілкової кістки, зокрема медіального й латерального PTS (MPTS і LPTS відповідно) та медіального проксимального великогомілкового кута (MPTA). Дослідниками доведено значну варіабельність показників MPTS, LPTS та MPTA у обстежених, а також значущу відмінність значень MPTS та LPTS в межах одного колінного суглоба. Середній показник MPTA становив $86,6 \pm 2,4^\circ$ (діапазон $79,8\text{--}92,1^\circ$). Автори праці відзначили варіації значень PTS в межах 20° , зокрема MPTS (від $-4,3^\circ$ до $16,8^\circ$), LPTS (від $-2,9^\circ$ до $17,2^\circ$). Середня внутрішньоіндивідуальна різниця між MPTS і LPTS – $2,6 \pm 2,0^\circ$ з максимальним значенням $9,5$ [8].

Значущі відмінності морфологічних показників проксимального відділу великогомілкової кістки підтверджено результатами аналізу комп'ютерних томограм колінних суглобів 965 здорових та 193 пацієнтів з остеоартритом, оприлюдненого A. Siddiqi et al. Дослідники визначили відмінність показників MPTS та LPTS як у хворих з остеоартритом ($8,4 \pm 4,0^\circ$ та $9,2 \pm 3,6^\circ$ відповідно), так і в здорових обстежених ($9,2 \pm 4,0^\circ$ та $7,2 \pm 3,3^\circ$ відповідно). У пацієнтів з остеоартритом, порівняно з показниками групи контролю, встановили значущо менші значення MPTS ($8,4 \pm 4,0^\circ$ порівняно з $9,2 \pm 4,0^\circ$ відповідно) та більші показники LPTS ($9,2 \pm 3,6^\circ$ порівняно з $7,2 \pm 3,3^\circ$

відповідно). Зважаючи на доведені відмінності, автори праці відзначили необхідність впровадження персоналізованого підходу до лікування остеоартриту колінного суглоба з використанням імплантатів і технологій, які дадуть змогу індивідуалізувати методику ендопротезування, враховуючи морфологічні характеристики пацієнта [9].

Незважаючи на значну кількість досліджень, спрямованих на вивчення клініко-функціональних змін при гонартрозі, питання типології морфологічних варіантів колінного суглоба, зокрема в сагітальній площині, залишається недостатньо висвітленим. Хоча розуміння таких варіантів може мати важливе значення для прогнозування прогресування захворювання та вибору оптимального лікувального підходу. Аналіз морфологічних особливостей колінних суглобів при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях дасть змогу вдосконалити методику персоналізованого позиціонування імплантатів при ендопротезуванні та покращити клінічні результати лікування у віддаленому періоді.

Нульова гіпотеза дослідження полягала у відсутності значущої відмінності морфологічних характеристик колінного суглоба, встановлених у сагітальній площині, враховуючи структурний варіант суглоба, визначений за власною кластерною системою.

Мета роботи

Проаналізувати особливості сагітальної морфології колінних суглобів при остеоартриті з урахуванням структурного варіанта суглоба, визначеного за власною кластерною системою.

Матеріали і методи дослідження

У поданому обсерваційному поперечному (cross-sectional) дослідженні проаналізовано результати рентгенографічного обстеження 100 випадків остеоартриту колінного суглоба з переважним ураженням медіального відділу суглоба 70 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в травматологічному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» за період 2017–2025 рр.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження: первинний остеоартрит (остеоартроз) колінного суглоба II–III ст. за класифікацією Kellgren-Lawrence з переважним ураженням медіального відділу; вторинний остеоартрит колінного суглоба з переважним ураженням медіального відділу суглоба, зокрема після перенесеного асептичного некрозу медіального виростка стегнової кістки; задовільний стан латерального відділу колінного суглоба (неушкоджений меніск та повна товщина суглобового хряща); цілісність зв'язкового апарату колінного суглоба; можливість повного розгинання колінного суглоба або наявність згинальної контрактури $<10^\circ$.

Критерії виключення з дослідження: одночасне ураження медіального та латерального відділів колінного суглоба дегенеративно-дистрофічним процесом I–IV ст.; вторинний посттравматичний остеоартрит після перелому плато великогомілкової кістки; попередні оперативні втручання, здійснені в ділянці проксимального відділу великогомілкової

кістки, в анамнезі (за винятком артроскопічної меніссктомії); наявність згинальної контрактури $>10^\circ$; нестабільність зв'язкового апарату колінного суглоба; вторинний остеоартроз, зумовлений диспластичними змінами кісткової тканини, метаболічними та іншими захворюваннями (охроноз, хвороба Гоше, хвороба Педжета, остеопетроз); активний інфекційний процес чи наявність латентної інфекції.

Середній вік обстежених хворих становив $63,56 \pm 8,10$ років. До групи включено 26 (37,14 %) чоловіків та 44 (62,86 %) жінки. У 40 (57,14 %) хворих групи зафіксовано ознаки одностороннього остеоартриту колінного суглоба, у 30 (42,86 %) пацієнтів – двобічний характер дегенеративно-дистрофічного процесу.

Для класифікації морфологічних варіантів структури колінного суглоба при остеоартриті нами виконано двоетапний кластерний аналіз. На першому етапі здійснювали ієрархічний кластерний аналіз за методом Уорда з використанням евклідової відстані як міри подібності для оцінювання структури даних та визначення оптимальної кількості кластерів. На другому етапі остаточний розподіл на кластери виконували методом k-середніх. Перед проведенням кластеризації всі досліджувані морфометричні параметри було нормалізовано для усунення впливу різниці масштабів.

Для кластеризації типів колінних суглобів визначали такі морфологічні параметри: показники, визначені у фронтальній площині – характеристики положення анатомічних осей стегнової та великогомілкової кісток та осі нижньої кінцівки, показники внутрішньосуглобових просторових співвідношень, морфометричні показники дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки, допоміжні критерії оцінювання дегенеративно-дистрофічного ураження колінного суглоба, а також параметри, визначені в сагітальній площині: морфологічні показники дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки, показники структури та положення надколінка. Для аналізу корональних морфологічних показників використовували 100 коротких рентгенограм колінних суглобів, виконаних у прямій проекції при опорному навантаженні нижніх кінцівок, параметри, визначені в сагітальній площині оцінювали на 62 рентгенограмах колінних суглобів, виконаних у боковій проекції, у положенні згинання коліна під кутом 30° .

У результаті сформовано чотири кластери, які відповідали 4 морфологічним варіантам колінного суглоба при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях. Морфотип I встановлено у 21 (21,00 %) хворого, морфотип II – у 38 (38,00 %), морфотип III колінного суглоба зафіксовано у 29 (29,00 %) пацієнтів, морфотип IV – у 12 (12,00 %) обстежених.

Характерними особливостями морфотипу I вважали комбінацію багатоплощинних деформацій, зумовлених вираженим варусним відхиленням осі нижньої кінцівки та специфічними дегенеративно-дистрофічними змінами кістково-хрящових структур медіального компартменту колінного суглоба. Специфічними відмінностями морфотипу II визначали переважно варусне відхилення осі нижньої кінцівки та асоційовані зміни корональної геометрії дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки. Морфотип III відрізнявся нейтральним положенням

осі нижньої кінцівки, структурними змінами сагітальної морфології медіального компартменту колінного суглоба та переважним ураженням стегново-надколінкового зчленування. Особливостями морфотипу IV вважали вальгусне відхилення осі нижньої кінцівки, багатоплощинні деформації дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки, асоційовані зі змінами структури та положення надколінка. Слід підкреслити, що наведені характеристики морфотипів колінних суглобів, які визначено на поточному етапі дослідження, будуть більш детально уточнені в подальшому, оскільки аналіз морфотип-специфічних особливостей перебігу дегенеративно-дистрофічного процесу продовжується. Більш детально характеристика кластерів, а також відмінностей положення надколінка у сформованих морфотипах відображена у наших попередніх працях [10, 11].

Серед рентгенографічних критеріїв, визначених у сагітальній площині оцінювали:

- задній дистальний кут стегнової кістки (Posterior Distal Femoral Angel, PDFA) – кут, утворений між анатомічною віссю стегнової кістки та дистальною стегною лінією орієнтації суглоба. Референтними вважали значення кута PDFA в діапазоні 79–87° [12];

- індекс заднього виросткового зсуву (Posterior Condylar Offset Ratio, PCOR) – вираховували як відношення відстані між вертикальними лініями, зокрема лінією, проведеною вздовж задньої кортикальної поверхні стегнової кістки та лінією, що проходить через найбільш виступаючу точку задньої поверхні виростка до відстані, визначеної від передньої кортикальної поверхні стегнової кістки до найбільш виступаючої точки задньої поверхні виростка. Референтний показник індексу визначали на рівні 0,44;

- задній нахил плато великогомілкової кістки (Posterior Tibial Slope, PTS) – кут між лінією, дотичною до проксимальної суглобової поверхні великогомілкової кістки, та лінією, перпендикулярною до анатомічної осі її діафіза. Референтними вважали показники кута PTS в межах 3–8° [13].

Окрім загальноприйнятих параметрів, здійснено оцінювання морфометричних показників проксимального відділу великогомілкової кістки, розроблених у рамках цього дослідження:

- горбистісно-модифікований тібіальний нахил (Tuberosity-Modified Tibial Slope, TMTS) – кут між горизонтальною лінією, проведеною вздовж проксимальної суглобової поверхні великогомілкової кістки, та косою лінією, що проходить через найбільш виступаючі точки горбистості та заднього відділу плато великогомілкової кістки;

- кут інфлексії горбистості великогомілкової кістки (Tibial Tuberosity Inflection Angle, TTIA) – це кут, утворений між лініями, проведеними вздовж передньої кортикальної поверхні великогомілкової кістки у проксимальному та дистальному напрямках, які перетинаються в точці найбільшого виступу горбистості великогомілкової кістки.

Враховували зв'язок між досліджуваними показниками сагітальної морфології та значеннями стегново-гомілкового кута (FTA), який визначали у фронтальній площині як кут між анатомічними осями стегнової та великогомілкової кісток [13]. Додатково аналізували прогностичну цінність визначених

параметрів щодо ідентифікації встановлених морфотипів колінних суглобів при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

Вимірювання морфометричних параметрів здійснено двома незалежними спостерігачами. Для оцінювання узгодженості вимірювань між спостерігачами використовували коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ICC) за двонаправленою моделлю зі змішаними ефектами з абсолютною відповідністю. Значення ICC варіювали в діапазоні 0,85–0,96. Отже, отримані результати вимірювань вважали надійними.

Етичне схвалення. Дослідження виконували з дотриманням етичних принципів Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) – Етичні принципи медичних досліджень за участю людини (Сьомий перегляд, прийнятий на 64 Генеральній асамблеї ВМА, Форталеза, Бразилія, жовтень 2013 року) [14], Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (м. Ов'єдо, Іспанія, 4 квітня 1997 року) [15], а також відповідно до чинних національних етичних стандартів [16]. Дослідження було проведено згідно з принципами біоетики і затверджено Комітетом з біоетики Медичного центру «Angels Clinic», м. Вінниця (протокол від 15.07.2025 року № 3). Усі учасники поінформовані щодо участі у дослідженні, що засвідчено письмовими інформованими згодами. Персональні дані обстежених хворих знеособлені для забезпечення конфіденційності.

Достовірність даних та статистичний аналіз. Статистичний аналіз цифрових показників здійснювали з використанням програмного засобу Statistica 13. Для оцінювання та аналізу кількісних даних застосовували методи описової статистики. Кількісні змінні подано як «середнє значення $\pm$ стандартне відхилення» ($M \pm SD$), категоріальні – як «абсолютна кількість спостережень (n) та відповідне відсоткове співвідношення» (%). При порівнянні показників незалежних груп використовували непараметричний статистичний критерій Краскела–Волліса, функціональний зв'язок між змінними оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції т-Кендала. Прогностичну цінність параметрів сагітальної морфології у визначенні морфотипу колінного суглоба, ураженого дегенеративно-дистрофічним процесом, оцінювали на основі статистичної моделі бінарної логістичної регресії, розраховуючи відношення шансів (OR) та 95 % довірчих інтервалів (CI). Вірогідність безпомилкового прогнозу визначали при $p \leq 0,05$.

Результати

Середнє значення кута FTA в обстежених становило $177,09 \pm 5,57^\circ$. Середній показник кута FTA у хворих з морфотипом I відповідав варусному відхиленню осі нижньої кінцівки – $169,76 \pm 1,48^\circ$. Варусне відхилення осі зафіксовано й у пацієнтів з морфотипом II, середній показник кута FTA яких становив $175,58 \pm 1,32^\circ$. У обстежених з морфотипом III середнє значення кута FTA становило $180,14 \pm 1,49^\circ$, що відповідало нейтральному положенню осі нижньої кінцівки. В осіб з морфотипом IV середній показник кута становив $187,33 \pm 3,75^\circ$ та відповідав вальгусному відхиленню осі. При порівнянні значень кута FTA у сформованих групах доведено статистично значущу відмінність ($p < 0,0001$).

Таблиця 1. Характеристика морфологічних показників дистального відділу стегнової кістки

Параметр	Варіанти морфотипів колінного суглоба				p
	I, n = 11	II, n = 25	III, n = 19	IV, n = 7	
PDFA	89,27 ± 1,79°	87,20 ± 4,50°	83,11 ± 4,33°	75,43 ± 2,64°	<0,00001*
<78°	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (15,79 %)	7 (100,00 %)	<0,00001*
79-87°	0 (0,00 %)	10 (40,00 %)	12 (63,16 %)	0 (0,00 %)	0,001*
>88°	11 (100,00 %)	15 (60,00 %)	4 (21,05 %)	0 (0,00 %)	<0,00001*
PCOR	0,45 ± 0,05	0,44 ± 0,10	0,45 ± 0,07	0,39 ± 0,06	0,14
<0,44	3 (27,27 %)	6 (24,00 %)	11 (57,89 %)	5 (71,43 %)	0,03*
0,44	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1,00
>0,44	8 (72,73 %)	19 (76,00 %)	8 (42,11 %)	2 (28,57 %)	0,03*

*: доведено статистично значущу відмінність показників при $p \leq 0,05$.

Таблиця 2. Характеристика морфологічних показників проксимального відділу великогомілкової кістки

Параметр	Варіанти морфотипів колінного суглоба				p
	I, n = 21	II, n = 38	III, n = 29	IV, n = 12	
PTS	11,82 ± 4,00°	9,72 ± 4,72°	7,58 ± 2,91°	5,86 ± 1,46°	0,01*
<3°	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (5,26 %)	0 (0,00 %)	0,52
3-8°	2 (18,18 %)	13 (52,00 %)	9 (47,37 %)	7 (100,00 %)	0,01*
>8°	9 (81,82 %)	12 (48,00 %)	9 (47,37 %)	0 (0,00 %)	0,01*
TMTS	35,36 ± 3,78°	34,92 ± 7,17°	37,45 ± 5,78°	41,14 ± 5,52°	0,045*
TTIA	157,91 ± 8,81°	158,62 ± 5,90°	162,74 ± 6,07°	165,57 ± 4,31°	0,008*

*: доведено статистично значущу відмінність показників при $p \leq 0,05$.

Аналізуючи морфологічні показники дистального відділу стегнової кістки, визначені в сагітальній площині, встановлено, що середнє значення кута PDFA у обстежених становило $84,98 \pm 5,62^\circ$. Найвищі значення досліджуваного кута зафіксовано у пацієнтів з морфотипами I та II, найнижчі – у хворих з морфотипом IV, в осіб з морфотипом III спостерігали проміжні значення показника (табл. 1). У результаті порівняння значень кута PDFA з урахуванням визначеного морфотипу колінного суглоба доведено їх статистично значущу відмінність. Крім того, між значеннями кутів PDFA та FTA встановлено достовірний зворотний значний кореляційний зв'язок ($r = -0,56$; $p < 0,0000001$), що свідчить про вищі значення кута PDFA у пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки.

Значення кута PDFA <78° спостерігали у 10 (16,13 %) обстежених, зокрема у всіх пацієнтів з морфотипом IV та 15,79 % осіб з морфотипом III колінного суглоба. У групах хворих з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки та відповідно морфотипами I та II досліджувані показники не спостерігали. У результаті порівняння частотних показників у сформованих групах доведено їх статистично значущу відмінність.

Показники кута PDFA 79–87°, які відповідали референтним значенням, зафіксовано у 22 (35,48 %) хворих групи. Зазначені показники встановлено у більшості обстежених з

морфотипом III та 40,00 % хворих з морфотипом II, натомість в осіб з морфотипами I та IV значення кута PDFA в діапазоні 79–87° не спостерігали, відмінність статистично значуща.

У більшості пацієнтів групи – 30 (48,39 %) – зафіксовано значення показника PDFA >88°. Підвищені показники кута PDFA спостерігали у всіх пацієнтів з морфотипом I та більшості обстежених з морфотипом II; крім того, значення показника PDFA >88° встановлено у 21,05 % хворих з морфотипом III (рис. 1). У пацієнтів з морфотипом IV значення кута PDFA >88° не визначено у жодному випадку. У результаті порівняння показників у групах, сформованих з урахуванням морфологічних особливостей структури колінного суглоба при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях, доведено статистично значущу відмінність.

Середнє значення індексу PCOR в обстежених становило $0,44 \pm 0,08$. Значущої відмінності показників індексу у сформованих групах не встановлено. Проте доведено, що вищі значення індексу PCOR асоційовані з достовірно нижчими показниками кута FTA ($r = -0,17$, $p = 0,046$), що свідчить про більше зміщення виростків стегнової кістки дозад у пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки.

Показники індексу PCOR <0,44 встановлено у 25 (40,32 %) обстежених групи. Зазначені показники спостерігали у



Рис. 1. Рентгенограма лівого колінного суглоба хворого С., 65 років. Морфотип I колінного суглоба. PDFA – 89,9°. PTS – 11,7°. AL – додатковий кут, що відображає анатомічну вісь діафіза великогомілкової кістки та проведений до неї перпендикуляр.



Рис. 2. Рентгенограма правого колінного суглоба хворого Л., 43 роки. Морфотип II колінного суглоба. PCOR A:B=10,23:22,19=0,46. TMTS – 34,9°. TTIA – 158,5°.

переважної більшості пацієнтів з морфотипами колінного суглоба IV та III. У переважної більшості пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки та відповідно морфотипами I та II встановлено значення PCOR $>0,44$, які фіксували у 37 (59,68 %) хворих групи (рис. 2). Значення індексу PCOR = 0,44, що відповідав референтному показнику, не встановлено в жодному випадку. Відмінність частотних показників PCOR $<0,44$ та $>0,44$ з урахуванням морфологічних особливостей структури колінного суглоба при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях статистично значуща.

Наступним етапом оцінювали морфологічні показники проксимального відділу великогомілкової кістки, визначені в сагітальній площині, отримані цифрові дані наведено в таблиці 2.

Середній показник кута PTS в обстежених становив $9,00 \pm 4,18^\circ$. Найвищі значення кута встановлено у пацієнтів

з морфотипами I та II, в осіб з морфотипами III та IV середні показники кута PTS відповідали референтному діапазону, відмінність статистично значуща. Доведено, що наявність вищих значень кута PTS достовірно асоційована з нижчими показниками кута FTA та, відповідно, варусними відхиленнями осі нижньої кінцівки ($t = -0,32$, $p = 0,0002$).

Кут PTS $<3^\circ$ зафіксовано в 1 (1,61 %) обстеженого групи, який мав морфотип III, у пацієнтів решти груп показники кута PTS нижче референтних значень не спостерігали, відмінність частотних показників недостовірною. Значення кута PTS $3-8^\circ$ зафіксовано у 31 (50,00 %) пацієнта. Зазначені показники встановлено у всіх пацієнтів з морфотипом IV, більшості хворих з морфотипами II та III, а також 18,18 % обстежених з морфотипом I, відмінність статистично значуща (рис. 3).

Показники кута PTS $>8^\circ$ спостерігали у 30 (48,39 %) обстежених. Значення кута вище референтних зафіксовано

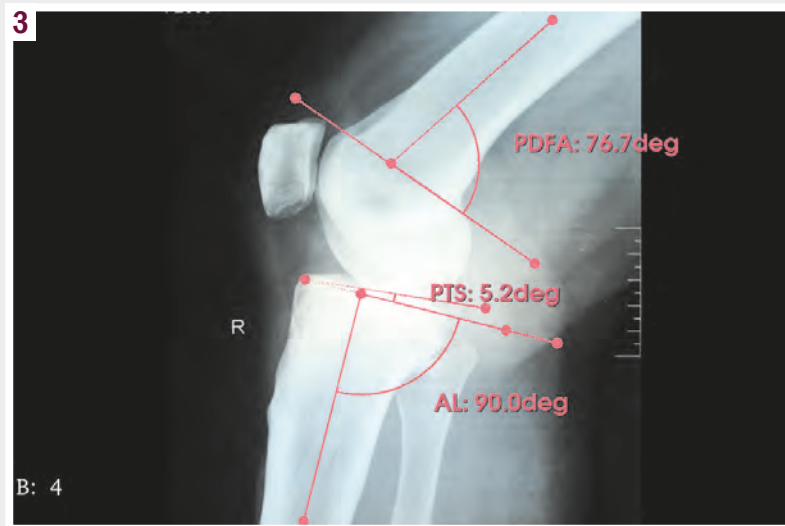


Рис. 3. Рентгенограма лівого колінного суглоба хворої С., 73 роки. Морфотип IV колінного суглоба. PDFA – 76,7°. PTS – 5,2°. AL – додатковий кут, що відображає анатомічну вісь діафіза великогомілкової кістки та проведений до неї перпендикуляр.



Рис. 4. Рентгенограма лівого колінного суглоба хворого Л., 43 роки. Морфотип III колінного суглоба. PCOR A:B=9,20:21,72=0,42. TMTS – 37,4°. TTIA – 162,6°.

у переважної більшості пацієнтів з морфотипом I, а також значної частки осіб з морфотипами II та III. У пацієнтів з морфотипом IV колінного суглоба та вальгусним відхиленням осі нижньої кінцівки подібні значення не встановлено. При порівнянні частотних показників у сформованих групах доведено статистично значущу відмінність.

Середнє значення кута TMTS в обстежених становило $36,48 \pm 6,28^\circ$. Найвищі значення кута зафіксовано у пацієнтів з морфотипом IV, найменші – в обстежених з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки та відповідно морфотипами II та I, в обстежених з морфотипом III фіксували проміжні значення, відмінність показників статистично значуща. Крім того, між показниками кута TMTS та значеннями кута FTA доведено наявність прямого слабкого кореляційного зв'язку, що свідчить про вищі значення кута TMTS в обстежених з вальгусним відхиленням осі нижньої кінцівки ($t = +0,18$, $p = 0,04$).

Аналізуючи значення кута TTIA встановлено, що його середній показник в обстежених становив $160,54 \pm 6,81^\circ$. Найвищі значення кута зафіксовано у пацієнтів з морфотипом IV, найнижчі показники спостерігали в обстежених з морфотипами I та II, у хворих з морфотипом III фіксували проміжні значення, відмінність результатів статистично значуща (рис. 4). Достовірно вищі значення кута FTA зафіксовано у пацієнтів з вищими показниками кута FTA та, відповідно, вальгусними відхиленнями осі нижньої кінцівки ($t = +0,30$, $p = 0,0007$).

Аналізуючи прогностичну цінність морфологічних показників дистального відділу стегнової кістки, визначених у сагітальній площині, щодо оцінювання морфологічних особливостей структури колінного суглоба при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях, достовірно вищі шанси формування морфотипу III доведено у пацієнтів з гонартрозом зі значеннями кута PDFA $79\text{--}87^\circ$ (табл. 3). Натомість в

Таблиця 3. Прогностична цінність морфологічних показників дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки

Параметр	Варіанти морфотипів колінного суглоба			
	I	II	III	IV
PDFA				
<78°	p = 0,04	p = 0,0007	p = 0,96	p < 0,00000001
79-87°	p = 0,001	p = 0,54	p = 0,003 OR = 5,66 CI (1,71-18,68)	p = 0,01
>88°	p = 0,00002	p = 0,13	p = 0,003 OR = 0,17 CI (0,05-0,63)	p = 0,001
PCOR				
<0,44	p = 0,32	p = 0,03 OR = 0,30 CI (0,10-0,94)	p = 0,06	p = 0,08
0,44	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
>0,44	p = 0,32	p = 0,03 OR = 3,34 CI (1,06-10,50)	p = 0,06	p = 0,08
PTS				
<3°	p = 0,53	p = 0,31	p = 0,12	p = 0,62
3-8°	p = 0,02 OR = 0,17 CI (0,03-0,89)	p = 0,80	p = 0,78	p = 0,001
>8°	p = 0,01 OR = 6,43 CI (1,22-33,95)	p = 0,96	p = 0,92	p = 0,001

обстежених зі значеннями кута PDFA >88° доведено нижчі шанси розвитку морфотипу III колінного суглоба при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

Наявність показників PCOR <0,44 асоційована з достовірною нижчими шансами формування морфотипу II, натомість у пацієнтів з гонартрозом зі значеннями відношення PCOR >0,44 доведено достовірно вищі шанси розвитку цього морфотипу колінного суглоба.

Оцінюючи роль морфологічних показників проксимального відділу великогомілкової кістки у прогнозуванні морфотипу колінного суглоба при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях, доведено, що наявність значень кута PTS >8° достовірно підвищує шанси формування морфотипу I. Натомість, у пацієнтів зі значеннями PTS, що відповідають референтним показникам, зафіксовано достовірно нижчі шанси розвитку морфотипу I колінного суглоба при гонартрозі.

Обговорення

У результаті аналізу морфологічних показників дистального відділу стегнової та проксимального відділу великогомілкової кісток у сагітальній площині визначено характерні зміни, пов'язані з положенням осі нижньої кінцівки та морфо-

типами колінного суглоба при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

У пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки та морфотипами колінного суглоба I та II спостерігали збільшення значень кута PDFA, зумовлене переважно зміщенням горизонтальної осі, проведеної через виростки стегнової кістки донизу. У пацієнтів з нейтральним положенням осі та морфотипом III у більшості випадків спостерігали збереження положення виростків стегнової кістки відповідно до референтних значень. На противагу цьому, у хворих з морфотипом IV та відповідно вальгусним відхиленням осі нижньої кінцівки, зафіксовано зміщення осі, проведеної через виростки, догори та зменшення значень кута PDFA.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами дослідження D. Yang, et al., у яких подано аналіз рентгенівських знімків 105 колінних суглобів з вальгусним положенням осі нижньої кінцівки. Дослідники встановили структурні порушення, локалізовані переважно в ділянці плато великогомілкової кістки у 48 (45,7 %) обстежених, у 62 (59,0 %) випадків – деформацію супраконділярної ділянки стегнової кістки. Як відзначили D. Yang et al., супраконділярна деформація стегнової кістки (тип F2) вважалася найбільш частим варіантом структурного порушення при вальгусному положенні осі

нижньої кінцівки, що підтверджено й результатами поданого нами дослідження [17]. Зокрема деформацію супраконділярної ділянки стегнової кістки спостерігали у переважної більшості обстежених нами хворих – 48,39 %, у тому числі у всіх обстежених з морфотипом IV та, відповідно, вальгусними положеннями осі нижньої кінцівки.

Вищі значення показника PCOR $>0,44$, які фіксували у переважної більшості обстежених з морфотипами колінного суглоба I та II, свідчили про вищий ризик пошкодження передньої схрещеної зв'язки у пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки. Натомість у пацієнтів з морфотипами III та IV спостерігали у більшості випадків значення PCOR $<0,44$, пов'язані з обмеженнями згинання у колінному суглобі.

Встановлені нами морфологічні показники проксимального відділу великогомілкової кістки, визначені в сагітальній площині, узгоджуються з відомими даними. У ретроспективному когортному дослідженні L. Xin et al. дослідниками подано аналіз клініко-рентгенологічних даних 120 пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба. До групи включено 38 чоловіків та 82 жінки віком від 58 до 78 років (середній вік – 65,7 року). З урахуванням техніки запропонованого втручання серед обстежених сформовано 2 групи досліджень: 60 пацієнтам виконано тотальне ендопротезування колінного суглоба за методикою з орієнтиром на горбистість великогомілкової кістки, 60 обстеженим – з урахуванням особливостей діапазону рухів. Середній показник PTS у хворих, яким застосовували методику з орієнтиром на горбистість великогомілкової кістки, становив $8,6 \pm 1,7^\circ$, $9,1 \pm 2,3^\circ$ – у групі пацієнтів, яким застосовували техніку з фокусом на особливості діапазону рухів [18].

Дещо вищі значення кута зафіксовано у праці S. K. Saidapur et al. Аналізуючи рентгенограми колінних суглобів 153 пацієнтів з ранніми ознаками остеоартриту (I–II ст. за Kellgren-Lawrence), автори праці визначили, що середній показник PTS становив $11,5 \pm 1,34^\circ$ (діапазон 7 – 13°). Дослідники дійшли висновку, що у пацієнтів з раннім остеоартритом кут PTS був вищим, порівняно з відомими нормальними значеннями для індійського населення [19].

Відмінність показників розглянутих вище досліджень зумовлена варіабельністю значень PTS у представників різних етнічних груп. До прикладу, PTS в американців становить $9,90 \pm 3,84^\circ$, натомість у китайців – $13,30 \pm 3,16^\circ$ [20]. У популяції населення Німеччини показник PTS становить 4 – 7° , середній показник у японській популяції становить 11° , у населення Саудівської Аравії – $5,8$ – $6,6^\circ$, у представників населення Східної Африки – 7° [21]. У літературі не вдалося знайти масштабних популяційних досліджень щодо вивчення зазначеного показника в Україні, тому значення притаманні нашій популяції достеменно невідомі.

Аналізуючи морфологічні показники проксимального відділу великогомілкової кістки з урахуванням визначеного структурного варіанта колінного суглоба, у пацієнтів з морфотипом I встановлено найвищі показники кута PTS. Наявність вищих значень PTS асоційована з вищим ризиком пошкодження передньої схрещеної зв'язки, що додатково підтверджено показниками PCOR хворих з морфотипом I. Вказані зміни зумовлені відхиленням осі, проведеної через виростки великогомілкової кістки, донизу. Натомість у більшості обстежених

з морфотипами II, III та IV значення кута PTS відповідали референтним показникам. Значення кута PTS $<3^\circ$ реєстрували лише в одного пацієнта з нейтральним положенням осі нижньої кінцівки, достовірного впливу зазначеного показника щодо розвитку морфологічних особливостей структури колінного суглоба не встановлено.

У пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки спостерігали нижчі значення кута TMTS, що зумовлено відхиленням осі, проведеної через виростки великогомілкової кістки, донизу, що додатково підтверджує результати, отримані при аналізі показників кута PTS. Слід відзначити дещо вищі значення кута TMTS у пацієнтів з морфотипом I, порівняно з показниками хворих з морфотипом II, що може свідчити про більш виражене руйнування хрящової та кісткової тканини у хворих зі збільшенням варусного відхилення осі нижньої кінцівки.

Крім того, у пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки та морфотипами колінного суглоба I та II зафіксовано нижчі значення кута TTIA, що свідчить про зміщення осі діафізу великогомілкової кістки допереду. Вказані зміни додатково підтверджують вищий ризик пошкодження передньої схрещеної зв'язки у пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки, що може бути обґрунтовано збільшенням натягу зв'язки при зміщенні великогомілкової кістки допереду та узгоджується з показниками PCOR, PTS, TMTS обстежених з морфотипом I. Натомість в осіб з морфотипом IV колінного суглоба вищі значення кута TTIA вказують на зміщення осі діафізу великогомілкової кістки дозад.

Встановлені нами результати щодо зміщення великогомілкової кістки допереду та вищого ризику ушкодження передньої схрещеної зв'язки при збільшенні значень PTS зіставні з даними Y. Hirata et al. Дослідники вивчали особливості кута PTS у здоровому колінному суглобі у положенні стоячи на одній нозі. Авторами праці обстежено 100 пацієнтів, з яких 53 особи мали ушкодження передньої схрещеної зв'язки в анамнезі та 47 – здорові обстежені контрольної групи. До групи включено 56 чоловіків та 44 жінки. Середній вік обстежених становив $23,6 \pm 0,8$ року (діапазон 13 – 40 років). Дослідники аналізували такі рентгенологічні параметри здорового колінного суглоба, як кут розгинання в коліні (EXT), кут PTS, кут PTS щодо горизонтальної лінії (PTS-H), передній нахил діафізу стегнової кістки відносно вертикальної осі (FAT), передній нахил діафізу великогомілкової кістки відносно вертикальної осі (TAT). Середні показники визначених рентгенографічних параметрів становили EXT – $2,4 \pm 6,2^\circ$, PTS – $9,5 \pm 3,0^\circ$, PTS-H – $8,1 \pm 3,9^\circ$, FAT – $3,8 \pm 4,7^\circ$, TAT – $1,4 \pm 4,2^\circ$. Автори праці встановили зворотний кореляційний зв'язок між значеннями PTS та показниками EXT (для всіх обстежених: $r = -0,58$, $p < 0,001$, у групі з пошкодженням передньої схрещеної зв'язки: $r = -0,51$, $p < 0,001$ та контрольній групі: $r = -0,64$, $p < 0,001$). На противагу цьому автори праці довели пряму залежність між показниками PTS та TAT (для всіх обстежених: $r = 0,46$, $p < 0,001$, у групі з травмою передньої схрещеної зв'язки: $r = 0,38$, $p = 0,005$, контрольній групі: $r = 0,52$, $p < 0,001$). В обстежених з травмою передньої схрещеної зв'язки, порівняно з показниками групи контролю, спостерігали суттєво вищі значення EXT ($3,9 \pm 5,3^\circ$ порівня-

но з $0,7 \pm 6,8^\circ$, $p = 0,001$) та нижчі показники ТАТ ($0,6 \pm 4,0^\circ$ порівняно з $2,3 \pm 4,4^\circ$, $p = 0,045$). Дослідники відзначили вищі значення кута згинання в колінному суглобі у пацієнтів з більшими значеннями PTS. Вказані зміни, на думку авторів праці, зумовлені переднім нахилом великогомілкової кістки та пов'язані зі зменшенням сили, що призводить до її зміщення. Натомість у хворих з пошкодженнями передньої схрещеної зв'язки спостерігали вищі значення EXT у положенні стоячи, що, як відзначили дослідники, пов'язано з вищим ризиком зміщення гомілки допереду [22].

Крім того, ризик розриву передньої схрещеної зв'язки, враховуючи значення PTS, досліджено у праці B. Mas Matas et al., де подано аналіз результатів клініко-інструментального обстеження 416 пацієнтів. Дослідниками сформовано 3 клінічні групи. До першої групи включено 63 (15,1 %) пацієнтів з ушкодженням передньої схрещеної зв'язки, до другої – 71 (17,1 %) хворого з діагностованим ушкодженням меніска, до третьої – 282 (77,8 %) здорових обстежених. Серед морфологічних показників оцінювали PTS, визначений на бічних рентгенограмах, та MPTS, LPTS, виміряні на магнітно-резонансних томограмах. Згідно з результатами дослідження, середній показник PTS становив $6,75 \pm 3,18^\circ$ (діапазон $0-17^\circ$), MPTS – $5,66 \pm 2,98^\circ$ (діапазон $0-14^\circ$), LPTS – $5,69 \pm 3,5^\circ$ (діапазон $0-16^\circ$). Дослідниками не доведено значущого зв'язку між значеннями PTS, MPTS, LPTS та вищим ризиком розриву передньої схрещеної зв'язки. Проте науковці відзначили нижчий ризик пошкодження зв'язки за наявності вищих значень MPTS (OR = 0,869, CI (0,778–0,972)). До того ж авторами праці встановлено значущий зв'язок між розривом передньої схрещеної зв'язки та надмірними значеннями PTS у пацієнтів з травматичним генезом пошкодження [23].

На противагу цьому, згідно з результатами низки біомеханічних досліджень, наведеними у праці R. S. Dean et al., підтверджено лінійне зростання показників напруження передньої схрещеної зв'язки зі збільшенням значень PTS, а також асоційоване зміщення великогомілкової кістки відносно стегнової допереду, що узгоджується з отриманими нами даними [24].

Водночас, як відзначили Y. Chen et al., збільшення кута PTS зумовлює зміщення осьового вектора навантаження з передньої частини великогомілкової кістки назад, що своєю чергою призводить до дорсального зсуву контактної зони між платформою великогомілкової кістки та виростками стегнової кістки. Зазначена зміна розподілу сил збільшує тиск на задню частину тібіального плато. Збільшення відстані між точками кріплення передньої схрещеної зв'язки на стегновій та великогомілковій кістках призводить до вищого натягу зв'язки, що може сприяти розвитку передньо-задньої нестабільності колінного суглоба та збільшити ризик її травми. На противагу цьому, зменшення PTS зумовлює вентральне зміщення напрямку осьового вектора навантаження, що посилює тиск на передню частину плато великогомілкової кістки. У подібних випадках відстань між точками кріплення задньої схрещеної зв'язки на стегновій і великогомілковій кістках зменшується, що асоційовано з її вищим натягом [25].

Додатково підтверджують отримані нами результати дані проспективного дослідження B. Springer et al. Авторами праці

проаналізовано 100 рентгенограм колінних суглобів 84 пацієнтів з остеоартритом та варусним відхиленням осі нижньої кінцівки. Після застосування критеріїв відбору дослідниками наведено дані 79 колінних суглобів. У 11 (14 %) випадках відзначили наявність функціональної недостатньої передньої схрещеної зв'язки, у 68 (86 %) зв'язка була інтактною. Автори праці встановили більш виражену варусну деформацію та більш виражену тибіофemorальну сублюксацію в корональній площині (CTFS) в обстежених з функціональною недостатністю передньої схрещеної зв'язки при остеоартриті колінного суглоба з варусною деформацією. Зокрема, у 73 % (8 з 11) випадків функціональної недостатності передньої схрещеної зв'язки варусна деформація становила $\geq 10^\circ$, а в 64 % (7 з 11) – CTFS ≥ 6 мм. Для порівняння, лише один пацієнт (2 %, 1 з 41) з функціональною недостатньою передньої схрещеної зв'язки мав варусну деформацію $< 10^\circ$ та CTFS < 6 мм. Дослідники дійшли висновку, що наявність варусу $\geq 10^\circ$ та CTFS ≥ 6 мм свідчить про високу ймовірність функціональної недостатності передньої схрещеної зв'язки при остеоартриті колінного суглоба з варусним положенням осі нижньої кінцівки [26].

Зважаючи на отримані нами результати, у пацієнтів з варусним відхиленням осі нижньої кінцівки провідними морфологічними чинниками змін при остеоартриті колінного суглоба є відхилення осі, проведеної через виростки стегнової кістки, донизу та асоційоване збільшення показників PDFA, PCOR, а також зміщення осі, проведеної через виростки великогомілкової кістки, донизу, що зумовлює зменшення значень кута TMTS та збільшення значень кута PTS. Усі зазначені трансформації свідчать про вищий ризик пошкодження передньої схрещеної зв'язки в обстежених з варусним положенням осі нижньої кінцівки та відповідно морфотипами I та II колінного суглоба. Крім того, зміщення осі діафізу великогомілкової кістки допереду у пацієнтів з варусним відхиленням, що підтверджують низькі значення TTIA, створює додаткові умови для надмірного натягу передньої схрещеної зв'язки та її пошкодження.

Натомість у хворих з вальгусним положенням осі та відповідно морфотипом IV спостерігали зміни, зумовлені зміщенням осі, проведеної через виростки стегнової кістки догори, та відповідно зменшення значень кута PDFA та PCOR, а також вищі значення кута TMTS та нижчі показники кута PTS, зумовлені відхиленням осі, проведеної через виростки великогомілкової кістки, догори. Морфологічні особливості колінного суглоба у хворих із морфотипом IV свідчать про іншу вісь навантаження і потенційно інший механізм дегенеративних змін. Для морфотипу IV характерні вищі значення TTIA та відповідно зміщення осі діафізу назад, що пов'язано з меншим ризиком перенапруження передньої схрещеної зв'язки та вищим натягом задньої схрещеної зв'язки.

Одним із обмежень поданого дослідження вважаємо нерівномірну кількість рентгенограм колінних суглобів, виконаних у прямій ($n = 100$) та боковій проєкціях ($n = 62$). Рентгенографія колінних суглобів у передньо-задній проєкції є стандартом рентгенологічного обстеження при гонартрозі; знімки, виконані в боковій проєкції, бажані для кращої інтерпретації ознак дегенеративно-дистрофічного процесу, проте їх виконують вибірково. Наявність меншої кількості знімків, здійснених у боковій проєкції, у нашій вибірці є очікуваною

і відображає типову ситуацію у клінічній практиці. Під час кластеризації та подальшого аналізу всі морфометричні параметри оцінювали в обсязі, доступному для кожного пацієнта. Подібну нерівномірність у структурі даних вважаємо не критичною, проте її враховували при інтерпретації результатів. Ще одним обмеженням розглядаємо можливу варіативність якості рентгенограм, зумовлену потенційними відмінностями методики виконання знімків різними фахівцями в різних медичних закладах. Незначні відхилення від стандартної проєкції могли вплинути на точність морфометричних вимірювань та знизити рівень стандартизації дослідження. Втім з метою мінімізації цього впливу під час аналізу оцінювали переважно значення кутів та співвідношень, а не абсолютних довжин, що дало змогу частково нівелювати вказане обмеження.

Незважаючи на це, у результаті комплексного морфометричного аналізу ідентифіковано ключові біомеханічні маркери, що характеризують особливості дегенеративних змін та ризики ушкодження зв'язкового апарату залежно від морфотипу колінного суглоба та положення осі нижньої кінцівки. Отримані нами дані доповнюють попередні висновки про взаємозв'язок морфології кісткових структур із функціональним станом зв'язкового апарату.

Зважаючи на доведену значущу відмінність морфологічних характеристик колінного суглоба, визначених у сагітальній площині, з урахуванням структурного варіанта суглоба, визначеного за власною кластерною системою, нульова гіпотеза дослідження відхилена.

Висновки

1. У результаті проведеного дослідження визначено відмінності сагітальної морфології колінних суглобів при остеоартриті залежно від морфотипу, визначеного за власною кластерною системою. У групах, сформованих з урахуванням структурного варіанта колінного суглоба, доведено статистично значущу відмінність значень морфометричних параметрів дистального відділу стегнової кістки – PDFA ($p < 0,00001$) та проксимального відділу великогомілкової кістки – PTS ($p = 0,01$), TMTS ($p = 0,045$), TTIA ($p = 0,04$).

2. В обстежених з морфотипами I та II колінного суглоба встановлено високі значення PDFA, PCOR, PTS, які перевищували референтні у більшості випадків, та низькі показники TMTS і TTIA. На противагу цьому, у пацієнтів з морфотипом IV спостерігали протилежні морфологічні зміни – нижчі значення PDFA, PCOR, PTS та вищі показники TMTS і TTIA. В обстежених з морфотипом III досліджувані морфометричні показники переважно відповідали референтному діапазону.

3. Аналізуючи прогностичну цінність параметрів сагітальної морфології щодо визначення морфотипу колінного суглоба при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях, достовірно вищі шанси формування морфотипу I доведено за наявності значень кута PTS $> 8^\circ$ (OR = 6,43, CI (1,22–33,95), $p = 0,01$), морфотипу II – при показниках відношення PCOR $> 0,44$ (OR = 3,34, CI (1,06–10,50), $p = 0,03$), морфотипу III – у випадку встановлених значень кута PDFA, що відповідали референтному діапазону $79\text{--}87^\circ$ (OR = 5,66, CI (1,71–18,68), $p = 0,003$).

4. Отримані результати свідчать про морфотип-специфічний характер структурних змін при остеоартриті колінного суглоба, що є потенційною передумовою вдосконалення персоналізованого підходу при плануванні ортопедичних втручань.

Перспективи подальших досліджень. Встановлені відмінності сагітальної морфології колінних суглобів підкреслюють доцільність подальшого аналізу особливостей біомеханіки колінного суглоба, враховуючи його структурний варіант. Перспективним напрямом є клінічне дослідження частоти та структури ушкоджень зв'язкового апарату з урахуванням індивідуальних анатомо-біомеханічних факторів. Отримані дані дадуть змогу вдосконалити персоналізований підхід до позиціонування імплантатів під час реконструктивних втручань при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях колінного суглоба.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Блонський Р. І., д-р мед. наук, головний науковий співробітник клініки спортивної та балетної травми, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»; професор каф. хірургії № 2, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», лікар ортопед-травматолог вищої категорії, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-2310-6345

Килимнюк Л. О., докторка філософії, лікарка ортопед-травматолог, Медичний центр «Angels Clinic», м. Вінниця, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-0170-8708

Information about the authors:

Blonskyi R. I., MD PhD, DSc, Senior Researcher at the Clinic of Sports and Ballet Injuries, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Professor of Surgery Department No. 2, Private Higher Educational Establishment "Kyiv Medical University", Orthopedic and Trauma Surgeon of the highest qualification category, Kyiv, Ukraine.

Kylymniuk L. O., MD, PhD, Orthopedic and Trauma Surgeon, Medical Centre "Angels Clinic", Vinnytsia, Ukraine.



Любов Килимнюк (Liubov Kylymniuk)
kylymniuk@gmail.com

References

- Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6405. doi: 10.3390/ijms24076405
- Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2619. doi: 10.3390/ijms22052619
- Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel).* 2020;11(8):854. doi: 10.3390/genes11080854
- Wang Y, Lu J, Wang Z, Li Z, Pan F, Zhang M, et al. The association between patella alignment and morphology and knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res.* 2024;19(1):509. doi: 10.1186/s13018-024-05001-6
- Ly Y, Sui L, Lv H, Zheng J, Feng H, Jing F. Burden of knee osteoarthritis in China and globally from 1992 to 2021, and projections to 2030: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front. Public Health.* 2025;13:1543180. doi: 10.3389/fpubh.2025.1543180

6. Lee SH, Yoo JH, Kwak DK, Kim SH, Chae SK, Moon HS. The posterior tibial slope affects the measurement reliability regarding the radiographic parameter of the knee. *BMC musculoskeletal disorders*. 2024;25(1):202. doi: [10.1186/s12891-024-07330-3](https://doi.org/10.1186/s12891-024-07330-3)
7. Handa M, Takahashi T, Saito A, Iguchi M, Takeshita K. Comparison of coronal and sagittal alignment in patients without osteoarthritis but with knee complaints. *J Exp Orthop*. 2025;12(1):e70165. doi: [10.1002/jeo2.70165](https://doi.org/10.1002/jeo2.70165)
8. Meier M, Janssen D, Koeck FX, Thienpont E, Beckmann J, Best R. Variations in medial and lateral slope and medial proximal tibial angle. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*. 2021;29(3):939-46. doi: [10.1007/s00167-020-06052-y](https://doi.org/10.1007/s00167-020-06052-y)
9. Siddiqi A, Anis H, Borukhov I, Piuzy NS. Osseous Morphological Differences in Knee Osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2022;104(9):805-12. doi: [10.2106/JBJS.21.00892](https://doi.org/10.2106/JBJS.21.00892)
10. Kylymniuk LO, Matsipura MM, Iaremyn SI. Clustering of knee joint types affected by the degenerative-dystrophic process. *Ukrainian Medical Journal*. 2025; (2):117-22. doi: [10.32471/umj.1680-3051.264438](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.264438)
11. Kylymniuk L, Matsipura M, Iaremyn S. [Variations in patellar position according to knee joint morphotype in patients with osteoarthritis]. *Pain, joints, spine*. 2025;15(2):61-9. Ukrainian. doi: [10.22141/pjs.15.2.2025.462](https://doi.org/10.22141/pjs.15.2.2025.462)
12. Abalkhail TB, McClure PK. Sagittal Plane Assessment in Deformity Correction Planning: The Sagittal Joint Line Angle. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2022;17(3):159-64. doi: [10.5005/jp-journals-10080-1569](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10080-1569)
13. Cassar-Pullicino VN, Davies AM, editors. *Measurements in musculoskeletal radiology*. Berlin, Germany: Springer; 2020. doi: [10.1007/978-3-540-68897-6](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68897-6)
14. The World Medical Association. (1964/2013). Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. Ferney-Voltaire: WMA; 2013 [cited 2025 Jun 9]. Available from: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>
15. Council of Europe. Konventsia pro zakhyst prav liudyny ta hidnosti liudyny shchodo zastosuvannya biolohii ta medytsyny: Konventsia pro prava liudyny ta biomedytsynu [Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine] [Internet]. Strasbourg: Council of Europe; 1997 [cited 2025 Jul 9]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text
16. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia poriadku provedennia klinichnykh vyprovuvan likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprovuvan ta typovoho polozhennia pro etychni komitety [On approval of the procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and model regulation on ethics committees]. Order dated 2009 Sep 23, No. 690. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
17. Yang D, Zhou Y, Shao H, Deng W. Different Deformity Origins and Morphological Features in Subtypes of Valgus Knees: A Radiological Classification System. *Orthop Surg*. 2022;14(1):96-103. doi: [10.1111/os.13178](https://doi.org/10.1111/os.13178)
18. Xin L, Xingjia M, Shengjie G, Yanwei C, Shuaijie L, Chuan X. Comparison of Tibial Tubercle Landmark Technique and Range of Motion Technique in Primary Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *Orthop Surg*. 2022;14(12):3159-70. doi: [10.1111/os.13486](https://doi.org/10.1111/os.13486)
19. Saidapur SK, Sai Srinivas P, Shete S, Hundekar A, Jatti RS. Radiological assessment of the posterior tibial slope as a risk factor for osteoarthritis of the knee in Indian population. *Trends Clin Med Sci*. 2023;3(Spec Iss 2):397-402. Available from: <https://pisrt.org/psrpress/j/tcms/2023/special-issue-2/radiological-assessment-of-the-posterior-tibial-slope-as-a-risk-factor-for-osteoarthritis-of-the-knee-in-indian-population.pdf>
20. Wu Y, Lu W, Li Z, Xie H, Tang L, Pan E. [Analysis of the influence of tibial component posterior slope angle on short- and mid-term effectiveness of unicompartmental knee arthroplasty]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2022;36(2):189-95. Chinese. doi: [10.7507/1002-1892.202110019](https://doi.org/10.7507/1002-1892.202110019)
21. Hohmann E, Nel A, Zyl RV, Keough N, Mogale N. A morphometric study of posterior tibial slope differences by sex and ethnicity in a South African population. *Surg Radiol Anat*. 2025;47(1):52. doi: [10.1007/s00276-024-03551-2](https://doi.org/10.1007/s00276-024-03551-2). Erratum in: *Surg Radiol Anat*. 2025;47(1):130. doi: [10.1007/s00276-025-03639-3](https://doi.org/10.1007/s00276-025-03639-3)
22. Hiranaka Y, Muratsu H, Tsubosaka M, Matsumoto T, Maruo A, Miya H, et al. Influence of posterior tibial slope on sagittal knee alignment with comparing contralateral knees of anterior cruciate ligament injured patients to healthy knees. *Sci Rep*. 2022;12(1):14071. doi: [10.1038/s41598-022-18442-y](https://doi.org/10.1038/s41598-022-18442-y)
23. Mas Matas B, Barberà IC, Marsico S, Claramunt AA, Torres-Claramunt R, Solano López A. Importance of posterior tibial slope, medial tibial plateau slope and lateral tibial plateau slope in anterior cruciate ligament injury. *Open J Orthop*. 2021;11(9):233-48. doi: [10.4236/ojo.2021.119022](https://doi.org/10.4236/ojo.2021.119022)
24. Dean RS, Beck EC, Waterman BR. Knee malalignment: Is there a role for correction in primary ACLR? *Oper Tech Sports Med*. 2021;29(2):150833. doi: [10.1016/j.otsm.2021.150833](https://doi.org/10.1016/j.otsm.2021.150833)
25. Chen Y, Ding J, Dai S, Yang J, Wang M, Tian T, et al. Radiographic measurement of the posterior tibial slope in normal Chinese adults: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):386. doi: [10.1186/s12891-022-05319-4](https://doi.org/10.1186/s12891-022-05319-4)
26. Springer B, Waldstein W, Bechler U, Jungwirth-Weinberger A, Windhager R, Boettner F. The Functional Status of the ACL in Varus OA of the Knee: The Association With Varus Deformity and Coronal Tibiofemoral Subluxation. *The Journal of arthroplasty*. 2021;36(2):501-6. doi: [10.1016/j.arth.2020.08.049](https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.08.049)

Peculiarities of Bcl-2, p53 and c-Kit protein distribution in endocrinocytes of pancreatic islets in SHR rats with arterial hypertension

T. V. Ivanenko^{ib A,B,C,D}, Yu. M. Kolesnyk^{ib A,F}, A. V. Abramov^{ib C,E}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Keywords:

pancreas, arterial hypertension, SHR, insulin, glucagon, Bcl-2, p53, c-Kit, automated cell counting.

Ключові слова:

підшлункова залоза, артеріальна гіпертензія, SHR, інсулін, глюкагон, Bcl-2, p53, c-Kit, автоматизований підрахунок клітин.

Надійшла до редакції /
Received: 16.09.2025

Після доопрацювання /
Revised: 20.10.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 21.11.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Arterial hypertension is a concomitant disease in type 2 diabetes and the coexistence of both conditions increases the risk of microvascular and macrovascular complications in patients, as well as leads to a threefold increase in the risk of other cardiovascular diseases.

Aim. Identify quantitative distribution patterns of Bcl-2, p53 and c-Kit proteins and the magnitude of their expression in endocrinocytes of pancreatic islets in SHR rats with hereditary arterial hypertension.

Materials and methods. The study was conducted on 10 white Wistar rats and 10 SHR rats with hereditary arterial hypertension. Insulin, glucagon, c-Kit, Bcl-2 and p53 proteins were detected by immunofluorescence using antibodies produced by Santa Cruz Biotechnology (USA). The immunofluorescence reaction was studied using an Axiomager-M2 fluorescence microscope (Carl Zeiss, Germany) equipped with an AxioCam-5HRm camera (Carl Zeiss, Germany), using 38NE and 43NE high emission light filters (Carl Zeiss, Germany).

Results. A distinctive feature of the organization of pancreatic islets in hypertensive SHR rats was characterised by a 30 % ($p < 0.05$) decrease in the average area of pancreatic islets, a 14 % ($p < 0.001$) decrease in the number of beta cells in them, combined with an 18 % ($p < 0.001$) increase in the number of alpha endocrinocytes compared to normotensive Wistar animals. At the same time, insulin concentration in beta-cells of hypertensive animals was decreased by about 20 % ($p < 0.001$), and glucagon concentration in alpha-cells was increased by 36 % ($p < 0.001$). Examination of immunoreactivity to Bcl-2, p53 and c-Kit proteins in normotensive and hypertensive rats showed patterns of high and low expression in endocrinocytes of pancreatic islets. The present study shows that SHR rats develop diverse changes in the functional state of endocrine cells of the pancreas, based on which several pathogenetic aspects can be suggested to explain the remodelling of pancreatic islets in hereditary hypertension: a decrease in the number of beta cells expressing Bcl-2 protein reduces their anti-apoptotic potential and thus facilitates the formation of pro-apoptotic proteins of the BCL-2 family that activate the mitochondrial pathway of apoptosis. However, against the background of a decreasing population of beta-endocrinocytes in the pancreas, such a mechanism should be regarded as ineffective.

Conclusions. Formation of hereditary hypertension in SHR rats leads to a reduction in the population of beta-cells in the pancreatic islets, a decrease in insulin concentration in them and an increase in the number of alpha-endocrinocytes. In the beta-cells of hypertensive SHR rats, the expression of proliferation factor c-Kit protein increases, the expression of the anti-apoptotic protein Bcl-2 decreases and the intracellular concentration of pro-apoptotic protein p53 remains at the level of normotensive animals. In alpha-cells of hypertensive SHR rats, the expression of c-Kit protein is suppressed against the background of the increase in the total content of pro-apoptotic protein p53 in islets, while the content of anti-apoptotic protein Bcl-2 in islets remains at the level of normotensive animals.

Modern medical technology. 2025;17(4):291-298

Особливості розподілу білків Bcl-2, p53 та c-Kit в ендокриноцитах панкреатичних ostrivtsiv у щурів лінії SHR з артеріальною гіпертензією

Т. В. Іваненко, Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов

Артеріальна гіпертензія є супутнім захворюванням при діабеті 2 типу, і співіснування обох станів збільшує ризик мікросудинних та макросудинних ускладнень у пацієнтів, а також призводить до трикратного збільшення ризику інших серцево-судинних захворювань.

Мета роботи – визначити кількісні закономірності розподілу білків Bcl-2, p53 і c-Kit та величину їх експресії в ендокриноцитах ostrivtsiv підшлункової залози у щурів лінії SHR зі спадковою артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 10 білих щурах лінії Вістар та на 10 щурах лінії SHR зі спадковою артеріальною гіпертензією. Інсулін, глюкагон, білки c-Kit, Bcl-2 та p53 виявляли імунофлуоресцентним методом за допомогою антитіл виробництва Santa Cruz Biotechnology (США). Вивчення імунофлуоресцентної реакції проводили на флуоресцентному мікроскопі Axiomager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина), оснащеному

камерою AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина), із застосуванням високоемісійних світлофільтрів 38NE та 43NE (Carl Zeiss, Німеччина).

Результати. Особливість організації острівців підшлункової залози у гіпертензивних щурів лінії SHR характеризувалася зменшенням середньої площі острівців підшлункової залози на 30 % ($p < 0,05$), зменшенням кількості бета-клітин у них на 14 % ($p < 0,001$) у поєднанні зі збільшенням кількості альфа-ендокриноцитів на 18 % ($p < 0,001$) порівняно з нормотензивними тваринами лінії Вістар. Водночас концентрація інсуліну в бета-клітинах тварин з гіпертензією знизилася приблизно на 20 % ($p < 0,001$), а концентрація глюкагону в альфа-клітинах збільшилася на 36 % ($p < 0,001$). Дослідження імунореактивності до білків Bcl-2, p53 та c-Kit у нормотензивних та гіпертензивних щурів показало закономірності високої та низької експресії в ендокриноцитах острівців підшлункової залози. У цьому дослідженні показано, що у щурів лінії SHR розвиваються різноманітні зміни функціонального стану ендокринних клітин підшлункової залози, на основі яких можна запропонувати кілька патогенетичних аспектів для пояснення ремоделювання панкреатичних острівців при спадковій артеріальній гіпертензії: зменшення кількості бета-клітин, що експресують білок Bcl-2, знижує їх антиапоптотичний потенціал і тим самим сприяє утворенню проапоптотичних білків родини BCL-2, які активують мітохондріальний шлях апоптозу. Однак на тлі зменшення популяції бета-ендокриноцитів у підшлунковій залозі такий механізм слід розглядати як неефективний.

Висновки. Формування спадкової гіпертензії у щурів лінії SHR зумовлює зменшення популяції бета-клітин в острівцях підшлункової залози, зниження концентрації інсуліну в них та збільшення кількості альфа-ендокриноцитів. У бета-клітинах гіпертензивних щурів SHR експресія фактора проліферації – білка c-Kit збільшується, експресія антиапоптотичного білка Bcl-2 зменшується, а внутрішньоклітинна концентрація проапоптотичного білка p53 залишається на рівні нормотензивних тварин. В альфа-клітинах гіпертензивних щурів лінії SHR експресія білка c-Kit пригнічується на тлі збільшення загального вмісту проапоптотичного білка p53 в острівцях, тоді як вміст антиапоптотичного білка Bcl-2 в острівцях залишається на рівні нормотензивних тварин.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 291-298

Arterial hypertension is the most common form of cardiovascular disease in the adult population of the world and is often the main cause of other cardiovascular diseases, chronic renal failure, cerebral stroke and premature death worldwide [1]. As a rule, arterial hypertension is a concomitant disease in type 2 diabetes and the coexistence of both conditions increases the risk of microvascular and macrovascular complications in patients, as well as leads to a threefold increase in the risk of other cardiovascular diseases [2]. Although hypertension and type 2 diabetes share common risk factors, particularly obesity, dyslipidaemia, sedentary lifestyle, and common pathogenetic mechanisms such as excessive sympathetic nervous system activation, insulin resistance and endothelial dysfunction, according to most researchers both pathological conditions are independent in their occurrence, although mutually aggravating clinical pathologies [2,3,4].

An earlier study of metabolic status in hypertensive SHR rats showed, that when fasting blood glucose, triglycerides and insulin levels were normal, after glucose loading the animals showed impaired glucose tolerance test [5,6], and diet with added sucrose led to even higher systolic blood pressure and increased insulin resistance [5]. Morphological study of the pancreas of normoglycemic hypertensive SHR rats revealed signs of pancreatic islets remodelling, characterised by a decrease in the pool of insulin-synthesising beta-endocrinocytes [7] and an increase in the pool of glucagon-synthesising alpha-cells [8]. At the same time, a significant decrease in the concentration of anti-apoptotic protein Bcl-2 and an increase in the apoptosis index of endocrinocytes in pancreatic islets of SHR rats were found [9].

The above data suggest that the formation of genetically determined arterial hypertension in SHR rats is accompanied by functional and morphological disorders of the endocrine appa-

ratus of the pancreas, based on a decrease in the pool of cells synthesising insulin. In this connection, it seems important for us to evaluate the potential ability of pancreatic endocrinocytes to differentiation and proliferation (c-Kit protein), as well as the balance of pro-apoptotic and anti-apoptotic molecular markers (p53 and Bcl-2 proteins).

Aim

To identify quantitative distribution patterns of Bcl-2, p53 and c-Kit proteins and the magnitude of their expression in endocrinocytes of pancreatic islets in SHR rats with hereditary arterial hypertension.

Materials and methods

The study was conducted on 10 white Wistar rats and 10 SHR rats with hereditary arterial hypertension. Systolic blood pressure in rats was measured using a non-invasive recording system Blood Pressure Analysis Systems TM BP2000 Series II (Visitech Systems, USA). Blood glucose levels were measured in the morning on an empty stomach using a GlucoCard-II glucometer (Japan). Wistar rats constituted the group of 'normotensive animals' (control) with an average weight of 232 ± 7 g, fasting glycaemia of 3.94 ± 0.09 mmol/l and systolic blood pressure of 105.0 ± 1.1 mm Hg. SHR rats constituted the group of 'hypertensive animals' with an average weight of 305 ± 6 g, fasting glycaemia level of 4.73 ± 0.10 mmol/l and systolic blood pressure of 155.7 ± 0.9 mm Hg. Under thiopental anaesthesia (50 mg/kg), the pancreas was harvested, fixed in Bouin's solution for 20 hours, and, after standard histological processing, embedded in paraffin

Table 1. Distribution of endocrinocytes in pancreatic islets

Animal groups	Area of islets, μm^2	Relative number of endocrinocytes in islets, %		Hormone concentration in endocrinocytes, Uif/ μm^2	
		beta cells	alpha cells	insulin	glucagon
Normotensive	5260 $\pm$ 686	78.80 $\pm$ 1.05	21.20 $\pm$ 1.05	2.03 $\pm$ 0.03	1.51 $\pm$ 0.05
Hypertensive	3589 $\pm$ 423*	67.82 $\pm$ 0.48**	31.42 $\pm$ 1.48**	1.62 $\pm$ 0.02*	2.06 $\pm$ 0.04**

*: significance of differences to the indicators of normotensive animal $p < 0.05$, **: significance of differences to the indicators of normotensive animal $p < 0.001$.

(MkCormick, USA). Serial 5 μm thick histological sections of the pancreas were deparaffinised and demasked in citrate buffered saline (pH = 9.0) in a PT module (Thermo Scientific, USA). Insulin, glucagon, c-Kit, Bcl-2 and p53 proteins were detected by immunofluorescence, using antibodies from Santa Cruz Biotechnology (USA). For this purpose, a mixture of antibodies to insulin or glucagon conjugated to AlexaFluor-546 and to Bcl-2, p53 or c-Kit conjugated to FITC, respectively, was prepared at a dilution of 1:200, followed by incubation in a humid chamber ($T = +4^\circ\text{C}$, 24 hours). Sections washed in phosphate buffer (pH = 7.4) were fixed in UltraCruz™ Mounting Medium in a mixture of phosphate buffer and glycerol with DAPI (Santa Cruz Biotechnology, USA) and covered with glass slides (Menzel-Glaser, Germany). The specificity of antibody binding was tested in the same way, except for incubation with primary antibodies.

The immunofluorescence reaction was studied using an AxioImager-M2 fluorescence microscope (Carl Zeiss, Germany) equipped with an AxioCam-5HRm camera (Carl Zeiss, Germany), using 38NE and 43NE high emission filters (Carl Zeiss, Germany). For fluorescence imaging, the AxioVision-4.8.2 digital image analysis system (Carl Zeiss, Germany) was used according to the method [10]. The digital image analysis system ImageJ version 2.1.0/1.53c (public open license) was used for image analysis.

For each pancreatic islet, the area of the material immunoreactive to the studied biomarkers was measured automatically. For insulin and glucagon, the area of immunoreactive material was calculated in relation to the total area of the islet and this parameter was further considered an indicator of the relative number of beta- and alpha-endocrinocytes in the pancreatic islet (%). For Bcl-2, p53, and c-Kit proteins, the area of immunoreactive material in the pancreatic islets was calculated in relation to the area of immunoreactive material to insulin or glucagon, respectively, and this parameter was considered an indicator of the relative number of Bcl-2/p53/c-Kit-expressing beta or alpha cells (%). The concentration of insulin, glucagon, Bcl-2, p53, and c-Kit in pancreatic cells was measured in arbitrary units of immunofluorescence (Uif/ μm^2) relative to nonspecific background fluorescence. At least 5 cm^2 of the total area of pancreatic sections from each animal was examined. At least 100 pancreatic islets were analysed for each marker.

The results were statistically processed in Excel Office365. Differences between the compared parameters were considered significant at $p < 0.05$ by Student's t-test. The data in the tables are presented in the form of the mean value and its error ($M \pm m$). The data in the text are presented as mean and confidence interval.

Results

The peculiarities of pancreatic islet organisation in hypertensive SHR rats were a 30 % ($p < 0.05$) decrease in the average area of pancreatic islets, a 14 % ($p < 0.001$) decrease in the number of beta cells in them, combined with an 18 % ($p < 0.001$) increase in the number of alpha endocrinocytes compared with normotensive Wistar animals (Table 1). At the same time, insulin concentration in beta-cells of hypertensive animals was decreased by about 20 % ($p < 0.001$) and glucagon concentration in alpha-cells was increased by 36 % ($p < 0.001$).

Examination of immunoreactivity to Bcl-2, p53 and c-Kit proteins in normotensive and hypertensive rats showed patterns of high and low expression in endocrinocytes of pancreatic islets (Fig. 1–3).

The pattern of endocrinocytes with a high level of expression of regulatory proteins in normotensive animals was characterised by a predominance of c-Kit-expressing endocrinocytes and a significantly lower number of Bcl-2- and p53-expressing beta- and alpha-cells (Table 2). This was also combined with higher c-Kit protein concentrations in the cells compared to Bcl-2 and p53 proteins.

Formation of hereditary hypertension in SHR rats resulted in almost 2-fold increase ($p < 0.001$) in the number of beta-endocrinocytes with a high level of Bcl-2 protein expression, combined with a slight, by 7.8 % ($p < 0.05$), increase in its concentration in insulin-synthesising cells (Table 2). On the part of the pool of glucagon-synthesising alpha-cells, there was a 3.7-fold increase in the number of cells with a high level of Bcl-2 protein expression, combined with an 82 % increase in its concentration ($p < 0.001$). At the same time, a rather significant, by 2 orders of magnitude, decrease in the number of endocrinocytes with a high level of c-Kit protein expression was observed in the alpha-cell population.

In contrast to cells with a high level of expression of regulatory proteins, the pattern of endocrinocytes with a low level of expression of these proteins in normotensive animals was characterised by a predominance of Bcl-2- and p53-expressing beta- and alpha-cells with a much lower number of c-Kit-expressing endocrinocytes (Table 3). The number of alpha-cells with low level of Bcl-2 protein expression was twice as high as the corresponding number of beta-endocrinocytes.

In contrast to normotensive animals, in SHR rats with hereditary hypertension there was a significant, order-of-magnitude reduction in the number of endocrinocytes of both types with low level of Bcl-2 protein expression. At the same time, only in alpha cells an increase in Bcl-2 protein concentration was observed

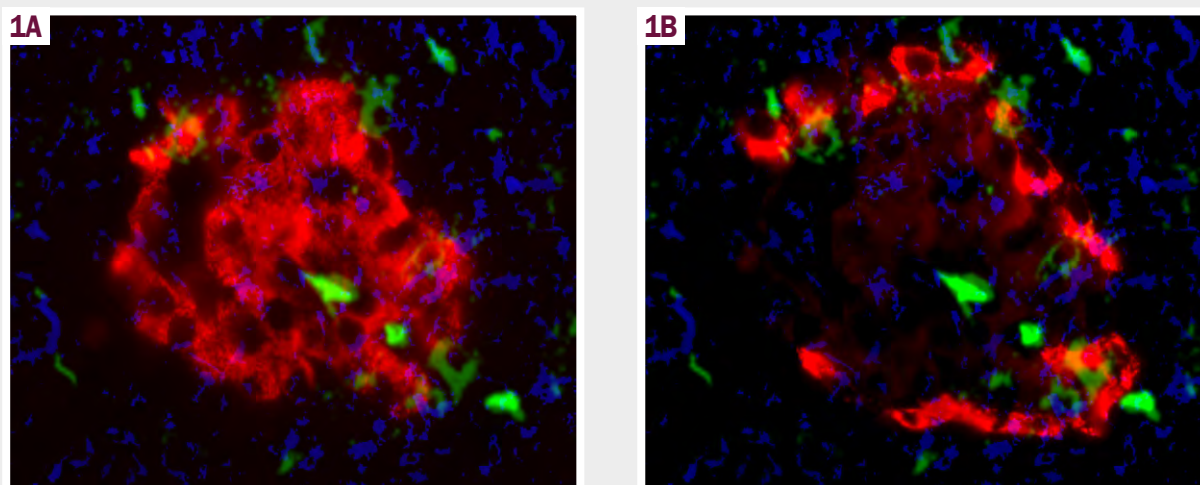


Fig. 1. Immunoreactivity with high (green fluorescence) and low (blue fluorescence) expression levels to c-Kit protein in pancreatic islets stained (red fluorescence) for insulin (A) and glucagon (B).

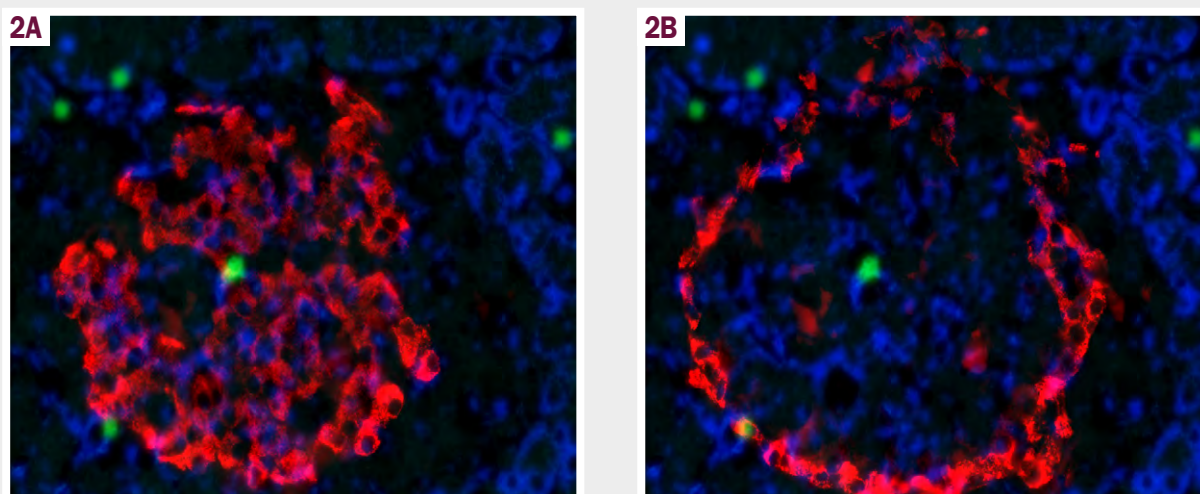


Fig. 2. Immunoreactivity with high (green fluorescence) and low (blue fluorescence) expression levels to p53 protein in pancreatic islets stained (red fluorescence) for insulin (A) and glucagon (B).

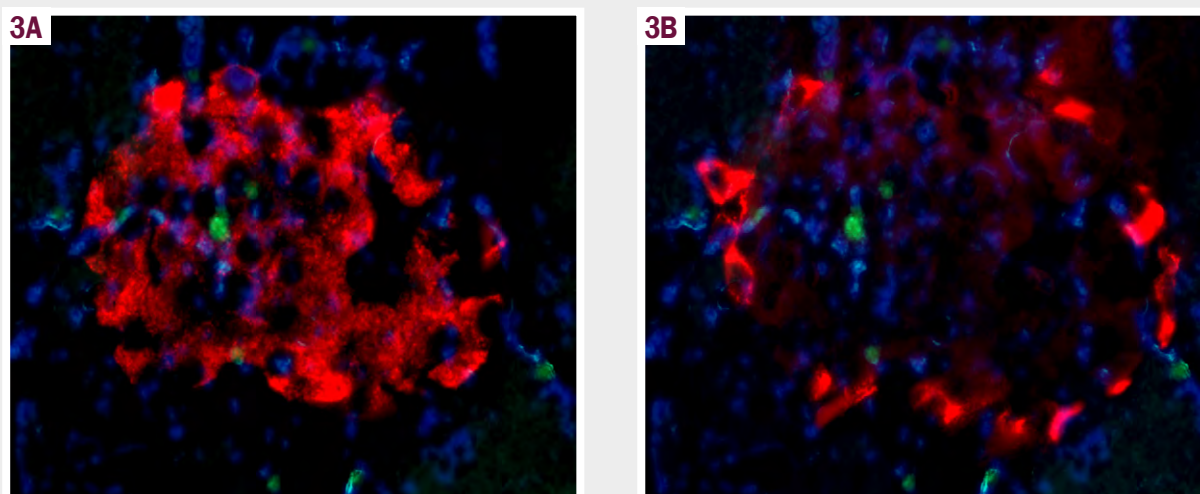


Fig. 3. Immunoreactivity with high (green fluorescence) and low (blue fluorescence) expression levels to Bcl-2 protein in pancreatic islets stained (red fluorescence) for insulin (A) and glucagon (B).

Table 2. Parameters of endocrinocytes with high expression of Bcl-2, p53 and c Kit proteins

Protein	Animal groups	Beta cells		Alpha cells	
		number of cells expressing the protein, %	protein concentration, Uif/ μm^2	number of cells expressing the protein, %	protein concentration, Uif/ μm^2
Bcl-2	Normotensive	0.199 $\pm$ 0.065	1.214 $\pm$ 0.279	0.159 $\pm$ 0.046	1.258 $\pm$ 0.311
	Hypertensive	0.383 $\pm$ 0.052*	1.676 $\pm$ 0.168	0.595 $\pm$ 0.087**	2.295 $\pm$ 0.288*
p53	Normotensive	0.803 $\pm$ 0.242	1.438 $\pm$ 0.215	0.629 $\pm$ 0.190	1.228 $\pm$ 0.222
	Hypertensive	0.833 $\pm$ 0.263	1.848 $\pm$ 0.276	1.120 $\pm$ 0.421	1.785 $\pm$ 0.264
c-Kit	Normotensive	5.689 $\pm$ 0.480	2.335 $\pm$ 0.042	2.926 $\pm$ 0.466	3.577 $\pm$ 0.177
	Hypertensive	4.855 $\pm$ 0.606	2.516 $\pm$ 0.046*	0.027 $\pm$ 0.011**	3.663 $\pm$ 0.236

*: significance of differences to the indicators of normotensive animal $p < 0.05$, **: significance of differences to the indicators of normotensive animal $p < 0.001$.

Table 3. Parameters of endocrinocytes with high expression of Bcl-2, p53 and c Kit proteins

Protein	Animal groups	Beta cells		Alpha cells	
		number of cells expressing the protein, %	protein concentration, Uif/ μm^2	number of cells expressing the protein, %	protein concentration, Uif/ μm^2
Bcl-2	Normotensive	5.586 $\pm$ 1.367	0.554 $\pm$ 0.064	12.568 $\pm$ 1.604	0.293 $\pm$ 0.061
	Hypertensive	0.594 $\pm$ 0.171**	0.553 $\pm$ 0.101	0.971 $\pm$ 0.187**	0.911 $\pm$ 0.121**
p53	Normotensive	7.267 $\pm$ 0.702	0.826 $\pm$ 0.059	9.753 $\pm$ 0.750	0.681 $\pm$ 0.069
	Hypertensive	8.378 $\pm$ 0.784	0.710 $\pm$ 0.070	10.189 $\pm$ 0.925	0.692 $\pm$ 0.080
c-Kit	Normotensive	0.782 $\pm$ 0.263	0.224 $\pm$ 0.062	0.780 $\pm$ 0.320	0.505 $\pm$ 0.145
	Hypertensive	5.028 $\pm$ 0.291**	1.674 $\pm$ 0.068**	0.044 $\pm$ 0.011*	1.301 $\pm$ 0.041**

*: significance of differences to the indicators of normotensive animal $p < 0.05$, **: significance of differences to the indicators of normotensive animal $p < 0.001$.

4

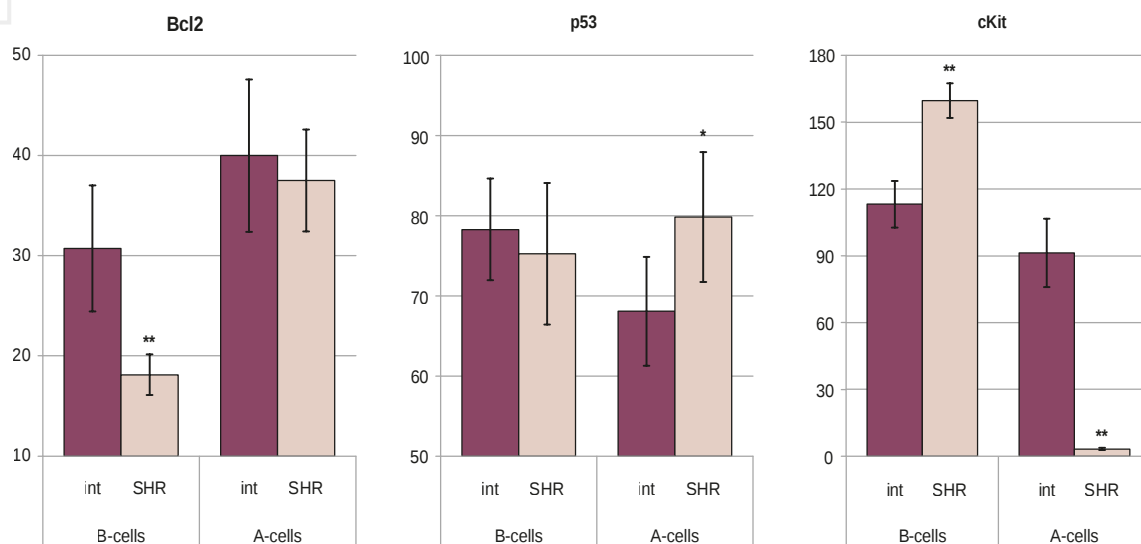


Fig. 4. Total content of regulatory proteins in pancreatic islets (Uif/1000 μm^2); *: significance of differences to normotensive animals $p < 0.05$; **: significance of differences to normotensive animals $p < 0.001$.

(3-fold, $p < 0.001$). In the beta-cell population in hypertensive rats, the number of endocrinocytes with a low level of c-Kit protein expression increased by an order of magnitude in combination with a significant increase in its concentration (7.5-fold, $p < 0.001$). At the same time, in the population of alpha-endocrinocytes in hypertensive rats, there was a significant reduction in the pool of cells with a low level of c-Kit protein expression with a twofold increase in their c-Kit protein concentration ($p < 0.001$). It should be noted that hypertensive state of SHR rats had no effect on the pattern of endocrinocytes with low level of p53 protein expression (Table 3).

Taking into account the presence among endocrine cells of the pancreas of patterns with different levels of expression of regulatory proteins, we calculated the integral characteristic of their content in pancreatic islets calculated per 1000 μm^2 of islet cross-section (Fig. 4). On the basis of the obtained results we can generalise that in the pool of insulin-synthesising beta-endocrinocytes the formation of hereditary hypertension in SHR rats is accompanied by an increase in the content of c-Kit protein ($p < 0.001$) and a decrease in the content of Bcl-2 protein ($p < 0.001$). At the same time in the pool of glucagon-synthesising alpha-cells in hypertensive animals there is an increase in the content of p53 protein ($p < 0.05$) in combination with a significant reduction in the content of c-Kit protein ($p < 0.001$).

Discussion

The study of SHR rats has shown, that these animals are one of the representative models combining genetically determined arterial hypertension and insulin resistance [10,11]. Characteristic features of insulin resistance in SHR rats include decreased sensitivity of adipose [12] and muscle tissue to insulin [13], retardation of tyrosine phosphorylation in insulin receptor and insulin substrate receptor IRS-1 [14], and suppression of GLUT-4 glucose transporter membrane translocation in adipose tissue [15]. Our studies have shown, that the formation of hereditary hypertension in SHR rats is accompanied by remodelling of the endocrine apparatus of the pancreas, which is characterised by a decrease in the average size of pancreatic islets, a reduction in the pool of beta-cells combined with a decrease in insulin concentration in them, and opposite changes in the alpha-cell pool. Our data are in agreement with the results of earlier studies [7,8] and indicate a disturbance of pancreatic islets histogenesis in hereditary hypertension under normoglycemic status.

It should be understood that maintaining a physiologically optimal number of insulin-synthesising cells in the pancreas is controlled by the interaction of molecular factors that stimulate cell proliferation, survival and differentiation on the one hand, and apoptosis on the other.

One of the factors, controlling the population of insulin-synthesising cells is the membrane protein c-Kit, which is a tyrosine kinase receptor and by means of which various regulatory molecules stimulate the differentiation of beta cells from pancreatic progenitor cells and control the subsequent migration and invasion of endocrinocytes with the formation of new pancreatic islets [16,17]. The expression of c-Kit protein in endocrine cells increases the production of VEGF-A, which is the most important regulator of

pancreatic islets angiogenesis [18], which is necessary to ensure the survival of beta cells and physiological regulation of islets function. Our data showed, that in normotensive rats among c-Kit-immunopositive beta-endocrinocytes the cells with high level of protein expression dominate, and in hypertensive animals in the pool of beta-cells the number of endocrinocytes with low level of c-Kit protein expression significantly increases, in which the concentration of c-Kit protein itself increases, as well as in endocrinocytes with high level of c-Kit expression.

At the same time, the total content of c Kit protein in beta-cells of pancreatic islets increases, which can be regarded as stimulation of regenerative potential of beta-endocrinocytes in hypertension. It seemed, that this should activate the proliferation of beta cells and lead to an increase in their number, but we obtained the opposite result: the number of beta cells in the pancreas of hypertensive rats significantly decreased, as well as the concentration of insulin in them. This differs significantly from the reaction of alpha-endocrinocytes to the formation of hypertension in SHR rats, the number of which in the islets increased together with the concentration of glucagon in them, despite a significant reduction in the number of c-Kit-immunopositive alpha-endocrinocytes and a decrease in the total content of c-Kit protein in pancreatic islets. The obtained data indicate the formation of dysregulatory disorders in the endocrine apparatus of the pancreas in hereditary hypertension. The peculiarities of pancreatic islets remodelling in hypertensive SHR rats may also depend on the expression parameters of other molecular regulators of histogenesis, in particular, apoptosis regulator proteins Bcl-2 and p53.

The p53 protein is a member of the family of pro-apoptotic cellular proteins, which has the ability to bind to sensitive DNA elements and thus induce or repress gene expression [19]. Intracellular activation of the p53 protein leads to an immediate anti-proliferative programme through a series of cellular events such as apoptosis, irreversible cell growth arrest and senescence, and cell cycle arrest with the ability to perform DNA repair after undergoing cellular stress [20]. Thus, one of the main functions of p53 protein is to monitor the functional state of cells and prevent the proliferation of damaged cells.

We previously reported, that in hypertensive SHR rats, the level of immunoreactivity to p53 protein in pancreatic islets does not differ from similar indicators in normotensive Vistar rats. In this study, it was established that despite the change in the numerical balance between beta and alpha cells in the islets, there are no interspecies differences in the intensity of p53 protein expression in endocrinocytes. Consequently, it can be assumed that the reduction in the number of beta-endocrinocytes in hypertension is not determined by the level of expression of the pro-apoptotic protein p53. On the other hand, it is necessary to take into account the need to maintain the physiological concentration of insulin in beta cells as an important factor in cell survival, since insulin, by activating the PI3K/AKT mechanism, ensures the degradation of the pro-apoptotic protein p53 in the cytoplasm and nucleus of the cell [20,21]. At the same time, stabilization of the nuclear fraction of the p53 protein can activate the transcription of pro-apoptotic genes, such as *bax* and *puma*, and suppress the expression of anti-apoptotic genes, such as *bcl-2* and *bcl-xL* [20]. Stabilized cytoplasmic p53 can be translocated into mitochondria and inter-

act with proteins of the BCL-2 family, suppressing the activity of anti-apoptotic proteins Bcl-2, Bcl-xL, and MCL-1, and enhancing the activity of pro-apoptotic proteins BAX and BAK [19,22]. In addition, the mobilization of the mitochondrial fraction of the p53 protein leads to the destabilization of the mitochondrial membrane and the release of cytochrome C into the cytosol, which leads to an increase in apoptosis and a decrease in the mass of beta cells in vitro [20,22].

It is obvious, that in order to understand the mechanisms of remodeling of pancreatic islets and changes in the number of endocrinocyte population in hereditary hypertension, it is necessary to take into account the nature of the expression of other cellular proteins involved in cell survival, for example proteins of the BCL-2 family.

The Bcl-2 protein is the main anti-apoptotic protein of the BCL-2 family and promotes cell survival. The second representatives of anti-apoptotic proteins of the BCL-2 family are BCL-xL, BCL-w, BCL2-A1/BFL-1 [19,23]. In addition, the BCL-2 protein family also includes a group of proteins that have the opposite, pro-apoptotic effect on cells: BAD, BAK, BAX, BID, BIK, BIM. There is a dynamic interaction between individual representatives of the BCL-2 protein family, which determines the strategy for implementing an anti- or pro-apoptotic effect in the event of cellular stress caused, for example, by the accumulation of reactive oxygen species in the cytosol or the action of pro-inflammatory cytokines on the cell membrane [22,23,24,25]. At the same time, the anti-apoptotic effect of the Bcl-2 protein is associated with the blocking of the synthesis of the complex of pro-apoptotic BAX/BAK proteins in the cytosol, as well as the interruption of the internal, mitochondrial, pathway of apoptosis due to the retranslocation of the active BAX/BAK complex from the mitochondria to the cytosol with its subsequent transformation into an inactive form [22,23].

We found, that in the pancreatic islets of normotensive animals, alpha- and beta-endocrinocytes with a low level of Bcl-2 protein expression dominate, and the formation of chronic hypertension significantly reduces their number. Despite the fact that hypertension increases the number of endocrinocytes with a high level of Bcl-2 protein expression, they still constitute a minor fraction of Bcl-2-immunopositive cells of pancreatic islets. At the same time, the total content of Bcl-2 protein in the population of alpha cells in hypertensive rats does not differ from the similar indicator in normotensive rats. That is, in hypertension, the anti-apoptotic potential of alpha cells is not impaired, which cannot be said about beta-endocrinocytes, in whose population the total content of the Bcl-2 protein is significantly reduced.

Thus, the present study shows, that various changes in the functional state of endocrine cells of the pancreas are formed in SHR rats, on the basis of which we can hypothesize several pathogenetic aspects explaining the remodeling of pancreatic islets in hereditary hypertension:

1) A decrease in the number of beta-cells expressing the Bcl-2 protein reduces their anti-apoptotic potential and thus facilitates the formation of pro-apoptotic proteins of the BCL-2 family, which activate the mitochondrial pathway of apoptosis of beta-endocrinocytes.

2) A decrease in the formation of insulin in beta cells contributes to the intracellular stabilization of p53 protein and the

activation of both its own pro-apoptotic activity and potentiation of the action of pro-apoptotic proteins of the BCL-2 family.

3) A decrease in the number of beta cells in the islets and a decrease in the formation of insulin in them removes the paracrine suppressive effect on the function of alpha cells.

4) Increased expression of the c-Kit protein in beta cells reflects compensation mechanisms aimed at preserving cell mass in case of increased apoptosis. However, against the backdrop of a reduction in the population of beta-endocrinocytes in the pancreas, such a mechanism should be considered ineffective.

In conclusion, it should be stated, that the problem of preserving the cell population is determined by the balance of cell proliferation stimulators and factors promoting cell survival, on the one hand, and molecular activators of cell apoptosis, on the other. Since genetically determined arterial hypertension and insulin resistance are combined in SHR rats, and with a normal level of fasting glycemia, the glucose tolerance test is impaired, the reduction in the number of insulin-synthesizing endocrinocytes in the pancreas may be the premorbid background, which precedes the first clinical manifestations of type 2 diabetes with hereditary hypertension.

Conclusions

1. The formation of hereditary hypertension in the SHR rat line leads to a reduction in the population of beta cells in the pancreatic islets, a decrease in the concentration of insulin in them, and an increase in the number of alpha-endocrinocytes.

2. In beta cells of hypertensive SHR rats, the expression of the proliferation factor – protein c-Kit increases, the expression of the anti-apoptotic protein Bcl-2 decreases, and the intracellular concentration of the pro-apoptotic protein p53 remains at the level of normotensive animals.

3. In the alpha cells of hypertensive SHR rats, the expression of the c-Kit protein is suppressed against the background of an increase in the total content of the pro-apoptotic protein p53 in the islets while maintaining the content of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in the islets at the level of normotensive animals.

Ethical approval

The research programme was reviewed and approved by the Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 10 dated 18 September 2025). The document was prepared on the basis of the "General Principles of Animal Experiments" (III National Congress on Bioethics, Kyiv, 2007) and brought into line with the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986), Directive 86/609/EEC and the Law of Ukraine "On the Protection of Animals from Cruel Treatment" No. 3447-IV of 21 February 2006.

Funding

The study was performed without financial support.

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України. ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Абрамов А. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-8520-2258

Information about the authors:

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

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Acting Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honorary Scientist and Engineering Figure of Ukraine.

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



Тарас Іваненко (Taras Ivanenko)
ivanenkovt@zsmu.edu.ua

References

- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37. doi: [10.1038/s41581-019-0244-2](#)
- Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Prim Care*. 2022;49(2):275-86. doi: [10.1016/j.pop.2021.11.004](#)
- Kamalumpundi V, Shams E, Tucker C, Cheng L, Peterson J, Thangavel S, et al. Mechanisms and pharmacotherapy of hypertension associated with type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2022;206:115304. doi: [10.1016/j.bcp.2022.115304](#). Erratum in: *Biochem Pharmacol*. 2023;207:115349. doi: [10.1016/j.bcp.2022.115349](#)
- Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J*. 2023;44(23):2066-2077. doi: [10.1093/eurheartj/ehac395](#)
- Gunawan S, Aulia A, Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Vet World*. 2021;14(7):1774-83. doi: [10.14202/vet-world.2021.1774-1783](#)
- Yang JY, Zhang L, Zhang TT, Wang CC, Zhao YC, Li XY, et al. Eicosapentaenoic acid-enriched phospholipids alleviate glucose and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats with CD36 mutation: a precise nutrition strategy. *Food Funct*. 2023;14(5):2349-61. doi: [10.1039/d2fo03016k](#)
- Tanday N, Tarasov AI, Moffett RC, Flatt PR, Irwin N. Pancreatic islet cell plasticity: Pathogenic or therapeutically exploitable? *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(1):16-31. doi: [10.1111/dom.15300](#)
- Newsholme P, Rowlands J, Rose Meyer R, Cruzat V. Metabolic Adaptions/ Reprogramming in Islet Beta-Cells in Response to Physiological Stimulators-What Are the Consequences. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(1):108. doi: [10.3390/antiox11010108](#)
- You S, Zheng J, Chen Y, Huang H. Research progress on the mechanism of beta-cell apoptosis in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:976465. doi: [10.3389/fendo.2022.976465](#)
- Hrekova TA, Melnikova OV, Kadzharian YV. Age dynamics of strain differences in the morphofunctional state of pancreatic beta- and amylin-producing cells in SHR and Wistar rats. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023;16(3):244-8. doi: [10.14739/2409-2932.2023.3.286820](#)
- Sakr HF, Sirasanagandla SR, Das S, Bima AI, Elsamanoudy AZ. Insulin Resistance and Hypertension: Mechanisms Involved and Modifying Factors for Effective Glucose Control. *Biomedicine*. 2023;11(8):2271. doi: [10.3390/biomedicine11082271](#)
- Szabó R, Börzsei D, Hoffmann A, Kiss V, Nagy A, Török S, et al. The Interplay of Lifestyle and Adipokines in the Non-Obese Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(7):1450. doi: [10.3390/antiox12071450](#)
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15-37. doi: [10.4093/dmj.2021.0280](#)
- Alves-Wagner AB, Sabino-Silva R, Campello RS, Mori RC, Machado UF. Decreased diabetes-induced glycemic impairment in WKY and SHR involves enhanced skeletal muscle Slc2a4/GLUT4 expression. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):97. doi: [10.1186/1758-5996-6-97](#)
- Mengr A, Strnadová V, Strnad Š, Vrkslav V, Pelantová H, Kuzma M, et al. Feeding High-Fat Diet Accelerates Development of Peripheral and Central Insulin Resistance and Inflammation and Worsens AD-like Pathology in APP/PS1 Mice. *Nutrients*. 2023;15(17):3690. doi: [10.3390/nu15173690](#)
- Oñate MK, Oon C, Bhattacharyya S, Low V, Chen C, Zhao X, et al. Stromal KITL/SCF Maintains Pancreas Tissue Homeostasis and Restrains Tumor Progression. *Cancer Discov*. 2025;15(5):913-29. doi: [10.1158/2159-8290.CD-24-1079](#)
- Oakie A, Wang R. β-Cell Receptor Tyrosine Kinases in Controlling Insulin Secretion and Exocytotic Machinery: c-Kit and Insulin Receptor. *Endocrinology*. 2018;159(11):3813-21. doi: [10.1210/en.2018-00716](#)
- Xiong Y, Scerbo MJ, Seelig A, Volta F, O'Brien N, Dicker A, et al. Islet vascularization is regulated by primary endothelial cilia via VEGF-A-dependent signaling. *Elife*. 2020;9:e56914. doi: [10.7554/eLife.56914](#)
- Hao Q, Chen J, Lu H, Zhou X. The ARTS of p53-dependent mitochondrial apoptosis. *J Mol Cell Biol*. 2023;14(10):mjac074. doi: [10.1093/jmcb/mjac074](#)
- Flores-López LA, Enríquez-Flores S, De La Mora-De La Mora I, García-Torres I, López-Velázquez G, Viedma-Rodríguez R, et al. Pancreatic βcell apoptosis in type 2 diabetes is related to posttranslational modifications of p53 (Review). *Mol Med Rep*. 2024;30(5):193. doi: [10.3892/mmr.2024.13317](#)
- Wang H, Guo M, Wei H, Chen Y. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):92. doi: [10.1038/s41392-023-01347-1](#)
- Kayagaki N, Webster JD, Newton K. Control of Cell Death in Health and Disease. *Annu Rev Pathol*. 2024;19:157-80. doi: [10.1146/annurev-path-mechdis-051022-014433](#)
- Schroer J, Warm D, De Rosa F, Luhmann HJ, Sinning A. Activity-dependent regulation of the BAX/BCL-2 pathway protects cortical neurons from apoptotic death during early development. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(6):175. doi: [10.1007/s00018-023-04824-6](#)
- Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(3):175-93. doi: [10.1038/s41580-018-0089-8](#)
- Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NY, Tolkach SM, Razdaibedin SM, et al. [Placental markers of miscarriage]. *Pathologia*. 2021;18(3):328-39. doi: [10.14739/2310-1237.2021.3.232302](#)
- King LE, Hohorst L, García-Sáez AJ. Expanding roles of BCL-2 proteins in apoptosis execution and beyond. *J Cell Sci*. 2023;136(22):jcs260790. doi: [10.1242/jcs.260790](#)

Role of p38 activation in changes of nitric oxide production in rat biceps femoris muscle during metabolic syndrome

O. Ye. Akimov^{id} A,B,C,D,E, A. O. Mykytenko^{id} B,C,D,E, V. O. Kostenko^{id} A,C,E,F

Poltava State Medical University, Ukraine

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

Keywords:

muscles, nitric oxide, metabolic syndrome, NO-synthases, p38 MAPK, nitrite reductases.

Ключові слова:

м'язи, оксид азоту, метаболічний синдром, NO-синтази, p38 MAPK, нітритредуктази.

Надійшла до редакції /
Received: 17.09.2025

Після доопрацювання /
Revised: 28.10.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 06.11.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Transcriptional changes in organism and muscles especially during development of metabolic syndrome (MetS) is still highly understudied. Role of p38 MAPK activation during MetS is highly debatable.

The aim of this study is to evaluate influence of administration of selective inhibitor of p38 MAPK on production and metabolism of nitric oxide in rat biceps femoris during metabolic syndrome modelling.

Materials and methods. The study was conducted on 24 mature male Wistar rats weighing 200–260 g, which were divided into 4 groups of 6 animals each: I – control group; II – MetS (received 20 % fructose for 60 days); III – SB203580 administration (received SB203580 intraperitoneally in a dose 2 mg/kg once every 3 days for 60 days); IV – SB203580 + MetS modelling. We studied activity of enzymes responsible for NOS-dependent and NOS-independent NO production and content of nitrites, peroxynitrites and nitrosothiols in rat biceps femoris.

Results. MetS modelling increased production of nitric oxide from NO-synthases and nitrate-nitrite reductive pathway, elevated content of nitrosothiols and peroxynitrite, while SB203580 during MetS modelling attenuated these changes in production of nitric oxide and nitrosothiols and peroxynitrite content.

Conclusions. P38 MAPK activation during MetS modelling increases NOS-dependent and NOS-independent NO production and leads to accumulation of nitrosothiols and peroxynitrite in rat biceps femoris.

Modern medical technology. 2025;17(4):299-305

Роль активації p38 у змінах виробництва оксиду азоту в біцепсі стегнового м'яза щурів під час метаболічного синдрому

О. Є. Акімов, А. О. Микитенко, В. О. Костенко

Транскрипційні зміни в організмі та м'язах, особливо під час розвитку метаболічного синдрому (МС), до цього часу залишаються маловивченими. Роль активації p38 MAPK під час МС є дуже дискусійною.

Мета роботи – оцінювання впливу введення селективного інгібітора p38 MAPK на продукцію та метаболізм оксиду азоту в двоголовому м'язі стегна щурів під час моделювання метаболічного синдрому.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 24 статевозрілих самцях щурів Вістар вагою 200–260 г, яких розділили на 4 групи по 6 тварин у кожній: I – контрольна група; II – МС (отримували 20 % фруктозу протягом 60 днів); III – введення SB203580 (отримували SB203580 внутрішньочеревно в дозі 2 мг/кг один раз на 3 дні протягом 60 днів); IV – SB203580 + моделювання МС. Досліджували активність ферментів, відповідальних за NOS-залежне та NOS-незалежне утворення NO, а також вміст нітритів, пероксинітритів та нітрозотіолів у двоголовому м'язі стегна щура.

Результати. Моделювання МС збільшило утворення оксиду азоту з NO-синтаз та нітрат-нітритного відновного шляху, підвищило вміст нітрозотіолів та пероксинітриту, тоді як SB203580 під час моделювання МС послабив ці зміни у виробництві оксиду азоту та нітрозотіолів, а також вмісті пероксинітриту.

Висновки. Активація P38 MAPK під час моделювання МС збільшує NOS-залежне та NOS-незалежне утворення NO та призводить до накопичення нітрозотіолів та пероксинітриту у двоголовому м'язі стегна щура.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 299-305

Nitric oxide (NO) is an important signalling molecule, which is necessary for upholding physiological functions of the muscle tissue and is often responsible for development of muscle pathologies. NO can influence the thick filament by modulation of calcium influx rate, which changes isometric force development, maximal shortening velocity, and peak power of skeletal muscle [1]. Supplementation with precursors of NO synthesis (L-citrulline and nitrates/nitrites) can augment mechanisms contributing to skeletal muscle performance, hypertrophy, and strength adaptations [2].

There are two primary pathways of nitric oxide synthesis in muscles: "oxidative" pathway and "reductive" pathway. "Oxidative" pathway is performed by set of enzymes called Nitric Oxide Synthases (NOS, EC 1.14.13.39) and is usually called NOS-dependent pathway. These set of enzymes consists from three isoforms inducible NO-synthase, endothelial NO-synthase and neuronal NO-synthase, the last two being calmodulin-dependent and are often called constitutive NO-synthases [3]. All three isoforms catalyse single reaction of L-arginine oxidation by oxygen with NADPH₂ as electron donor, which results in NO and L-citrulline formation. "Reductive" pathway of NO synthesis in muscles involves enzyme-dependent and enzyme-independent reduction of nitrates (two electron reduction) and nitrites (one electron reduction) to NO [4]. This pathway is often called NOS-independent.

However, excessive formation of NO in muscles during inflammatory or hypoxic conditions may reveal adverse effects of NO and its metabolites on muscle function. During inflammation caused by muscle injury increased production of NO is often observed. Main NO producing enzyme during inflammation is inducible NO-Synthase [5]. At the same time, a decrease in endothelial NO-synthase activity is often associated with oxidative stress development in skeletal muscles [6]. Therefore, not only the amount of NO produced from NOS-dependent pathway is important, but also the exact enzyme responsible for its production. Disruption of the balance between activities of different NOS isoforms plays a significant role in pathological processes. Skeletal muscles can be considered a reservoir for nitrate and nitrite in our body and have strong ability to activate NOS-independent pathway of NO production due abundance of xanthine oxidoreductase (XOR, EC 1.17.3.2) in muscles [7]. However, excessive activation of xanthine oxidoreductase leads to oxidative damage to the muscles [8].

It should be noted, that not only NO can cause damage to the skeletal muscles, but its metabolites may also have a pathogenetic role. For instance, during abundance of NO in tissue and subsequent increased production of reactive oxygen species (ROS) formation of peroxynitrite (ONOO⁻) is often observed. Excessive peroxynitrite formation causes protein nitration and leads to nitrosative stress, which, in turn, may cause muscle waning [9]. NO in large quantities or formed from specific enzyme (endothelial NO-synthase) may cause nitrosylation of thiol groups of proteins leading to increased leukocyte adhesion to cells containing these S-nitrosothiols and inflammation enhancement [10]. Hydrogen sulfide (H₂S) acts as another important signalling molecule often interacting with NO signalling [11].

Metabolic syndrome (MetS) is a systemic condition which is often accompanied with generalized inflammatory response in

different organs and tissues (metaflammation). MetS systemically activates several transcriptional factors like (NF-κB, Nrf-2, STAT-3, AP-1, etc.), which control reactive oxygen (ROS) and nitrogen species (RNS) production [12]. However, one of important for muscle tissue transcriptional factors, namely, p38-MAPK axis, is usually omitted in studies dedicated to influence of MetS on skeletal muscles or treated as part of NF-κB cascade, despite its ability to independently influence ROS production and glucose metabolism [13,14]. The exact role of p38-MAPK activation in metabolic changes in skeletal muscles during metabolic syndrome remains controversial and demands further studies.

Aim

The aim of this study is to evaluate influence of administration of selective inhibitor of p38 MAPK (SB203580) on production and metabolism of nitric oxide in rat biceps femoris muscle during metabolic syndrome modelling.

Materials and methods

The study was performed using 24 adult male Wistar rats (200–260 g), obtained from the accredited vivarium of Poltava State Medical University. Animals were housed under standard laboratory conditions. The chow received by animals was standard, as described by Y. Frenkel et al. (2023), and did not contain external sources of nitrates and nitrites [15]. All experimental procedures adhered to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Euthanasia was conducted under thiopental anesthesia via cardiac puncture of the right ventricle for blood collection. All animal protocols received prior approval from the Bioethics Committee of Poltava State Medical University (Protocol No. 206, dated 24.06.2022). During the preparation of this scientific article, the Bioethics Committee of Poltava State Medical University re-examined the materials contained therein, and no violations were found. (Protocol No. 240, dated 20.08.2025).

Animals were randomized into four experimental groups (n = 6 per group) as follows:

Group I – Control: Rats received identical handling as experimental groups but were administered 0.9 % sodium chloride solution in place of active compounds.

Group II – Metabolic Syndrome (MetS): MetS was experimentally induced by providing a 20 % fructose solution as the sole drinking fluid for 60 days [16].

Group III – SB203580 Treatment: Rats received intraperitoneal injections of SB203580 (Analytical grade, Sigma-Aldrich) at a dose of 2 mg/kg every third day over 60 days [17].

Group IV – MetS + SB203580: Animals were simultaneously administered SB203580 intraperitoneally (2 mg/kg every third day) and provided 20 % fructose solution as the sole source of water for 60 days.

In order to assess metabolic syndrome development we measured body-mass index, glucose content and triglycerides content in rat blood. These parameters were used to calculate insulin resistance index TyG-BMI according to Y. Zhang et al. (2022) [18]. Glucose content and triglycerides content in rat blood

were measured by kits produced by OOO NPP "Filisit-Diagnostics" (HP009.02 for glucose and HP022.04 for triglycerides).

Biochemical assays were conducted using 10 % homogenates of the biceps femoris muscle (cytosolic fraction). Total nitric oxide synthase (tNOS) activity was assessed by measuring the increase in nitrite (NO_2^-) concentration following 30-minute incubation at 37 °C in an incubation medium (3.1 mL) comprising: 2.5 mL of 161 mM Tris buffer (pH 7.4), 0.3 mL of 31 mM L-arginine, 0.1 mL of 32 μM NADPH, and 0.2 mL of 10 % tissue homogenate [19].

Constitutive NOS (cNOS) activity was determined using a modified incubation mixture (3.3 mL): 2.5 mL of 152 mM Tris buffer (pH 7.4), 0.3 mL of 29 mM L-arginine, 0.2 mL of 545 μM aminoguanidine hydrochloride, and 0.1 mL of 30 μM NADPH, with 0.2 mL of 10 % tissue homogenate incubated at 37 °C for 60 minutes. Inducible NOS (iNOS) activity was calculated as the difference between total NOS and cNOS activities, expressed as $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ protein [19].

Nitrite concentration was quantified using the Griess-Ilosvay method with 1 % sulfanilic acid in 30 % acetic acid and 0.1 % 1-naphthylamine. A 0.2 mL aliquot of the sample was diluted with 1.8 mL distilled water, followed by addition of 0.2 mL sulfanilic acid and, after 10 minutes, 0.2 mL of 1-naphthylamine. Absorbance was measured spectrophotometrically at 540 nm using a Ulab-101 spectrophotometer with a 5 mm path length cuvette [19].

Arginase (Agn) activity was determined by measuring the increase in L-ornithine concentration before and after incubation of 0.1 mL of 10 % tissue homogenate in 0.8 mL of incubation buffer containing 0.5 mL of 125 mM phosphate buffer (pH 7.0) and 0.2 mL of 6 mM L-arginine.

Nitrite reductase (NiR) activity was assessed by measuring the reduction in nitrite concentration following 60-minute incubation at 37 °C of 0.2 mL of 10 % homogenate in 2.3 mL of incubation medium containing 1 mL of 87 mM phosphate buffer (pH 7.0), 1 mL of 4.35 mM sodium nitrite, and 0.1 mL of 61 μM NADH [19,20].

Nitrate reductase (NaR) activity was assessed by decrease in nitrate content after 60 min. at $t = 37$ °C incubation of 0.2 mL of 10 % tissue homogenate in incubation medium (2.3 mL) consisting: 1 mL of 87 mM phosphate buffer (pH = 7.0), 1 mL of 4.35 mM sodium nitrate, and 0.1 mL of 61 μM NADH. We immediately took aliquot 0.2 mL of mixture to measure initial nitrate content [19,20]. After incubation we took another aliquot 0.2 mL to estimate final nitrate concentration. In order to measure nitrate concentration, we added to initial and final aliquote 0.1 mL of 0.55 % hydrazine sulfate solution and incubated for 10 min at $t = 40$ °C to reduce all nitrates to nitrites. Afterwards we estimated nitrite concentration as mentioned above.

Peroxonitrite (ONOO^-) concentrations of alkali (Na^+ , K^+) and alkaline earth (Ca^{2+}) metal derivatives were measured based on their reaction with potassium iodide in 0.2 M phosphate buffer at pH 7.0 [20].

Low-molecular-weight S-nitrosothiol (S-NO) concentrations were quantified by the nitrite increase following 30-minute incubation of 0.2 mL of 10 % homogenate in 2.6 mL of incubation medium comprising 2.0 mL of 154 mM phosphate buffer (pH 7.0), 0.1 mL of

923 μM sodium fluoride, and 0.1 mL of 854 μM mercury chloride. Nitrite content was measured immediately and after 30 minutes. The difference between initial and final values represented the S-NO concentration [19].

Hydrogen sulfide (H_2S) levels were determined spectrophotometrically based on the formation of a chromogenic complex with a specific sulfide reagent (0.4 g N,N-dimethyl-p-phenylenediamine and 0.6 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dissolved in 100 mL of 6 M HCl) [20].

Protein content in 10 % muscle tissue homogenate was measured by Biuret method.

Statistical analyses were performed using the Kruskal–Wallis non-parametric ANOVA, followed by pairwise comparisons using the Mann–Whitney U-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Data are presented as mean (M) $\pm$ standard error of the mean (SEM).

Results

Addition of 20 % fructose solution to rat daily ration in order to stimulate MetS development led to increase in blood glucose levels by 111.8 % compared to control (Table 1). Triglycerides content elevated by 206.5 %. BMI increased by 26.9 %. These changes were accompanied by increase of TyG-BMI index by 58.0 %. Therefore, we can assume, that rats developed changes typical for metabolic syndrome: hyperglycemia, insulin resistance, increased body weight and lipid content in blood.

Administration of SB203580 to animals on which we modelled MetS led to decrease in blood glucose levels by 17.2 % compared to MetS group. Triglyceride content under these conditions did not change compared to MetS group. BMI decreased by 7.6 % and TyG-BMI index dropped by 10.1 % compared to MetS group.

Modelling of MetS led to increased total NO-synthase activity of in rat biceps femoris muscle by 94.7 % compared to control group. Administration of p38 inhibitor SB203580 to healthy animals did not change the total NO-synthase activity compared to control group, however, total NO-synthase activity was by 49.0 % lower compared to MetS group. Administration of p38 inhibitor SB203580 on the background of MetS modelling decreased total NO-synthase activity by 26.5 % compared to MetS group, however, compared to control group and SB203580 administration group total NO-synthase activity was increased by 43.2 % and 44.3 %, respectively (Table 2).

Analysis of constitutive NO-synthases activity revealed that MetS modelling decreased constitutive NO-synthases activity by 41.5 % compared to control group. Administration of p38 inhibitor SB203580 to healthy animals reduced constitutive NO-synthase activity compared to control group by 34.9 %, however, it was 11.3 % higher compared to MetS group. Combination of MetS modelling and SB203580 administration had no influence on constitutive NO-synthases activity in rat biceps femoris muscle compared to MetS group.

Activity of inducible NO-synthase showed the same tendency as total NO-synthase activity. It increased by 105.7 % compared to control group. Administration of SB203580 had no effect on inducible NO-synthase activity in rat biceps femoris muscle compared to control group. Combination of MetS modelling and SB203580 administration decreased inducible NO-synthase

Table 1. Glucose and triglyceride content in rat blood, and BMI under conditions of metabolic syndrome and p38 activation inhibition by SB203580 (M ± SEM)

Parameter, units of measurement	Groups			
	Control, n = 6	MetS group, n = 6	SB203580 administration group, n = 6	MetS + SB203580 administration group, n = 6
Blood glucose content, mg/dL	70.02 ± 1.10	148.30 ± 1.99*	71.89 ± 1.33 [#]	122.72 ± 0.42 ^{*,#} ^
Blood triglyceride content, mg/dL	79.30 ± 5.06	243.09 ± 4.96*	87.45 ± 9.30 [#]	226.79 ± 6.50 ^{*,#} ^
BMI, g/cm ²	0.52 ± 0.02	0.66 ± 0.01*	0.58 ± 0.005 ^{*,#}	0.61 ± 0.004 ^{*,#} ^
TyG-BMI index	40.91 ± 1.93	64.65 ± 0.88*	46.68 ± 0.90 ^{*,#}	58.12 ± 0.42 ^{*,#} ^

*: the data are statistically significantly different from the control group ($p < 0.05$); #: the data are statistically significantly different from the experimental metabolic syndrome group ($p < 0.05$); ^: the data are statistically significantly different from the group of SB203580 administration group ($p < 0.05$).

Table 2. Parameters of NO production and metabolism of in rat biceps femoris muscle under conditions of metabolic syndrome and p38 activation inhibition by SB203580 (M ± SEM)

Parameter, units of measurement	Groups			
	Control, n = 6	MetS group, n = 6	SB203580 administration group, n = 6	MetS + SB203580 administration group, n = 6
Total NO-synthase activity, $\mu\text{mol/min per g of protein}$	1.32 ± 0.03	2.57 ± 0.13*	1.31 ± 0.03 [#]	1.89 ± 0.07 ^{*,#} ^
Constitutive NO-synthase activity, $\mu\text{mol/min per g of protein}$	0.106 ± 0.0004	0.062 ± 0.002*	0.069 ± 0.0004 ^{*,#}	0.063 ± 0.002 ^{*,#} ^
Inducible NO-synthase activity, $\mu\text{mol/min per g of protein}$	1.22 ± 0.03	2.51 ± 0.13*	1.24 ± 0.03 [#]	1.83 ± 0.07 ^{*,#} ^
Arginase activity, $\mu\text{mol/min per g of protein}$	2.39 ± 0.03	4.18 ± 0.17*	1.80 ± 0.05 ^{*,#}	1.49 ± 0.09 ^{*,#} ^
Nitrate reductase activity, $\mu\text{mol/min per g of protein}$	10.69 ± 0.65	16.54 ± 0.40*	12.11 ± 0.32 [#]	12.93 ± 0.30 ^{*,#}
Nitrite reductase activity, $\mu\text{mol/min per g of protein}$	7.64 ± 0.37	17.90 ± 0.55*	9.95 ± 0.21 ^{*,#}	11.51 ± 0.29 ^{*,#} ^
Nitrite concentration, nmol/l	9.68 ± 0.27	3.95 ± 0.11*	5.83 ± 0.15 ^{*,#}	7.65 ± 0.15 ^{*,#} ^
Peroxynitrite concentration, $\mu\text{mol/g}$	0.91 ± 0.01	1.56 ± 0.03*	0.66 ± 0.02 ^{*,#}	0.83 ± 0.07 ^{*,#} ^
Concentration of nitrosothiols, $\mu\text{mol/g}$	0.33 ± 0.01	0.41 ± 0.01*	0.225 ± 0.002 ^{*,#}	0.18 ± 0.01 ^{*,#} ^
Concentration of H ₂ S, $\mu\text{mol/g}$	8.54 ± 0.07	14.15 ± 0.15*	8.29 ± 0.23 [#]	9.60 ± 0.59 [#]

*: the data are statistically significantly different from the control group ($p < 0.05$); #: the data are statistically significantly different from the experimental metabolic syndrome group ($p < 0.05$); ^: the data are statistically significantly different from the group of SB203580 administration group ($p < 0.05$).

activity by 27.1 % compared to MetS group. Therefore, we can assume that changes in total NO-synthase activity may be attributed primarily to changes in activity of inducible NO-synthase.

Arginase activity in rat biceps femoris during MetS modelling increased by 74.9 % compared to control group. SB203580 decreased arginase activity compared to control and MetS groups by 24.7 % and by 56.9 %, respectively. SB203580 administration against the background of MetS modelling decreased arginase activity by 37.7 % compared to control, by 64.4 % compared to MetS group and by 17.2 % compared to SB203580 administration group.

Nitrate reductase activity during MetS modelling increased by 54.7 % compared to control group. Administration of SB203580 had no influence on nitrate reduction compared to control group, however, it was decreased compared to MetS group by 26.8 %. Combination of MetS modelling and SB203580 administration

decreased nitrate reductase activity by 21.8 % compared to MetS group, however, it increased by 21.0 % compared to control group.

Modelling of MetS led to increased nitrite reductase activity in rat biceps femoris by 134.3 % compared to control group. SB203580 increased nitrite reductase activity by 30.2 % compared to control group but decreased nitrite reductase activity by 44.4 % compared to MetS group. SB203580 administration against the background of MetS modelling increased nitrite reductase activity by 50.7 % compared to control, and by 15.7 % compared to SB203580 administration group, but decreased nitrite reductase activity by 35.7 % compared to MetS group.

Nitrite content in rat biceps femoris during MetS modelling decreased by 59.2 % compared to control group. SB203580 administration decreased nitrite content by 39.8 % compared to control group, but increased nitrite content compared to MetS group by 47.6 %. Combination of MetS modelling and SB203580

administration decreased nitrite content by 21.0 % compared to control group, but elevated nitrite content by 93.7 % compared to MetS group and by 31.2 % compared to SB203580 group.

Content of peroxynitrites of alkali and alkali-base metals in rat biceps femoris during MetS modelling increased by 71.4 % compared to control group. SB203580 decreased peroxynitrite content by 27.5 % compared to control group and by 57.7 % compared to MetS group. SB203580 administration against the background of MetS modelling did not change peroxynitrite content compared to control, increased it by 25.8 % compared to SB203580 administration group, but decreased it by 46.8 % compared to MetS group.

Nitrosothiols content in rat biceps femoris during MetS modelling increased by 24.2 % compared to control group. SB203580 administration decreased nitrosothiols content by 31.8 % compared to control group and by 45.1 % compared to MetS group. Combination of MetS modelling and SB203580 administration decreased nitrosothiols content by 45.5 % compared to control group, by 56.1 % compared to MetS group and by 20.0 % compared to SB203580 group.

Content of hydrogen sulfide (H_2S) in MetS group increased by 65.7 % compared to control group. Neither administration of SB203580 alone, nor its administration during MetS modelling did not influence hydrogen sulfide content in rat biceps femoris muscle compared to control group. However, compared to MetS group, SB203580 administration decreased hydrogen sulfide content by 41.4 %, while combination of MetS modelling and SB203580 administration decreased hydrogen sulfide content by 32.2 %.

Discussion

Our research results demonstrated elevated production of NO from NOS-dependent pathway of its formation in rat biceps femoris muscle during MetS modelling, as evidenced by increased total and inducible NO-synthase activities (*Table 2*). Constitutive isoforms of NO-synthase showed different tendency contributing to decrease of NO synthesis in endothelium and neurons. Such results are comparable to data obtained by other scientists and may be the evidence of metabolic changes in muscle tissue occurred due to introduction of our model of MetS [21,22]. Administration of SB203580 to healthy animals showed no disruption of NO synthesis from inducible isoform of NO-synthase, however, we discovered a reduction in its synthesis from constitutive isoforms of NO-synthase (*Table 1*). Our study can be supplemented by data obtained by Xu D. et al. (2021), who showed that p38 MAPK inhibition decreases inducible NO-synthase activity in astrocytes during inflammation [23]. According to data obtained by Xu D. et al. (2021) p38 MAPK activation under influence of Orexin-A does not fall below control levels, which corresponds to our data showing that SB203580 cannot lower p38 MAPK activation below control levels. This indicates the presence of a possible baseline of p38 MAPK activation. However, combination of MetS modelling and SB203580 administration revealed ability of SB203580 to decrease inducible NO-synthase activity due to p38 MAPK inhibition. Decrease in constitutive NO-synthase activity ob-

served in group of SB203580 administration to healthy animals corresponds to the results obtained by Huang S. et al. (2023), who showed that p38 MAPK activation stimulates endothelial NO-synthase activity [24].

Arginases (EC 3.5.3.1) are group of two isoenzymes, which control NO production by scavenging ("stealing") the substrate of NO-synthases. Increased arginase activity may lead to development of endothelial dysfunction and is a suitable target for treatment of endothelial dysfunction during MetS [25]. According to data obtained by S. Mazrouei et al. (2023) increased arginase activity always leads to decreased endothelial NO-synthase activity in endothelial cells [26]. Administration of SB203580 during MetS modelling led to decrease in arginase activity, thus lowering the possibility of endothelial dysfunction development. Li X. et al. (2023) showed that SB203580 can decrease arginase activity due to its ability to inhibit p38 MAPK activation, which can explain results observed in our study [27].

Besides their synthesizing activities inducible NO-synthase and arginase are marker enzymes of macrophage polarization, where prevalence of inducible NO-synthase in macrophage indicates M1 (pro-inflammatory) polarization, while prevalence of arginase in macrophage indicates M2 (anti-inflammatory) polarization [28]. Therefore, we can state, that modelling of MetS leads to chronic inflammation in muscles in which processes of alteration controlled by M1 macrophages are countered by processes of regeneration controlled by M2 macrophages, eventually resulting in unresolvable inflammatory state. Administration of SB203580 during MetS modelling lowers both inducible NO-synthase and arginase activities leading to an almost balanced state, where inducible NO-synthase activity slightly dominates, which may indicate presence of chronic inflammation of lower grade compared to MetS group. Such low-grade chronic inflammation will not obstruct muscle contractility, but may initiate metabolic changes in muscle, which demands further investigation.

Potent ability of muscles to convert nitrates and nitrites to NO is owned to the presence of large quantities of XOR in muscle tissues. In group, where we modelled MetS we observed increased activities of nitrate reductases and nitrite reductases. As evidenced by other scientists XOR activity is often elevated in various tissues and organs during metabolic syndrome [29,30]. Administration of SB203580 during MetS modelling lowers both activities of nitrate reductases and nitrite reductases, which may be associated with inhibition of XOR activity. Despite absence of direct control of p38 MAPK over XOR activity, it can decrease XOR activity by inhibiting STAT3 activation [31].

Summarizing state of NO production in rat biceps femoris muscle during MetS modelling we can conclude, that there is increased NO production from both NOS-dependent and NOS-independent pathways. Introduction of specific inhibitor of p38 MAPK, namely SB203580, during MetS modelling attenuated increased NO production from both NOS-dependent and NOS-independent pathways. Therefore, we can assume, that p38 MAPK activation during MetS modelling leads to NO overproduction in rat biceps femoris muscle.

Analysis of content of NO metabolites revealed, that nitrites are decreased in all study groups except control group. In

case of MetS group sharp decrease in nitrite content can be explained by radical increase in activities of nitrate reductases and nitrite reductases. Decreased nitrite content and increased nitrite reductase activity in SB203580 group can be seen as compensatory response to lowered constitutive NO-synthase activity in this group. In group of administration of SB203580 on the background of MetS modelling we can observe higher content of nitrites that in MetS and SB203580 groups, which can be explained by increased nitrate reductase and inducible NO-synthase activities, which do not compensate NO usage for formation of other NO metabolites.

Peroxynitrite, a substance most responsible for damaging effects of excessive NO production, is increased only in MetS group, which evidences SB203580 effectiveness in nitrosative stress reduction caused by MetS modelling. Decreased peroxynitrite in groups treated with SB203580 can be connected with its ability to lower ROS production [32].

Nitrosothiols may be considered the most stable and safe form of NO in the cell. Whenever necessary (lack of NO synthesis, hypoxia) nitrosothiols can release NO molecule or they can store it in for of S-NO bond (in case of abundance of NO). Nitrosothiols content is increased only in MetS group, while in groups treated with SB203580 it falls below control values, which may be indicative of insufficient amount of biologically available NO. Lack of biologically available NO naturally creates conditions where storage of nitric oxide is hampered.

Hydrogen sulfide (H_2S) is an important gaseous transmitter, which plays role in NO metabolism. In case of abundant production of NO and formation of excessive amounts of peroxynitrite, hydrogen sulfide can act as scavenger of nitrosating molecules and attenuate negative effects of excessive NO production [33]. Therefore, we can consider elevation of hydrogen sulfide in MetS group as adaptive/compensatory response to increase of NO production. Despite absence of scientific evidences about direct positive connection of p38 MAPK activation and activity of H_2S -producing enzymes our study suggests, that H_2S production depends on p38 MAPK activation, because introduction of SB203580 lowers H_2S content to control levels. Possible mechanism of such effects may lie in p38 MAPK with other redox-sensitive transcriptional cascades [34,35].

Conclusions

1. Activation of p38 MAPK during metabolic syndrome modelling increases total NOS-dependent nitric oxide production in rat biceps femoris muscle primarily due to enhancement of inducible NO-synthase activity.

2. In addition, p38 MAPK increases NOS-independent nitric oxide production and leads to accumulation of nitrosothiols and peroxynitrite in rat biceps femoris muscle during metabolic syndrome modelling.

3. Adaptive increase in hydrogen sulfide content in rat biceps femoris muscle during metabolic syndrome modelling depends on activation of p38 MAPK.

Perspectives of further scientific research: a viable approach to further investigation of possible usage of specific p38 MAPK inhibitors for treatment of metabolic syndrome is to study influ-

ence of these specific inhibitors on production and metabolism of reactive oxygen species, antioxidant defence and degradation of connective tissue components not only in skeletal muscles, but in other organs and tissues.

Funding

The study was performed without financial support

Information about the authors:

Akimov O. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4958-3695](https://orcid.org/0000-0002-4958-3695)

Mykytenko A. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Biological and Bioorganic Chemistry, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4205-2699](https://orcid.org/0000-0002-4205-2699)

Kostenko V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3965-1826](https://orcid.org/0000-0002-3965-1826)

Відомості про авторів:

Акімов О. Є., д-р філософії, доцент закладу вищої освіти, каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна

Микищенко А. О., д-р мед. наук, доцент закладу вищої освіти, каф. біологічної та біоорганічної хімії, Полтавський державний медичний університет, Україна

Костенко В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна



Олег Акімов (Oleh Akimov)

o.akimov@pdmu.edu.ua

References

- Kumar R, Coggan AR, Ferreira LF. Nitric oxide and skeletal muscle contractile function. *Nitric Oxide*. 2022;122-123:54-61. doi: [10.1016/j.niox.2022.04.001](https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.04.001)
- Gonzalez AM, Townsend JR, Pinzone AG, Hoffman JR. Supplementation with Nitric Oxide Precursors for Strength Performance: A Review of the Current Literature. *Nutrients*. 2023;15(3):660. doi: [10.3390/nu15030660](https://doi.org/10.3390/nu15030660)
- Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, Shahriar SM, Cordon B, Ma B, et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(30):e2303259. doi: [10.1002/adv.202303259](https://doi.org/10.1002/adv.202303259)
- Jones AM, Vanhatalo A, Seals DR, Rossman MJ, Piknova B, Jonvik KL. Dietary Nitrate and Nitric Oxide Metabolism: Mouth, Circulation, Skeletal Muscle, and Exercise Performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53(2):280-94. doi: [10.1249/MSS.0000000000002470](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002470)
- Zembron-Lacny A, Morawin B, Wawrzyniak-Gramacka E, Gramacki J, Jar-muzek P, Kotlega D, et al. Multiple Cryotherapy Attenuates Oxi-Inflammatory Response Following Skeletal Muscle Injury. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7855. doi: [10.3390/ijerph17217855](https://doi.org/10.3390/ijerph17217855)
- Soliman GF, Abdel-Maksoud OM, Khalifa MM, Rashed LA, Ibrahim W, Morsi H, et al. Effect of nebulolol on altered skeletal and cardiac muscles induced by dyslipidemia in rats: impact on oxidative and inflammatory machineries. *Arch Physiol Biochem*. 2022;128(2):463-73. doi: [10.1080/13813455.2019.1693599](https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1693599)
- Ortiz de Zavallos J, Woessner MN, Kelley EE. Skeletal muscle as a reservoir for nitrate and nitrite: The role of xanthine oxidase reductase (XOR). *Nitric Oxide*. 2022;129:102-9. doi: [10.1016/j.niox.2022.10.004](https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.10.004)
- Nambu H, Takada S, Maekawa S, Matsumoto J, Kakutani N, Furihata T, et al. Inhibition of xanthine oxidase in the acute phase of myocardial infarction prevents skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance. *Cardiovasc Res*. 2021;117(3):805-19. doi: [10.1093/cvr/cvaa127](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa127)
- Henrot P, Dupin I, Schilfarth P, Esteves P, Blervaque L, Zysman M, et al. Main Pathogenic Mechanisms and Recent Advances in COPD Peripheral Skeletal Muscle Wasting. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6454. doi: [10.3390/ijms24076454](https://doi.org/10.3390/ijms24076454)

10. Aguilar G, Córdova F, Koning T, Sarmiento J, Boric MP, Birukov K, et al. TNF- α -activated eNOS signaling increases leukocyte adhesion through the S-nitrosylation pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;321(6):H1083-H1095. doi: [10.1152/ajpheart.00065.2021](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00065.2021)
11. Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol Rev*. 2023;103(1):31-276. doi: [10.1152/physrev.00028.2021](https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2021)
12. Liu J, Aylor KW, Chai W, Barrett EJ, Liu Z. Metformin prevents endothelial oxidative stress and microvascular insulin resistance during obesity development in male rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022;322(3):E293-E306. doi: [10.1152/ajpendo.00240.2021](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00240.2021)
13. Zhang X, Dong Z, Fan H, Yang Q, Yu G, Pan E, et al. Scutellarin prevents acute alcohol-induced liver injury via inhibiting oxidative stress by regulating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting inflammation by regulating the AKT, p38 MAPK/NF- κ B pathways. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2023;24(7):617-31. doi: [10.1631/jzus.B2200612](https://doi.org/10.1631/jzus.B2200612)
14. Bengal E, Aviram S, Hayek T. p38 MAPK in Glucose Metabolism of Skeletal Muscle: Beneficial or Harmful? *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6480. doi: [10.3390/ijms21186480](https://doi.org/10.3390/ijms21186480)
15. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level, Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. *Pathophysiology*. 2023;30(1):37-47. doi: [10.3390/pathophysiology30010005](https://doi.org/10.3390/pathophysiology30010005)
16. Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *Biomed Res Int*. 2014;2014:263897. doi: [10.1155/2014/263897](https://doi.org/10.1155/2014/263897)
17. Yin H, Zhang J, Lin H, Wang R, Qiao Y, Wang B, Liu F. p38 mitogen-activated protein kinase inhibition decreases TNF α secretion and protects against left ventricular remodeling in rats with myocardial ischemia. *Inflammation*. 2008;31(2):65-73. doi: [10.1007/s10753-007-9050-2](https://doi.org/10.1007/s10753-007-9050-2)
18. Zhang Y, Wang R, Fu X, Song H. Non-insulin-based insulin resistance indexes in predicting severity for coronary artery disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):191. doi: [10.1186/s13098-022-00967-x](https://doi.org/10.1186/s13098-022-00967-x)
19. Yelins'ka AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2019;91(1):80-5. doi: [10.15407/ubj91.01.080](https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080)
20. Mykytenko A, Akimov O, Yeroshenko G, Neporada K. Phenformin attenuates the oxidative-nitrosative stress in the liver of rats under long-term ethanol administration. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2024;96(3):22-30. doi: [10.15407/ubj96.03.022](https://doi.org/10.15407/ubj96.03.022)
21. Tain YL, Hsu CN. Metabolic Syndrome Programming and Reprogramming: Mechanistic Aspects of Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(11):2108. doi: [10.3390/antiox11112108](https://doi.org/10.3390/antiox11112108)
22. Amer OE, Sabico S, Khattak MN, Al-Daghri NM. Circulating Nitric Oxide and Metabolic Syndrome in Arab Children and Adolescents: A Case-Control Study. *Children (Basel)*. 2023;10(2):210. doi: [10.3390/children10020210](https://doi.org/10.3390/children10020210)
23. Xu D, Kong T, Shao Z, Liu M, Zhang R, Zhang S, et al. Orexin-A alleviates astrocytic apoptosis and inflammation via inhibiting OX1R-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways in cerebral ischemia/reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(11):166230. doi: [10.1016/j.bbadis.2021.166230](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166230)
24. Huang S, Taylor CG, Zahradka P. Growth State-Dependent Activation of eNOS in Response to DHA: Involvement of p38 MAPK. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8346. doi: [10.3390/ijms24098346](https://doi.org/10.3390/ijms24098346)
25. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity and Therapeutic Targets. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:489-538. doi: [10.1007/978-3-031-63657-8_17](https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_17)
26. Mazrouei S, Petry SF, Sharifpanah F, Javanmard SH, Kelishadi R, Schulze PC, et al. Pathophysiological correlation of arginase-1 in development of type 2 diabetes from obesity in adolescents. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2023;1867(2):130263. doi: [10.1016/j.bbagen.2022.130263](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130263)
27. Li X, Hou R, Ding H, Gao X, Wei Z, Qi T, et al. Mollugin ameliorates murine allergic airway inflammation by inhibiting Th2 response and M2 macrophage activation. *Eur J Pharmacol*. 2023;946:175630. doi: [10.1016/j.ejphar.2023.175630](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175630)
28. Luo M, Zhao F, Cheng H, Su M, Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1352946. doi: [10.3389/fimmu.2024.1352946](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1352946)
29. Fujishima Y, Kita S, Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Cardiovascular significance of adipose-derived adiponectin and liver-derived xanthine oxidoreductase in metabolic syndrome. *Endocr J*. 2023;70(7):663-75. doi: [10.1507/endocrj.EJ23-0160](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ23-0160)
30. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(5):E827-34. doi: [10.1152/ajpendo.00378.2020](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00378.2020)
31. Wang G, Qian P, Jackson FR, Qian G, Wu G. Sequential activation of JAKs, STATs and xanthine dehydrogenase/oxidase by hypoxia in lung microvascular endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(3):461-70. doi: [10.1016/j.biocel.2007.08.008](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.08.008)
32. Zeng Y, Yang Q, Ouyang Y, Lou Y, Cui H, Deng H, et al. Nickel induces blood-testis barrier damage through ROS-mediated p38 MAPK pathways in mice. *Redox Biol*. 2023;67:102886. doi: [10.1016/j.redox.2023.102886](https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102886)
33. Pieretti JC, Junho CV, Carneiro-Ramos MS, Seabra AB. H₂S- and NO-releasing gasotransmitter platform: A crosstalk signaling pathway in the treatment of acute kidney injury. *Pharmacol Res*. 2020;161:105121. doi: [10.1016/j.phrs.2020.105121](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105121)
34. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3 pt 2):475-9.
35. Chekalina NI. Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek*. 2017;70(2 pt 2):286-91.

Changes in biochemical and molecular parameters of blood in patients with chronic generalized periodontitis during a course of treatment with interleukin-1 receptor antagonist

O. O. Dmytriieva^{1C,F}, S. A. Chertov^{1A,D}, I. F. Bielenichev^{1D,E}, V. I. Salnykov^{1B}, I. B. Samura^{1D,F}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Keywords:

chronic periodontitis, IL-1 β receptor antagonist, anakinra, anti-oxidant effect.

Ключові слова:

хронічний генералізований пародонтит, антагоніст рецепторів IL-1 β , анакінра, антиоксидантна дія.

Надійшла до редакції /
Received: 04.08.2025

Після доопрацювання /
Revised: 18.09.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 01.10.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

The aim of the study was to conduct a laboratory and biochemical assessment of the complex therapy of chronic generalized periodontitis (CGP) with the inclusion of an IL-1 receptor antagonist (*Anakinra*) in the therapy.

Materials and methods. Examination and treatment of 60 patients with CGP of moderate severity and 30 patients with intact periodontium aged 40 to 65 years (35 women and 25 men) were conducted. Patients were divided into 2 groups: main and control, 30 people in each. Examination and treatment were carried out with the consent of the patients in accordance with GCP standards (1996) and the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association – WMA, 2013). Patients with CGP of both groups received standard complex therapy for 30 days, which included oral hygiene; vector therapy; curettage; fixation of teeth in the correct position with specialized materials; anti-inflammatory and antiseptic medications. In addition, patients in the main group were prescribed Anakinra (1 mg/day) in the form of intraoral transgingival electrophoresis on both jaws (5 sessions). Biochemical studies included monitoring of the activity of lactate dehydrogenase (LDH), succinate dehydrogenase (SDH), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR); enzyme immunoassay of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), inducible nitric oxide synthase (iNOS), nitrotyrosine and metalloproteinase-2 (MPP-2) in the blood of patients of the control and main groups before treatment and after 30 days of treatment. Statistical processing of the results was performed using the software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARC10-J), as well as "SPSS 16.0", "Microsoft Excel 2003".

Results. It was found that the additional inclusion of Anakinra in the complex treatment of CGP potentiated the anti-inflammatory effect of the therapy that was manifested in a more pronounced, compared to the control group, decrease in the level of MMP-2, and clinical signs (depth of periodontal pockets, bleeding, tooth mobility, etc.); enhanced antioxidant action, which was confirmed by a more pronounced decrease in nitrotyrosine level, an increase in GR and GPx activity ($p < 0.05$) compared to similar indicators in patients in the control group. The inclusion of Anakinra enhanced the anti-ischemic effect of complex therapy that was manifested in a decrease in LDH levels and an increase in SDH concentration ($p < 0.05$); and also contributed to a decrease in iNOS expression and an increase in eNOS expression ($p < 0.05$) compared to similar indicators of patients in the control group.

Conclusions. The results obtained demonstrate a promising strategy of pharmacological blockade of IL-1 β receptors, which may have new prospects for the treatment of patients with CGP.

Modern medical technology. 2025;17(4):306-313

Зміни біохімічних та молекулярних показників крові у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом при курсовому лікуванні антагоністом рецепторів інтерлейкіну-1

О. О. Дмитрієва, С. О. Чертов, І. Ф. Бєленічев, В. І. Сальников, І. Б. Самура

Мета роботи – здійснити лабораторно-біохімічне оцінювання комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту при включенні до терапії антагоніста рецепторів IL-1 (Анакінри).

Матеріали і методи. Проведено обстеження та лікування 60 хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП) середнього ступеня тяжкості та 30 пацієнтів з інтактним пародонтом у віці від 40 до 65 років (35 жінок та 25 чоловіків). Пацієнтів було поділено на 2 групи – основну та контрольну, по 30 осіб у кожній. Лікування та обстеження проводили з дозволу пацієнтів згідно зі стандартами GCP (1996 року) та принципами Гельсінської декларації (World Medical Association -WMA, 2013 року). Пацієнти з ХГП обох груп протягом 30 днів отримували стандартну комплексну терапію, що включала гігієну ротової порожнини; вектор-терапію; кюретаж; фіксацію зубів у правильному положенні спеціалізованими матеріалами; проти-запальні та антисептичні препарати. Крім того, пацієнтам основної групи призначали Анакінру (1 мг/добу) у вигляді внутрішньоротового трансгінгівального електрофорезу на обидві щелепи (5 сеансів). Біохімічні дослідження включали моніторинг активності лактатдегідрогенази (ЛДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ),

глутатіонпероксидази (ГПР), глутатіонредуктази (ГР); імуноферментний аналіз ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS), нітротирозину та металопротеїнази-2 (МПП-2) у крові пацієнтів контрольної та основної груп до лікування та на 30 добу лікування. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003».

Результати. Було встановлено, що додаткове включення Анакінри в комплексне лікування ХГП потенціувало протизапальний ефект терапії, що знаходило вияв у більш вираженому, порівняно з контрольною групою, зниженні рівня МПП-2 та клінічних ознак (глибина пародонтальних кишень, кровоточивість, рухливість зубів тощо); посилювало антиоксидантний ефект комплексної терапії, що підтверджувалося більш вираженим зниженням рівня нітротирозину, підвищенням активності ГР та ГПР ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками пацієнтів контрольної групи. Включення Анакінри посилювало протиішемічну дію комплексної терапії, що знаходило вияв у зниженні рівня ЛДГ та підвищенні концентрації СДГ ($p < 0,05$); а також сприяло зниженню експресії iNOS та підвищенню експресії eNOS ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками пацієнтів контрольної групи.

Висновки. Отримані результати демонструють перспективність стратегії медикаментозної блокади рецепторів ІЛ-1 β , яка може мати нові перспективи лікування пацієнтів з ХГП.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 306-313

It is known that among periodontal diseases, the most common is chronic periodontitis, which is found in the majority of the world's population. Chronic periodontitis is characterized by a recurrent course, and in the absence of adequate modern treatment, it can lead to tooth loss, the development of pathology of organs and systems and a decrease in the quality of life [1,2,3]. Very often periodontitis treatment begins quite late, as this periodontal disease rarely manifests in the early stages and has a sufficient latent period [4,5]. Despite the successes achieved in the treatment of chronic periodontitis, the frequency of its detection, especially among young people, is indeed increasing. Therefore, optimization of drug treatment measures for chronic periodontitis by including new medications in the complex therapy, the action of which is directed at the most important target links of this pathology, is a key task of modern dentistry. The etiology of chronic periodontitis is well studied, and, in brief, includes pathogenic microorganisms (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, and *Treponema denticola*). The waste products of pathogenic microbes initiate an inflammatory reaction in periodontal tissues, which significantly increases the expression of proinflammatory cytokines such as interleukin-1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) leading to IL-1 β -dependent activation of molecular reactions including increased expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), matrix metalloproteinase 1 (MMP-1), matrix metalloproteinase 3 (MMP-3), activation of nitrosative and oxidative stress that contribute to bone resorption [6,7,8,9].

The NOD-like receptor protein-3 (NLRP3) inflammasome signaling pathway promotes IL-1 β activation, and NLRP3 inflammasome complex mRNA expression is increased in the blood of patients with gingivitis and chronic periodontitis [10,11].

Composite IL-1 genotype is significantly associated with periodontitis severity in adults [12]. IL-1 β induces high levels of iNOS mRNA, increases iNOS expression, which, under conditions of antioxidant system deficiency, leads to an increase in cytotoxic and proinflammatory forms of NO such as peroxynitrite (ONOO $^-$) and nitrosonium ions (NO $^+$), as well as superoxide (O $_2^{\bullet-}$) and hydroxyl ($\bullet$ OH) radicals.

It is known that IL-1 β specifically activates iNOS gene transcription. Specific IL-1 β blockers have been shown to reduce iNOS mRNA expression to physiological levels [13]. High levels of IL-1 β in the blood of patients with chronic periodontitis can cause systemic adverse effects such as an increased risk of developing cardiovascular diseases and diseases of the hepatobiliary system [14]. Chronic and aggressive periodontitis are both associated with significant increases in salivary NLRP3, apoptosis-associated protein containing a caspase recruitment domain (ASC), and IL-1 β [15]. Currently, IL-1 family members are considered as promising new therapeutic targets for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity [16]. Thus, data were obtained that antibacterial medications such as minocycline, doxycycline, roxithromycin, amoxicillin and metronidazole when administered locally into periodontal pockets of microspheres had a limited effect on IL-1 β . However, this limited effect of these agents disappears within 6 months [17,18,19].

IL-1 β receptor/antibody antagonists are of greater interest to pharmacologists and clinicians. However, the clinical efficacy of IL-1 blockers of varying selectivity and affinity in periodontitis has hardly been studied. IL-1 blockers such as *Anakinra*, *Rilonacept* and *Canakinumab* exhibiting significant anti-inflammatory effects both in experimental studies and in clinical use, are of theoretical interest in the treatment of periodontitis [20].

Anakinra is a recombinant homologue of the IL-1 α and IL-1 β antagonist, and by blocking these receptors, prevents the cascade of inflammatory reactions in pathological conditions and during the formation of the inflammasome. Since 2001, Anakinra has been approved for the treatment of rheumatoid arthritis, autoinflammatory syndromes and idiopathic recurrent pericarditis, as well as chronic inflammatory conditions such as familial Mediterranean fever (FMF), TNF- α receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), and gout [21]. There are a number of clinical trials underway for Anakinra in chronic inflammatory diseases, including type 1 diabetes, atherosclerosis, hepatitis (NCT01903798) and chronic kidney disease. Anakinra has a short half-life of 4–6 hours, requiring frequent dosing [22,23].

Topical application of Anakinra, both as a dental gel and by electrophoresis, appears to be very promising for the treatment of

periodontitis. Convincing experimental results have been obtained for the topical application of Anakinra in chronic generalized periodontitis in animals [23] that justifies its clinical use in the complex therapy of chronic periodontitis.

Aim

To provide a laboratory and biochemical assessment of the complex therapy of chronic generalized periodontitis with the inclusion of a recombinant IL-1 receptor antagonist (*Anakinra*).

Materials and methods

We examined 60 patients with chronic generalized periodontitis (CGP) of moderate severity aged 40 to 65 years (35 women and 25 men). The study also included 30 patients with intact periodontium who were undergoing a preventive examination by a dentist. All patients were examined and treated at the University Clinic of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, and the Modern Center for Dental Implantation "Chertov Clinic" (Zaporizhzhia). Depending on the therapy, patients were divided into 2 groups: the main and control, 30 people each. The inclusion criteria were moderate chronic generalized periodontitis and informed voluntary consent to complex treatment. Exclusion criteria were the presence of acute or exacerbation of chronic infectious or autoimmune diseases, acute allergic reactions, oncological and mental illnesses, long-term hormonal therapy, diseases of the pituitary gland and thyroid gland, and hypersensitivity to therapeutic agents.

Patients with CGP in both groups received a standard treatment complex for 30 days including oral hygiene; anti-inflammatory agents; antiseptic medications in the form of gel or rinses, as well as agents based on propolis and solcoseryl. Patients in both groups also received vector therapy, curettage, and fixing teeth in the correct position using specialized materials.

Patients of the main group, in addition to the main treatment, received Anakinra (Kineret) (Sobi – Swedish Orphan Biovitrum, Sweden) at the beginning of the entire course of treatment in the form of 5 sessions (10 days) of intraoral two-jaw transgingival electrophoresis (1 mg/day). For electrophoresis, the device "ZAPOVIT" POTOK-01M LLC "BIOMED" (Ukraine) was used. Anakinra was diluted in a physiological solution with the addition of 0.5 M phosphate buffer at pH 6.8. Gingival electrodes of the "Jumper cables" type were used with disposable conductive pads made of carbon paper. The current strength was 5 mA for 15 min. The medication was administered from the negative pole.

Bioethical aspects of research. The study was conducted with the consent of the patients in accordance with the basic standards of GCP (1996), the European Convention on Human Rights and Biomedicine of 04.04.1997, and in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki in its latest version, adopted at the 64th General Assembly of the World Medical Association (WMA), Fortaleza, Brazil, October 2013 [24,25,26]. This study was approved by the Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No 3 dated 12.06.2023). All patients were explained the nature of the examination and treatment. All participants in this study gave their consent or refused it.

Blood collection and preparation of biological material. Before and after 30 days of treatment, blood was taken from the cubital vein of patients in all groups, and placed in a test tube with the anticoagulant ETDA. Blood plasma and lymphocytes were isolated by centrifugation in an Eppendorf-5804R centrifuge (Eppendorf, USA) using Hanks' solution and a Ficoll-P gradient with a specific density of 1.077 g/cm³ (Merck KGaA, Germany).

Biochemical research. In blood lymphocytes, the activity of lactate dehydrogenase (LDH) was determined using a kit from Cormay (Poland) on an ACCENT-200 biochemical analyzer (Poland). Succinate dehydrogenase (SDH) activity was also determined in lymphocytes using the Succinate Dehydrogenase Activity Assay Kit (Colorimetric; Cat. No.: ab228560, Abcam Company, UK). Glutathione peroxidase (GPX) activity was determined in blood plasma using the Glutathione Peroxidase Assay Kit (Colorimetric) (Cat. No.: ab102530, Abcam Company, UK).

Glutathione peroxidase (GPX) activity was determined in blood plasma using the Glutathione Peroxidase Assay Kit (Colorimetric; Cat. No.: ab102530, Abcam Company, UK). Glutathione reductase (GR) activity in blood plasma was determined spectrophotometrically by monitoring the rate of NADPH oxidation at 340 nm [27]. Measurements were carried out on an Eppendorf BioSpectrometr spectrophotometer (USA).

Enzyme immunoassay. The concentration of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) was determined in blood plasma using the ELISA Kit for eNOS (cat. No. SEA868Hu; Cloud-Clone Corporation, USA). In blood plasma, the concentration of inducible nitric oxide synthase (iNOS) was determined using the ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 2, Inducible (NOS2) (Cat. No. HEA837Hu; Cloud-Clone Corporation, USA). In blood plasma, the concentration of nitrotyrosine was determined using the ELISA Kit for Nitrotyrosine (NT) (Cat. No. CEB863Ge Cloud-Clone Corporation, USA). The concentration of metalloproteinase-2 (MPP-2) was determined in blood plasma using the Human MMP-2 ELISA Kit (Cat. No. KE00077; Proteintech, Germany). All parameters were determined using an Immunochem-2200 analyzer, USA.

Statistical analysis. All obtained research data were statistically processed using the software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPY804I382130ARCN10-J), "SPSS 16.0", and "Microsoft Excel 2003". The arithmetic mean (M), and the error of the arithmetic mean (m) were calculated. To identify intergroup and intragroup differences, Student's t-test and Fisher's angular transformation were used. Selected statistical procedures and algorithms were implemented as specially written macros in the corresponding programs. For all types of analysis, differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Examination of patients before the start of treatment revealed the following features in patients with intact periodontium (relatively healthy): no signs of bleeding, tooth mobility or gum inflammation were found, while patients in the control and main groups had visual changes in the gums, such as swelling, bluish tint, thickened edges, poor fit to the teeth, and changes in gum contour, the presence of pathological pockets (up to 5 mm) with serous and serous-purulent exudate, dental plaque, tartar, tooth

Table 1. Molecular parameters of blood from patients with CGP before and after 30-day drug treatment

Groups of patients	eNOS, pg/ml	iNOS, pg/ml	MMP-2, ng/ml	Nitrotyrosine, ng/ml
Relatively healthy (intact periodontium), n = 30	61.8 ± 4.7	12.8 ± 0.8	0.8 ± 0.03	2.8 ± 0.11
Control group at admission, n = 30	18.3 ± 4.5 ¹	34.3 ± 2.7 ¹	14.8 ± 1.5 ¹	23.4 ± 2.1 ¹
Control group after treatment for 30 days, n = 30	22.4 ± 3.5 ¹	32.4 ± 6.5 ¹	8.2 ± 0.5 ^{*.1}	18.3 ± 1.9 ^{*.1}
Main group at admission, n = 30	17.9 ± 2.1 ¹	36.3 ± 2.7 ¹	15.9 ± 1.7 ¹	24.7 ± 2.1 ¹
Main group (<i>Anakinra</i>) after treatment, n = 30	55.6 ± 5.2 ^{*.1#}	15.2 ± 2.1 ^{*.1#}	3.2 ± 0.1 ^{*.1#}	6.8 ± 0.5 ^{*.1#}

¹: the indicators are statistically significant compared to the data of the intact group ($p < 0.05$); *: compared to the data before treatment ($p < 0.05$); #: compared to the control group ($p < 0.05$).

Table 2. Biochemical blood parameters of patients with CGP before and after 30-day drug treatment

Groups of patients	GR, $\mu\text{M/l}$	GPx, pg/ml	SDH, nM/ml/min	LDH, IU/L
Relatively healthy (intact periodontium), n = 30	4.8 ± 0.7	7.8 ± 0.3	26.8 ± 1.3	342.8 ± 34.1
Control group at admission, n = 30	2.3 ± 0.5 ¹	3.3 ± 0.7 ¹	17.2 ± 2.4 ¹	545.4 ± 62.1 ¹
Control group after treatment for 30 days, n = 30	2.5 ± 0.5 ¹	3.7 ± 0.5 ¹	19.8 ± 3.5 ¹	427.3 ± 51.2 [*]
Main group at admission, n = 30	2.1 ± 0.1 ¹	3.3 ± 0.5 ¹	17.2 ± 1.5 ¹	553.3 ± 47.8 ¹
Main group (<i>Anakinra</i>) after treatment, n = 30	4.0 ± 0.6 ^{*.1#}	4.2 ± 0.2 ^{*.1#}	19.2 ± 2.3 ¹	355.8 ± 37.5 [*]

¹: the indicators are statistically significant compared to the data of the intact group ($p < 0.05$); *: compared to the data before treatment ($p < 0.05$); #: compared to the control group ($p < 0.05$).

mobility, and signs of inflammation. Thus, the main signs of CGP of moderate severity were identified and clinically confirmed in patients.

Analysis of biochemical and enzyme immunoassay studies of blood from patients with CGP in the control and main groups before the start of treatment revealed signs of ischemia, significant inflammation, and activation of oxidative stress against the background of disturbances in the nitroxidergic system and deprivation of the antioxidant enzymatic system. Thus, before the start of treatment in the blood of patients with CGP of both groups were detected an increase in the concentration of nitrotyrosine by 8.3–8.8 times ($p < 0.05$) against the background of a decrease in the activity of GR (by 52–56.2 %) and GPR (on average by 57.7 %) ($p < 0.05$) compared with the values of the intact group (Tables 1 and 2).

All this indicates a significant activation of oxidative stress reactions during periodontal inflammation. Also, in the blood of patients with CGP of both groups before treatment, a decrease in the activity of SDH (on average by 35.8 %), and an increase in the activity of LDH (by 55.8–59.3 %) were found compared with the values of the intact group ($p < 0.05$), which indicates the manifestation of ischemia in periodontitis (Tables 2).

Before the start of treatment, an increase in the concentration of MMP-2 (by 18.5–19.8 times; $p < 0.05$) in the blood from patients with CGP of both groups was recorded compared with the values of the intact group, which indicated significant inflammation (Table 1). The identified pathological processes occurred against the background of an increase in the expression of iNOS (by 2.7–2.8 times) and a decrease in the expression of eNOS (by 70.4–71.0 %, $p < 0.05$) compared with the values of the intact group (Table 1).

After a one-month course of CGP complex therapy (including removal of dental deposits and plaque, rational hygiene, curettage of periodontal pockets, vector therapy, pharmacotherapy), an improvement in the clinical picture was revealed, such as reduction of hyperemia, bleeding gums, and bad breath. However, the benefits identified were more pronounced in patients with CGP in the main group, who additionally received Anakinra (1 mg/day) via electrophoresis.

Thus, in patients of the main group, additional prescription of IL-1 antagonist in the complex treatment of CGP led to a more significant reduction in the depth of periodontal pockets (up to 1–2 mm, whereas in the control group – up to 3–4 mm), cessation of discharge from them and epithelialization of their bottom, as well as minimization of bleeding from the gums. A more pronounced decrease in tooth mobility was also noted in the main group 30 days after complex therapy against the background of a more pronounced improvement in the gum picture than in patients in the control group (the mucous membrane was denser; the gums were more tightly attached to the neck of the tooth, less edematous, and did not differ in color from the intact gum).

Biochemical and enzyme immunoassay studies of the blood from patients of the control and main groups one month after complex treatment of CGP also revealed improvements, such as reduced inflammation, inhibition of oxidative stress, normalization of the nitrogen monoxide system. Thus, in patients of the main group, with the additional administration of Anakinra in the complex therapy of CGP, a significant decrease in the concentration of MMP-2 in the blood (by 80 %) was observed compared to the start of treatment. In the control group, the level of MMP-2 decreased by 44.6 % compared to baseline values ($p < 0.05$).

The concentration of MMP-2 in the blood of patients in the main group was lower than the concentration of MMP-2 in the control group ($p < 0.05$), which indicates a significant increase in the anti-inflammatory action of complex therapy due to the inclusion of Anakinra.

A decrease in nitrotyrosine (by 72.5 %) was also observed 30 days after treatment compared to the initial values ($p < 0.05$). The concentration of nitrotyrosine in the blood of patients in the main group was lower than the concentration of nitrotyrosine in patients of the control group after 30 days of treatment ($p < 0.05$). Also, in patients of the main group, after 30 days of treatment, an increase in the activity of antioxidant enzymes was observed: GR – by 1.9 times, and GPX – by 1.27 times ($p < 0.05$) compared to the initial values, which indicated an increase in the antioxidant action of the therapy with the inclusion of Anakinra.

In the blood of patients of the control group, no significant changes in the activity of GR and GPX were detected before and after 30-day treatment. Also, in the blood of patients in the main group after 30-day treatment, a decrease in iNOS expression by 58.1 % was detected compared to the initial levels ($p < 0.05$), and an increase in eNOS expression by 3.1 times was detected compared to the baseline data.

In patients of the control group, no significant changes in the expression of NOS isoforms were detected before and after treatment. Thus, the inclusion of Anakinra in the complex therapy of CGP leads to normalization of the expression of NOS isoforms and, possibly, enhances its anti-inflammatory effect by interrupting NO-dependent proinflammatory mechanisms. No significant changes in SDH activity were observed in the blood of patients from either the control or main group before and after treatment. However, a significant decrease in LDH activity was detected, indicating a mild reduction in ischemic disturbances in the periodontium after 30 days of treatment.

Thus, in the blood of patients in the main group, there was a decrease in LDH by 33.4 % compared to the initial values of this group ($p < 0.05$), and by 21.6 % – in the control group ($p < 0.05$). We found a significant difference in the LDH activities of the main and control groups of patients with CGP after 30 days of complex therapy. Thus, the additional inclusion of the IL-1 receptor antagonist Anakinra in the complex treatment of CGP led to a significant improvements in therapy results compared to basic therapy, as evidenced by the results of clinical examination and the results of biochemical and enzyme immunoassay studies, namely a reliable decrease in the levels of markers of inflammation, oxidative stress, ischemia, and disturbances in the NO production system.

Discussion

CGP is a disease with complex causal mechanisms, which includes both the interaction of pathogenic microorganisms and human immune-inflammatory reactions, as well as genetic and environmental factors [28]. The IL-1 family of interleukins, more than any other cytokine family, includes key signaling molecules that initiate and maintain periodontal inflammation [29]. IL-1 β is mainly expressed by macrophages, dendritic cells, and can also be expressed by gingival fibroblasts, periodontal ligament cells, and osteoblasts. IL-1 β triggers numerous inflammatory reactions,

contributes to the development of periodontitis, and can disrupt local blood circulation, leading to generalized periodontal ischemia. IL-1 β acts as a powerful stimulant of bone tissue resorption and affects the mechanisms of pyroptosis in the periodontium [30]. IL-1 β increases the expression of collagenolytic enzymes, matrix metalloproteinases (MMPs) promoting the degradation of the extracellular matrix and leading to bone resorption and tissue destruction [31].

Our data are consistent with the results of other studies, which also showed significant expression of MMP-2 under the influence of IL-1 β , and which plays a role in modeling the extracellular matrix, including periodontal tissues, and is associated with the progression of periodontitis [23,24]. In addition, IL-1 β stimulates the production of other MMPs, such as MMP-1, MMP-3, and MMP-9, in osteoblasts, human periodontal ligament cells, and gingival fibroblasts. Increased concentrations of MMP-2 have been detected in blood and saliva samples, and increased expression of MMP-2 mRNA has been detected in fibroblasts, and connective tissue, adjacent to the sulcular epithelium in patients with aggressive periodontitis [32]. Elevated levels of MMP-2 were detected in blood and saliva samples, and increased expression of MMP-2 mRNA was detected in fibroblasts of connective tissue adjacent to the sulcular epithelium in patients with aggressive periodontitis [33]. IL-1 β increases the synthesis of proinflammatory and vasoconstrictor prostaglandins, stimulates osteoclastogenesis [12,16].

Our results on the nitroxidergic system disorder in patients with CGP are confirmed by other studies, which demonstrate that IL-1 β enhances expression of iNOS in periodontal tissue cells during inflammation and increases the production of NO and its cytotoxic products. It was shown that an increase in the gingival bleeding index, inhibition of platelet aggregation and adhesion, a decrease in alveolar bone height, and an increase in absorption were mediated by increased production of cytotoxic NO products [30,34].

Increased production of cytotoxic forms against the background of antioxidant deficiency leads to the initiation of nitrosative stress, a specific marker of which is nitrotyrosine. We and other researchers found significant increase of nitrotyrosine levels in the blood of and saliva of patients with CGP. Nitrosative stress plays an important role in the progression of periodontitis and directly, due to reactions of oxidative modification and nitrosylation of active sites of proteins, and nucleic acids, leads to tissue damage, impaired regeneration, and increased inflammation in the periodontium [35,36,37].

The activity of nitrosative stress and the resulting aggravation of inflammation in the periodontium occurs against the background of deprivation of the glutathione system characterized by a deficiency of reduced glutathione in the blood of patients with CGP [38,39], as well as a decrease in the activity of GR and GPX, which we identified in this research, and in the experiment [40]. Reduced GPX expression results in upregulation of the NF- κ B pathway playing a critical role in inflammation, acting as a central regulator of the immune response; and oxidative stress activation in periodontitis [41]. GSH regulates IL-1 β -induced NO production by modulating iNOS mRNA expression, and also regulates the expression of prostaglandins, proinflammatory cytokines, and is

able not only to limit the negative effects of nitrosative stress, but also to reduce inflammation [42,43].

In periodontitis, IL-1 β -mediated hypoxia results in decreased SDH activity and a reversal of electron flow; and allows fumarate to serve as the final electron acceptor in the electron transport chain that subsequently leads to succinate accumulation. Excess succinate stabilizes HIF-1 α , inhibits prolyl hydroxylases, and interacts with succinate receptor 1 (SUCNR1) on immune cells, increasing periodontal inflammation. Increased expression of SUCNR1 in the periodontium enhances the severity of periodontitis through an inflammatory response. High levels of succinate against the background of SDH inhibition impair ATP synthesis and oxidative phosphorylation, and increase ROS production [44,45,46].

Excessive levels of IL-1 β , a pro-inflammatory cytokine, along with periodontal bacteria, such as *P. gingivalis*, *T. forsythia*, and *F. nucleatum*, are directly involved in the formation of mitochondrial dysfunction in periodontitis leading to increased hypoxia, oxidative stress, apoptosis of periodontal ligament stem cells and gingival epithelial cells [47,48].

Taking into account the above, as well as experimental data, the strategy of blocking IL-1 β may have new prospects in the treatment of CGP. Anakinra blocks both IL- α and IL-1 β , and suppresses the production of TNF- α , MMP-9, MMP-2, MMP-8, which trigger the inflammatory cascade. Thus, blockade of IL-1 β inhibits increased expression of the nuclear transcription factors AP-1 and NF- κ B, changes the behavior of target cells, and leads to suppression of the acute inflammatory response, expression of iNOS, MMP-2, NADPH oxidase, reduces the initiation of oxidative stress, and mitochondrial dysfunction [49,50].

By inhibiting MMP-2 expression, Anakinra helps to slow down the destruction of connective tissue, and bone loss associated with periodontitis. By blocking IL-1 β , Anakinra reduces not only the inflammatory response, but also ROS production, and decreases IL-1 β -induced deprivation of glutathione-dependent enzyme expression, and glutathione synthesis [51]. Increasing antioxidant and cytoprotective components of the complex therapy of CGP with the inclusion of Anakinra may be due to an increase in the expression of HSP70 during the blockade of IL-1, as well as the activation of redox-sensitive transcription factors AP-1, NF- κ B and NF-1, which increase the expression of GPX [52]. Anakinra has some unique advantages over other biological medications blocking IL-1. Anakinra has demonstrated an excellent safety profile in long-term use in patients of all ages [53,54,55,56]. The short half-life of Anakinra allows flexible dosing and reduces excessive immunosuppression. In addition, rapid elimination of the drug after discontinuation allows for more effective control of adverse effects, such as hepatotoxicity, particularly in critically ill patients [57].

Conclusions

1. Based on the conducted molecular-biochemical and clinical studies, it was established that additional inclusion of the IL-1 β receptor antagonist (Anakinra, 1 mg/day, 5 sessions of electrophoresis) is effective in the treatment of chronic generalized periodontitis.

2. Additional inclusion of Anakinra in the complex treatment of CGP potentiates the anti-inflammatory effect of therapy, such as a decrease in MMP-2 ($p < 0.05$) compared to the indicators of patients in the control group.

3. The inclusion of Anakinra led to the development of an antioxidant effect during complex therapy of CGP characterized by a decrease in nitrotyrosine levels, an increase in the activity of GR and GPX ($p < 0.05$) compared to the data of patients in the control group, and an anti-ischemic effect characterized by a decrease in LDH levels and an increase in SDH concentration ($p < 0.05$) compared to the values of patients with CGP in the control group.

4. Additional inclusion of Anakinra led to a decrease in iNOS expression, and an increase in eNOS expression ($p < 0.05$) compared to the data of patients in the control group.

Prospects for further research. The results obtained demonstrate a promising strategy of pharmacological blockade of IL-1 β , which may have new prospects for the treatment of patients with CGP.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

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

ORCID ID: 0009-0003-5259-2212

Chertov S. O., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgical and Propaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9867-1061

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

ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

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

ORCID ID: 0009-0002-9199-2174

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

ORCID ID: 0000-0001-5352-3209

Відомості про авторів:

Дмитрієва О. О., аспірант каф. хірургічної та пропедевтичної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Чертов С. О., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. хірургічної та пропедевтичної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Сальников В. І., асистент каф. хірургічної та пропедевтичної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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



Iryna Samura (Ірина Самура)
irinasamura77@gmail.com

References

- Gasner NS, Schure RS. Periodontal disease. [Updated 2025 May 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590>
- Łasica A, Golec P, Laskus A, Zalewska M, Gędaj M, Popowska M. Periodontitis: etiology, conventional treatments, and emerging bacteriophage and predatory bacteria therapies. *Front Microbiol.* 2024;15:1469414. doi: [10.3389/fmicb.2024.1469414](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1469414)
- Hudson D, Ayares G, Taboun Z, Malhi G, Idalsoaga F, Mortuza R, et al. Periodontal disease and cirrhosis: current concepts and future prospects. *eGastroenterology.* 2025;3(1):e100140. doi: [10.1136/egastro-2024-100140](https://doi.org/10.1136/egastro-2024-100140)
- InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006. Overview: Gingivitis and periodontitis. [Updated 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279593>
- Roshna T, Nandakumar K. Generalized aggressive periodontitis and its treatment options: case reports and review of the literature. *Case Rep Med.* 2012;2012:535321. doi: [10.1155/2012/535321](https://doi.org/10.1155/2012/535321)
- Singh SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal infection and its putative links with alzheimer's disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137357. doi: [10.1155/2015/137357](https://doi.org/10.1155/2015/137357)
- Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, Prochazkova J, Duskova J. Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res.* 2014;2014:476068. doi: [10.1155/2014/476068](https://doi.org/10.1155/2014/476068)
- Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Juliana IF. Periodontitis and its inflammatory changes linked to various systemic diseases: a review of its underlying mechanisms. *Biomedicine.* 2022;10(10):2659. doi: [10.3390/biomedicine10102659](https://doi.org/10.3390/biomedicine10102659)
- Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJ, Gul SS, Sha A, Chapple IL. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol.* 2023;15(1):2197779. doi: [10.1080/20002297.2023.2197779](https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2197779)
- Hashim N, Babiker R, Mohammed R, Rehman MM, Chaitanya NC, Gobar B. NLRP3 inflammasome in autoimmune inflammatory diseases and periodontitis advance in the management. *J Pharm Bioallied Sci.* 2024;(Suppl 2):S1110-9. doi: [10.4103/jpbs.jpbs_1118_23](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1118_23)
- Xu X, Wu X, Yue G, An Q, Lou J, Yang X, et al. The role of Nod-like receptor protein 3 inflammasome activated by ion channels in multiple diseases. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(6):1397-410. doi: [10.1007/s11010-022-04602-1](https://doi.org/10.1007/s11010-022-04602-1)
- Brodzikowska A, Górka R, Kowalski J. Interleukin-1 genotype in periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2019;67(6):367-73. doi: [10.1007/s00005-019-00555-4](https://doi.org/10.1007/s00005-019-00555-4)
- Pignatelli P, Fabietti G, Ricci A, Piattelli A, Curia MC. How Periodontal Disease and Presence of Nitric Oxide Reducing Oral Bacteria Can Affect Blood Pressure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7538. doi: [10.3390/ijms21207538](https://doi.org/10.3390/ijms21207538)
- Rinčić G, Gaćina P, Virović Jukić L, Rinčić N, Božić D, Badovinac A. Association between periodontitis and liver disease. *Acta Clin Croat.* 2022;60(3):510-18. doi: [10.20471/acc.2021.60.03.22](https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.22)
- Abraham D, Singh A, Goyal A. Salivary levels of NLRP3 protein are significantly raised in chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *J Indian Soc Periodontol.* 2023;27(6):552-8. doi: [10.4103/jisp.jisp_185_23](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_185_23)
- Al-Qahtani AA, Alhamlan FS, Al-Qahtani AA. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review. *Trop Med Infect Dis.* 2024;9(1):13. doi: [10.3390/tropicalmed9010013](https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010013)
- Sholapurkar A, Sharma D, Glass B, Miller C, Nimmo A, Jennings E. Professionally delivered local antimicrobials in the treatment of patients with periodontitis – a narrative review. *Dent J (Basel).* 2020;9(1):2. doi: [10.3390/dj9010002](https://doi.org/10.3390/dj9010002)
- Elashiry M, Morandini AC, Cornelius Timothy CJ, Ghaly M, Cutler CW. Selective Antimicrobial Therapies for Periodontitis: Win the "Battle and the War". *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6459. doi: [10.3390/ijms22126459](https://doi.org/10.3390/ijms22126459)
- Ancuța DL, Alexandru DM, Muselin F, Cristina RT, Coman C. Assessment of the Effect on Periodontitis of Antibiotic Therapy and Bacterial Lysate Treatment. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5432. doi: [10.3390/ijms25105432](https://doi.org/10.3390/ijms25105432)
- Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2022;13:888392. doi: [10.3389/fimmu.2022.888392](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888392)
- Romano M, Piskin D, Kul Cinar O, Sag E. Familial Mediterranean Fever; Recent Advances, Future Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(7):813. doi: [10.3390/diagnostics15070813](https://doi.org/10.3390/diagnostics15070813)
- Geng J, Wang F, Huang Z, Chen X, Wang Y. Perspectives on anti-IL-1 inhibitors as potential therapeutic interventions for severe COVID-19. *Cytokine.* 2021;143:155544. doi: [10.1016/j.cyt.2021.155544](https://doi.org/10.1016/j.cyt.2021.155544)
- Dmytrieva OO, Bielenichev IF, Burlaka BS. Optimisation of the composition of safe dental gel with IL-1 β antagonist for the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Zaporozhye Medical Journal.* 2024;26(2):134-43. doi: [10.14739/2310-1210.2024.2.292521](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.292521)
- Bojarczuk A. Ethical Aspects of Human Genome Research in Sports-A Narrative Review. *Genes (Basel).* 2024;15(9):1216. doi: [10.3390/genes15091216](https://doi.org/10.3390/genes15091216)
- Park J, Park S, Kim K, Hwang W, Yoo S, Yi GS, et al. An interactive retrieval system for clinical trial studies with context-dependent protocol elements. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238290. doi: [10.1371/journal.pone.0238290](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238290)
- Research must do no harm: new guidance addresses all studies relating to people. *Nature.* 2022;606(7914):434. doi: [10.1038/d41586-022-01607-0](https://doi.org/10.1038/d41586-022-01607-0)
- Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Makheyeva L, Morozova O, Oksenykh V, et al. Methodological approaches to experimental evaluation of neuroprotective action of potential drugs. *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10475. doi: [10.3390/ijms251910475](https://doi.org/10.3390/ijms251910475)
- Pupin TI, Nemesh OM, Honta ZM, Shylyvskiy IV, Moroz KA, Bumbar OI. [Modern aspects of generalized periodontitis treatment in patients with a somatic pathology]. *Zaporozhye Medical Journal.* 2020;22(1):122-8. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2020.1.194649](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194649)
- Papathanasiou E, Conti P, Carinci F, Lauritano D, Theoharides TC. IL-1 Superfamily members and periodontal diseases. *J Dent Res.* 2020;99(13):1425-34. doi: [10.1177/0022034520945209](https://doi.org/10.1177/0022034520945209)
- Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):2. doi: [10.1038/s41368-019-0068-8](https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8)
- Jain S, Sundar S, Haritha JS, Natanasabapathy V. Comparison of interleukin-1 β concentrations in posttreatment endodontic disease and other pulpal and periapical conditions – A clinical study. *J Conserv Dent Endod.* 2024;27(8):843-8. doi: [10.4103/JCDE.JCDE_324_24](https://doi.org/10.4103/JCDE.JCDE_324_24)
- Jansson L, Lundmark A, Modin C, Gustafsson A, Yucel-Lindberg T. Levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), MMP-2, MMP-3, osteopontin, pentraxin-3, and thymic stromal lymphopoietin in crevicular fluid samples from peri-implantitis, periodontitis, and healthy sites. *J Periodontol Res.* 2025;60(5):473-83. doi: [10.1111/jre.13338](https://doi.org/10.1111/jre.13338)
- Radzki D, Negri A, Kusiak A, Obuchowski M. Matrix Metalloproteinases in the Periodontium-Vital in Tissue Turnover and Unfortunate in Periodontitis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2763. doi: [10.3390/ijms25052763](https://doi.org/10.3390/ijms25052763)
- Wang Y, Huang X, He F. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):3929-35. doi: [10.3892/etm.2019.8044](https://doi.org/10.3892/etm.2019.8044)
- Toczewska J, Konopka T, Zalewska A, Maciejczyk M. Nitrosative stress biomarkers in the non-stimulated and stimulated saliva, as well as gingival crevicular fluid of patients with periodontitis: Review and clinical study. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(3):259. doi: [10.3390/antiox9030259](https://doi.org/10.3390/antiox9030259)
- Wang L, Lu W, Ju W, Yao W, Shi C, Yang X, et al. The salivary metabolomics analyses reveal the variable metabolites in distinct staging of periodontitis. *BMC Oral Health.* 2025;25(1):480. doi: [10.1186/s12903-025-05792-y](https://doi.org/10.1186/s12903-025-05792-y)
- Toczewska J, Maciejczyk M, Zalewska A, Konopka T. Gingival fluid and saliva concentrations of selected non-enzymatic antioxidants in periodontitis. *Dent Med Probl.* 2022;59(4):555-64. doi: [10.17219/dmp/148051](https://doi.org/10.17219/dmp/148051)
- Binti Badlishah Sham NI, Grant MM. Role of glutathione in neutrophil chemotaxis in periodontitis. *Oral (Basel).* 2023;3(4):526-38. doi: [10.3390/oral3040043](https://doi.org/10.3390/oral3040043)
- Liu W, Guo D. Oxidative stress in periodontitis and the application of antioxidants in treatment: a narrative review. *Front Physiol.* 2025;16:1485367. doi: [10.3389/fphys.2025.1485367](https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1485367)
- Salnykov V, Belenichev I, Makheyeva L, Skoryna D, Oksenykh V, Kamysny O. Antioxidant Mechanisms of the Protective Action of Selenase in Experimental Chronic Generalized Periodontitis. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(3):186. doi: [10.3390/cimb47030186](https://doi.org/10.3390/cimb47030186)
- Palathingal P, Mahendra J, Annamalai PT, Varma SS, Mahendra L, Thomas L, et al. A Cross-Sectional Study of Serum Glutathione Peroxidase: An Antioxidative Marker in Chronic Periodontitis and Chronic Kidney Disease. *Cureus.* 2022 Feb 8;14(2):e22016. doi: [10.7759/cureus.22016](https://doi.org/10.7759/cureus.22016)
- Kwon DH, Lee H, Park C, Hong SH, Hong SH, Kim GY, et al. Glutathione Induced Immune-Stimulatory Activity by Promoting M1-Like Macrophages Polarization via Potential ROS Scavenging Capacity. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(9):413. doi: [10.3390/antiox8090413](https://doi.org/10.3390/antiox8090413)

43. Santos LL, Silva AT, Ferreira IC, Souza AV, Justino AB, Santos DW, et al. A lower serum antioxidant capacity as a distinctive feature for women with HER2+ breast cancer: A preliminary study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5973. doi: [10.3390/cancers14235973](https://doi.org/10.3390/cancers14235973)
44. Xu F, Guo Y, Thomas SC, Saxena A, Hwang S, Vardhan M, et al. Succinate modulates oral dysbiosis and inflammation through a succinate receptor 1 dependent mechanism in aged mice. *Int J Oral Sci*. 2025;17(1):47. doi: [10.1038/s41368-025-00376-6](https://doi.org/10.1038/s41368-025-00376-6)
45. Guo Y, Xu F, Thomas SC, Zhang Y, Paul B, Sakilam S, et al. Targeting the succinate receptor effectively inhibits periodontitis. *Cell Rep*. 2022;40(12):111389. doi: [10.1016/j.celrep.2022.111389](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111389)
46. Huang H, Li G, He Y, Chen J, Yan J, Zhang Q, et al. Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation: implications for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2024;15:1404441. doi: [10.3389/fimmu.2024.1404441](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1404441)
47. Deng Y, Xiao J, Ma L, Wang C, Wang X, Huang X, et al. Mitochondrial Dysfunction in Periodontitis and Associated Systemic Diseases: Implications for Pathomechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1024. doi: [10.3390/ijms25021024](https://doi.org/10.3390/ijms25021024)
48. Jiang W, Wang Y, Cao Z, Chen Y, Si C, Sun X, et al. The role of mitochondrial dysfunction in periodontitis: from mechanisms to therapeutic strategy. *J Periodontol Res*. 2023;58(5):853-63. doi: [10.1111/jre.13152](https://doi.org/10.1111/jre.13152)
49. Meng L, Wen W. Mitochondrial dysfunction in diabetic periodontitis: mechanisms and therapeutic potential. *J Inflamm Res*. 2025;18:115-26. doi: [10.2147/JIR.S492041](https://doi.org/10.2147/JIR.S492041)
50. Iwata T, Mizoguchi Y, Yoshimoto T, Tsumura M, Sakura F, Johnson JR, et al. Monoallelic mutations in MMD2 cause autosomal dominant aggressive periodontitis. *J Exp Med*. 2025;222(9):e20231911. doi: [10.1084/jem.20231911](https://doi.org/10.1084/jem.20231911)
51. Bhol NK, Bhanjadeo MM, Singh AK, Dash UC, Ojha RR, Majhi S, et al. The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: mechanistic insights and therapeutic potentials of various antioxidants and anti-cytokine compounds. *Biomed Pharmacother*. 2024;178:117177. doi: [10.1016/j.biopha.2024.117177](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117177)
52. Michalak KP, Michalak AZ. Understanding chronic inflammation: couplings between cytokines, ROS, NO, Cai2+, HIF-1 α , Nrf2 and autophagy. *Front Immunol*. 2025;16:1558263. doi: [10.3389/fimmu.2025.1558263](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1558263)
53. Green EA, Metz D, Galinsky R, Atkinson R, Skuza EM, Clark M, et al. Anakinra Pilot – a clinical trial to demonstrate safety, feasibility and pharmacokinetics of interleukin 1 receptor antagonist in preterm infants. *Front Immunol*. 2022;13:1022104. doi: [10.3389/fimmu.2022.1022104](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1022104)
54. Sota J, Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, et al. Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2233-40. doi: [10.1007/s10067-018-4119-x](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4119-x)
55. Khani E, Shahrabi M, Rezaei H, Pourkarim F, Afsharirad H, Solduzian M. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2022;111:109075. doi: [10.1016/j.intimp.2022.109075](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109075)
56. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1157. doi: [10.3389/fphar.2018.01157](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01157). Erratum in: *Front Pharmacol*. 2019;10:148. doi: [10.3389/fphar.2019.00148](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00148)
57. Yamanaka G, Ishida Y, Kanou K, Suzuki S, Watanabe Y, Takamatsu T, et al. Towards a treatment for neuroinflammation in epilepsy: interleukin-1 receptor antagonist, Anakinra, as a potential treatment in intractable epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6282. doi: [10.3390/ijms22126282](https://doi.org/10.3390/ijms22126282)

Фармакотерапевтична дія систем транспорту кверцетину за експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого кислотною аспірацією

Н. В. Степанова^{1, C, E, F}, З. С. Суворова^{2, B, C, D}, О. Є. Ядловський^{2, C, E, F}, Г. С. Григор'єва^{2, A, C, E, F},
Н. Ф. Конахович^{2, C, E}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

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

Ключові слова:

кверцетин, аспірація, гострий респіраторний дистрес-синдром, ліпосоми.

Keywords:

quercetin, aspiration, acute respiratory distress syndrome, liposomes.

Надійшла до редакції /
Received: 02.10.2025

Після доопрацювання /
Revised: 17.11.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 03.12.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Подано прогнозне обґрунтування й експериментальне підтвердження фармакотерапевтичної дії кверцетину, інкорпорованого у фосфатиділхолінові ліпосоми або матрицю повідону, у моделі гострого респіраторного дистрес-синдрому, що індукований інтратрахеальною аспірацією хлороводневої кислоти.

Мета роботи – встановити феномен фармакотерапевтичної дії кверцетину в системах транспорту при гострому респіраторному дистрес-синдромі, зумовленому кислотною аспірацією, за різних способів введення для експериментального обґрунтування поширення клінічної трансляції відомих препаратів кверцетину.

Матеріали і методи. Дослідження здійснено з дотриманням норм біоетики на білих мишах лінії Balb/c (25–30 г, обох статей) із віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Модель гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) відтворювали інтратрахеальною інстиляцією 0,1 N HCl після анестезії пропофолом; контрольні тварини отримували фізіологічний розчин. Вивчали два препарати: Ліпофлавіон® (ліпосомальна форма кверцетину) та Корвітин® (водорозчинний кверцетин). Зразки вводили внутрішньовенно та/або інгаляційно за різними схемами протягом 5 діб. Ефективність оцінювали за виживаністю, зміною маси тіла, клінічним станом та морфологією тканин легень і серця. Для гістології зразки фіксували у формаліні, заливали в парафін, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та досліджували світловою мікроскопією. Статистичну обробку здійснювали з використанням критерію Шапіро–Вілکا, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) або критерію Краскела–Волліса ($p \leq 0,05$). Аналіз здійснювали у Microsoft Excel та з використанням онлайн-калькулятора Statistics Kingdom.

Результати. Встановлено феномен лікувально-профілактичного ефекту досліджених систем транспорту кверцетину (лікарські засоби Ліпофлавіон і Корвітин) за протекторним впливом на динаміку виживаності (зростання до 100 %), нормалізації клінічного стану та маси тварин за індукції ГРДС кислотною аспірацією. Фармакотерапевтичну дію інгаляційного та ін'єкційного введення досліджених препаратів кверцетину візуалізовано за гісто-морфологічною картиною відновлення структури та протидії запальному процесу у таргетних легенях і бронхах, що глибоко уражені у моделі ГРДС.

Висновки. Отримані експериментальні результати мають сприяти обґрунтуванню клінічної трансляції лікарських засобів на основі систем транспорту кверцетину в медичній технології лікування ГРДС.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 314-320

Pharmacotherapeutic effect of quercetin delivery systems in experimental acute respiratory distress syndrome induced by acid aspiration

N. V. Stepanova, Z. S. Suvorova, O. Ye. Yadlovskiy, G. S. Grygorieva, N. F. Konakhovich

Predictive justification and experimental confirmation of the pharmacotherapeutic effect of quercetin incorporated into the phosphatidylcholine liposomes or the povidone matrix in a model of acute respiratory distress syndrome induced by intratracheal aspiration of hydrochloric acid are presented.

Aim. To establish the phenomenon of the pharmacotherapeutic action of quercetin in transport systems in acute respiratory distress syndrome caused by acid aspiration, using various methods of administration in order to provide experimental justification for the broader clinical translation of known quercetin formulations.

Materials and methods. The study was conducted in compliance with bioethical standards using Balb/c mice (25–30 g, both sexes) from the vivarium of the State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was modeled by intratracheal instillation of 0.1 N HCl after propofol anesthesia. Control animals received sterile saline. Two drugs were studied: Lipoflavon® (liposomal quercetin formulation) and Corvitin® (water-soluble quercetin de-

rivative). The samples were administered intravenously and/or by inhalation according to different regimens for 5 days. Therapeutic efficacy was assessed by survival, body weight dynamics, clinical status, and histological examination of lungs and heart. Tissue samples were fixed in formalin, paraffin-embedded, sectioned, stained with hematoxylin-eosin, and examined by light microscopy. Statistical analysis was performed using the Shapiro–Wilk normality test, one-way analysis of variance (ANOVA), or Kruskal–Wallis criterion ($p \leq 0.05$). The analysis was performed in Microsoft Excel and using the Statistics Kingdom online calculator.

Results. The phenomenon of the therapeutic and prophylactic effect of the studied quercetin transport systems (drugs Lipo flavon and Corvitin) was established in terms of their protective effect on the dynamics of survival (growth up to 100 %), normalization of the clinical condition and weight of animals during ARDS induction by acid aspiration. The pharmacotherapeutic effect of inhalation and injection administration of the studied quercetin preparations was visualized by the histo-morphological picture of structural restoration and anti-inflammatory process in the target lungs and bronchi, which are deeply affected in the ARDS model.

Conclusions. The obtained experimental results should contribute to the justification of the clinical translation of drugs based on quercetin transport systems in the medical technology of ARDS treatment.

Modern medical technology. 2025;17(4):314-320

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), в основі якого лежить дифузне запалення легенів із гострою дихальною недостатністю, може виникати за різних важких патологічних станів (пневмонія різного генезу, травма, сепсис, аспірація небезпечних факторів, зокрема внаслідок воєнних і катастрофальних подій) [1,2].

Загальні наслідки безпрецедентного поширення ГРДС при пандемії COVID-19 [3,4] було оцінено як «неприпустимо високу смертність за недостатньої ефективності фармакотерапії» [1,5]. Показово, що на тлі емпіричної поліпрагмазії незамінним компонентом фармакотерапії ГРДС є проти-запальні препарати [3,6]. Цей фактор при лікуванні ГРДС актуалізує запит на протизапальні засоби, що поєднують багатофункціональність дії з належним профілем безпеки. До таких засобів належить природний 3,3',4',5,7-пента-оксифлавонол кверцетин (КВ) [7]. Висока антиоксидантна активність КВ (т. зв. «універсальний антиоксидант») визначає його потужний протизапальний потенціал у поєднанні з тромбін-інгібуючою і спазмолітичною дією [8,9], що важливо в контексті акцентованої при ГРДС активації запального каскаду і системи згортання крові. Специфіку механізму протизапального ефекту визначають дані докінг-аналізу *in silico* щодо впливу КВ на модуляцію структури специфічних біомішених циклооксигеназ внаслідок «гідрофобно-водневої» взаємодії з амінокислотними групами з енергією зв'язку порядку -9 кКал/моль [6].

Доцільність використання КВ при лікуванні ГРДС привертає увагу до систем його транспорту, які здатні підвищити вкрай низьку біодоступність індивідуального КВ та орієнтовані на парентеральне введення, що необхідно за важкого стану пацієнта зі зруйнованим комплаєнсом [10,11]. Згідно з наративом «Систем транспорту ліків» (Drug delivery systems), у цій роботі досліджено ліцензовані препарати «Ліпофлавонол» та «Корвітин», які створено на основі КВ, інкорпорованого до фосфатиділхолінових ліпосом та до матриці повідону відповідно.

Мета роботи

Встановити феномен фармакотерапевтичної дії КВ у системах транспорту при ГРДС, зумовленому кислотною

аспірацією, за різних способів введення для експериментального обґрунтування поширення клінічної трансляції відомих препаратів КВ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях, що проведені відповідно до норм біоетики, використано 70 білих мишей лінії Balb/c вагою 25–30 г обох статей із розведення віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Після карантину тварин розподіляли на групи за методом рандомізованих номерів. Тварин утримували у пластикових клітках по одній тварині з вільним доступом до корму та води у стандартних умовах віварію (22–24 °С, вологість 30–70 %, цикл освітлення 12 год. світло/12 год. темрява).

Модель гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), зумовленого кислотною аспірацією (НСІ-модель) [12] відтворювали інтратрахеальною інстиляцією соляної кислоти (0,1 N HCl, pH 1,5) з попередньою анестезією внутрішньовенно пропофолом (0,1 мл/мишу, 1 % розчин). Перед кислотною аспірацією миші голодували протягом ночі, отримуючи воду *ad libitum*. Контрольні тварини пройшли таку саму процедуру, але замість соляної кислоти інтратрахеально отримували стерильний фізіологічний розчин.

Лікування проводили такими препаратами.

Тест-зразок № 1. Препарат Ліпофлавонол (серія 11301321, АТ «Фармстандарт-Біолік») у формі ліофілізованого порошку. Склад: лецитин-стандарт – 550 мг, кверцетин – 15 мг, допоміжна речовина – лактози моногідрат.

Тест-зразок № 2. Препарат Корвітин (серія 0540123, НВЦ «Борщагівський ХФЗ») у формі ліофілізованого порошку. Склад: кверцетин – 500 мг (у перерахуванні на суху речовину), повідон – 450 мг, допоміжна речовина – гідроксид натрію.

В експерименті тварин розподілили на вісім груп, а саме дві контрольні (по 5 тварин) та шість дослідних (по 10 тварин): 1) контрольна група – інтактні тварини; 2) введення тваринам інтратрахеально 0,9 % розчину натрію хлориду; 3) тварини без лікування (НСІ-модель); 4) тварини, які отримували Ліпофлавонол шляхом інгаляційного введення (НСІ-модель); 5) тварини, які отримували Ліпофлавонол шляхом внутрішньовенного введення (НСІ-модель); 6) тварини, які отримували

Ліпофлавіон шляхом інгаляційного та внутрішньовенного введення (НСІ-модель); 7) тварини, які отримували Корвітин шляхом інгаляційного введення (НСІ-модель); 8) тварини, які отримували Корвітин шляхом внутрішньовенного введення (НСІ-модель).

Із застосуванням низки незалежних фізико-хімічних методів проведено якісну та кількісну ідентифікацію КВ у тест-зразках та підтверджено його ліпосомальний статус у складі Ліпофлавіону.

В усіх лікувальних схемах тест-зразки застосовували у вигляді емульсії у стерильному 0.9 % розчині натрію хлориду. Уведену дозу продукту (мг/кг маси тіла) розраховували за вмістом КВ з урахуванням його вмісту КВ у флаконі Ліпофлавіону або Корвітину.

Лікувальну активність Ліпофлавіону та Корвітину оцінювали протягом 7 діб після відтворення НСІ-моделі ГРДС при варіюванні способів введення за такими схемами: а) одна внутрішньовенна ін'єкція безпосередньо перед відтворенням моделі, далі по 1 ін'єкції кожні 24 год протягом 5 днів; б) одна інгаляція через 2 год перед відтворенням моделі, наступні інгаляції раз на добу з інтервалом 24 год протягом 5 діб; в) одна внутрішньовенна ін'єкція безпосередньо перед відтворенням моделі, далі – одна інгаляція через 2 год після відтворення моделі, наступні інгаляції раз на добу з інтервалом 24 год протягом 5 діб.

Оцінювали вплив тест-зразків на виживаність, зміни маси тіла та клінічний стан тварин протягом 6 діб після індукції ГРДС. Клінічний огляд тварин здійснювали за утримання в руках на відкритій площині двічі на добу.

При морфологічних дослідженнях здійснювали евтаназію тварин під легким ефірним наркозом через 24 год після останнього введення препарату. Зразки тканин фіксували в 10 % нейтральному формаліні, проводили дегідратацію в етанолі та вміщували у парафінові блоки. Зрізи зразків забарвлювали гематоксилін-еозиниом та вивчали на світловому мікроскопі з фото-реєстрацією.

Усі експериментальні процедури відповідають вимогам Методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України та біоетичних стандартів (протокол від 25.09.2025 року № 01.09.25, затверджений на засіданні Комісії з питань біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних науки України»).

Статистичну обробку експериментальних результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики. Попередньо здійснювали перевірку на відповідність закону нормального розподілу за допомогою критерію Шапіро–Вілکا. Для даних, що відповідали закону нормального розподілу, застосовували параметричні методи, зокрема однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). У випадках відхилення від закону нормального розподілу використовували непараметричні методи – критерій Краскела–Волліса. Опрацювання масиву даних здійснювали за допомогою стандартного пакета Microsoft Excel та спеціалізованого онлайн-калькулятора статистики. Відмінності між експериментальними результатами вважали достовірними при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати

У таблицях 1 та 2 наведено результати оцінювання фармакологічної активності Ліпофлавіону та Корвітину за показниками виживаності та маси тіла тварин, що вижили.

Після відтворення НСІ-моделі ГРДС відзначено негативну динаміку виживаності: зростання загибелі від 10 % до 60 % тварин у період від 1 до 7 доби (табл. 1). Патологія супроводжувалась зниженням рухової активності, загальмованістю, птозом. Тварини перебували у неприродній позі. Дихальний цикл та глибина дихання були порушені. Споживання їжі та води було суттєво знижено, що супроводжувалось зниженням ваги тіла тварин (табл. 2). Певне покращення спостерігали на 7 добу після моделювання патології, але відновлення клінічного стану тварин не відбувалось.

Після інтратрахеальної інстиляції фізіологічного розчину жодна тварина не загинула, хоча відзначено відносно зниження рухової активності та ваги тіла за повного відновлення стану тварин до 7 доби.

КВ у досліджених системах транспорту, що введені за запропонованими схемами, прогнозовано справляє лікувальну дію на тлі НСІ-моделі ГРДС.

Інгаляційне, внутрішньовенне та комбіноване (внутрішньовенне й інгаляційне) застосування Ліпофлавіону практично запобігало загибелі тварин (лише за в/в введення загибель 20 % на 7 день; порівн. 60 % патологія). Протягом трьох діб після моделювання патології відновлювались рухова активність і координація рухів, тонус мускулатури та дихання тварин.

Внутрішньовенне й інгаляційне застосування Корвітину суттєво зменшувало загибель тварин: на 40 % та 30 % відповідно на 7 день спостереження. При цьому протягом двох діб зберігалось зниження рухової активності мишей (з порушенням координації рухів, птозом, зниженням тонусу мускулатури та кінцівок, ускладненням дихання), але вже з 3 доби спостереження стан тварин, які вижили, значно покращувався.

Фармакологічну активність обох тест-систем транспорту КВ характеризує також позитивний вплив на динаміку маси тіла, що наприкінці періоду спостереження засвідчує природний набір ваги тварин, тоді як у НСІ-моделі ГРДС середня маса знизилась на 10,5 % (за зниження споживання їжі та води як частини патологічної клінічної картини) (табл. 2).

Зазначимо, що фармакологічна дія Ліпофлавіону та Корвітину за впливом на виживаність і динаміку маси тварин підтверджена за всіх застосованих схем введення, причому порівняно вищий ефект досягнуто за суміщення внутрішньовенного й інгаляційного застосування Ліпофлавіону.

Внаслідок відтворення аспіраційної НСІ-моделі верифіковано характерні морфологічні ознаки ГРДС як тяжкого запального ураження легенів та візуалізовано фармакотерапевтичний ефект КВ у досліджених системах транспорту КВ.

Розвиток ГРДС виявляється у легенях і бронхах (рис. 1 та 2) вираженням повнокров'ям з альтерацією стінки судин, запальними змінами легеневого інтерстиція та паренхіми (у т. ч. формуванням абсцедуючої пневмонії) з набряком перибронхіальної та периваскулярної сполучної тканини та інфільтрацією лімфоцитами, проявами бронхіоліту, дифузним

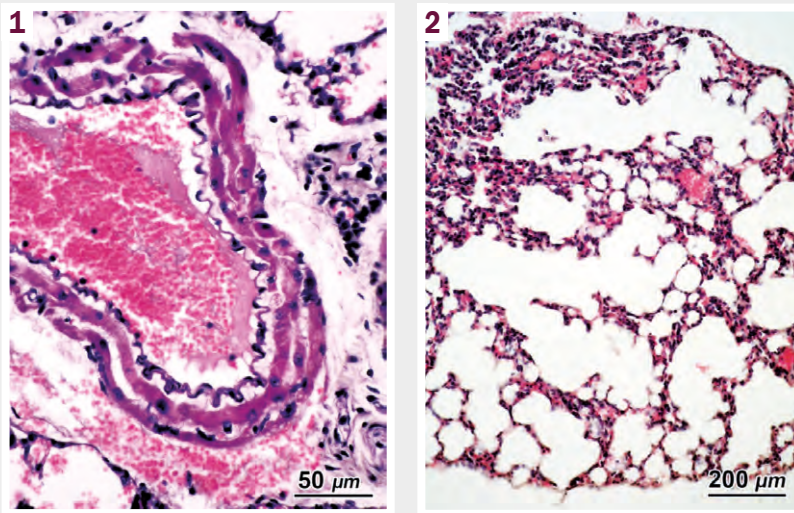


Рис. 1. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Підендотеліальний набряк в інтимі артерії, нерівномірне потовщення та гофрованість її внутрішньої еластичної мембрани, набряк гладком'язових волокон і розширення просторів між ними. Гематоксилін та еозин.

Рис. 2. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Вогнище емфіземи на периферії легеневої часточки. Гематоксилін та еозин.

Таблиця 1. Вплив досліджених тест-зразків КВ на виживаність тварин при ГРДС у моделі кислотної аспірації

Група тварин	Кількість тварин у групі на день спостереження: кількість тих, що вижили/вихідна кількість				
	Вихідна	1 день	3 день	5 день	7 день
Контроль (інтакт)	5	5/5	5/5	5/5	5/5
Інстиляція – 0,9 % розчин NaCl	5	5/5	5/5	5/5	5/5
Аспірація – HCl-модель	10	9/10	6/10	5/10	4/10
HCl-модель + Ліпофлавіон (інгаляція)	10	10/10	10/10	10/10	10/10
HCl-модель + Ліпофлавіон (ін'єкція)	10	10/10	10/10	10/10	9/10
HCl-модель + Ліпофлавіон (ін'єкція та інгаляція)	10	10/10	10/10	10/10	10/10
HCl-модель + Корвітин (інгаляція)	10	10/10	10/10	9/10	8/10
HCl-модель + Корвітин (ін'єкція)	10	10/10	10/10	10/10	8/10

Таблиця 2. Вплив досліджених тест-зразків КВ на динаміку маси тварин при ГРДС у моделі кислотної аспірації ($M \pm m$)

Група тварин	Маса тіла тварин на день спостереження, г		
	Вихідна	3 день	7 день
Контроль (інтакт)	25,4 $\pm$ 1,1	26,1 $\pm$ 1,6	27,2 $\pm$ 0,4
Інстиляція – 0,9 % розчин NaCl	29,7 $\pm$ 0,8	28,1 $\pm$ 2,3	28,8 $\pm$ 3,4
Аспірація – HCl-модель	29,4 $\pm$ 0,9	25,7 $\pm$ 2,5	26,3 $\pm$ 2,3
HCl-модель + Ліпофлавіон (інгаляція)	29,5 $\pm$ 1,2	28,2 $\pm$ 1,3	29,7 $\pm$ 1,3
HCl-модель + Ліпофлавіон (ін'єкція)	26,7 $\pm$ 0,4	26,4 $\pm$ 0,9	27,2 $\pm$ 0,3
HCl-модель + Ліпофлавіон (ін'єкція та інгаляція)	23,2 $\pm$ 0,8	24,7 $\pm$ 0,9	25,2 $\pm$ 0,7
HCl-модель + Корвітин (інгаляція)	30,1 $\pm$ 2,9	28,6 $\pm$ 2,5	29,2 $\pm$ 2,4
HCl-модель + Корвітин (ін'єкція)	28,8 $\pm$ 0,7	26,4 $\pm$ 1,9	28,1 $\pm$ 2,2

пневмофіброзом і дрібними вогнищами емфіземи легеневої паренхіми [13]. На периферії легенів – ділянки повнокров'я капілярів, потовщення коміркових перетинок, а також дрібні вогнища крововиливів і накопичення в просвітах альвеолярних мішечків ексудату. У слизовій оболонці бронхів відзначено дистрофічні зміни епітелію з вогнищами гіперплазії та метаплазії.

Виявлено глибокі морфологічні зміни, що вказують на ушкодження структури легенів саме внаслідок аспірації хімічного чинника (HCl), та практично відсутні зміни за власне інтра-трахеального втручання з інстиляцією фізіологічного розчину.

Лікувальний вплив Ліпофлавіону на тлі HCl-моделі виявляється значною протидією патологічним морфологічним змінам

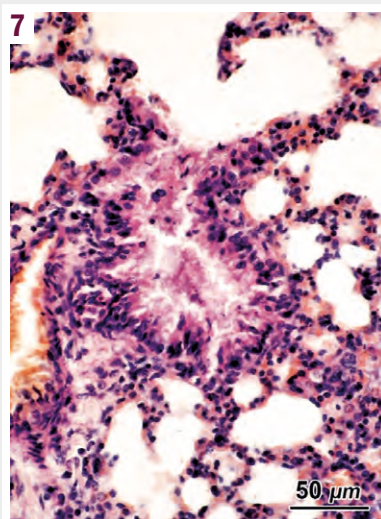
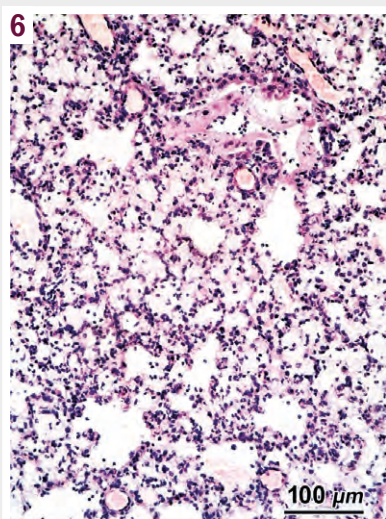
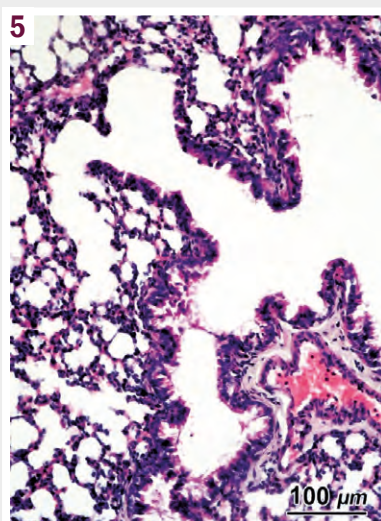
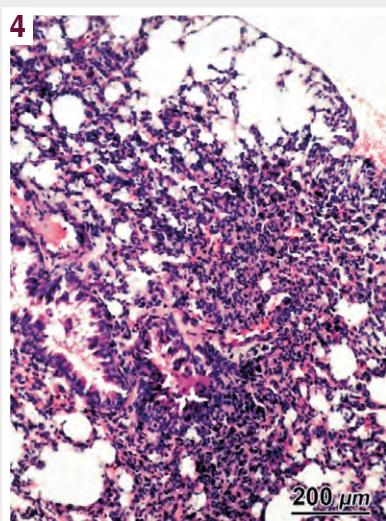
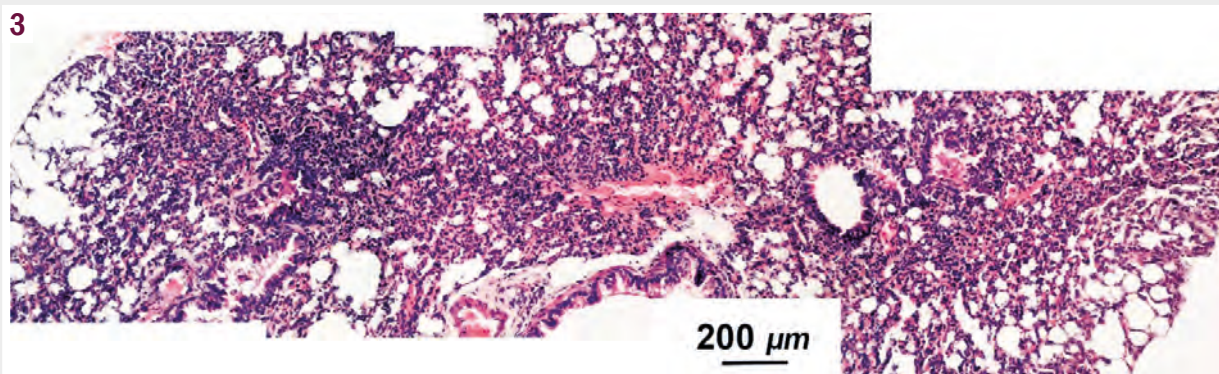


Рис. 3. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Внутрішньовенне введення Ліпофлавону. Помірне повнокров'я вен і капілярів у різних ділянках легень, дрібні мононуклеарні інфільтрати інтерстиція та легеневої паренхіми. Гематоксилін та еозин.

Рис. 4. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Інгаляційне введення Ліпофлавону. Часткова інфільтрація легеневого інтерстиція мононуклеарними клітинами. Гематоксилін та еозин.

Рис. 5. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Інгаляційне введення Ліпофлавону: розширення просвітів дрібних бронхів і формування бронхоектазів. Гематоксилін та еозин.

Рис. 6. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Сумісне внутрішньовенне та інгаляційне введення Ліпофлавону: помірний набряк та інфільтрація міжальвеолярних перегородок лімфоцитами і макрофагоцитами. Гематоксилін та еозин.

Рис. 7. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Інгаляційне введення Корвітину: дистрофічні зміни епітелію бронха дрібного калібру, заповнення просвіту бронха муцином і злущеними клітинами. Гематоксилін та еозин.

у легенях і бронхах (рис. 3–6): підсиленням резистентності стінок кровоносних судин та слизової оболонки за лише помірного повнокров'я органів; зменшенням запальних змін легеневого інтерстиція та паренхіми; відсутністю абсцесів і абсцедуючої пневмонії; лише дрібними вогнищами емфіземи та мононуклеарної інфільтрації.

Зокрема, інгаляційне застосування Ліпофлавону захищає термінальні бронхіоли та альвеоли структур респіраторного

відділку, запобігаючи розвитку вентиляційно-перфузійних порушень як механізму розвитку ГРДС. Зменшення запальної інфільтрації легень мононуклеарними клітинами та нівелювання дистрофії бронхіального епітелію після ушкодження кислотним чинником за інгаляційного введення ліпосомальної системи транспорту КВ не виключає можливості безпосереднього впливу сурфактантоподібного фосфоліпідного компонента ліпосом на слизову оболонку бронхів.

Активність Корвітину щодо відновлення морфологічної структури уражених органів близька за проявами до дії Ліпофлаону, хоча дещо поступається за рівнем впливу (рис. 7): не зникає осередкова лімфоцитарна інфільтрація по периферії бронхів та помірно заповнених кров'ю судин, яка супроводжується вакуолізацією цитоплазми. Характерно, що за інгаляційного введення Корвітину зберігалось притаманне HCl-моделі аспіраційного ураження стоншення стінок бронхів, а також гіперплазія та гіпертрофія мукоцитів, внаслідок чого в просвітах бронхів спостерігали скупчення муцину разом із дистрофічно зміненими клітинами бронхіолярного епітелію (рис. 7). Така морфологічна картина ураження бронхів може бути пов'язана з відомими наслідками інгаляційного впливу повідону [14], що становить матрицю KB у системі транспорту.

Загалом лікувально-профілактичний ефект KB у досліджених системах транспорту щодо факторів морфологічної картини уражених при ГРДС таргетних органів принципово збігається, але є найочевиднішим за сумісного інгаляційного та ін'єкційного введення Ліпофлаону, що забезпечує виживаність, відновлення клінічного стану та нормалізацію динаміки маси тіла тварин.

Обговорення

Отримані результати дослідження дають змогу поглибити розуміння ролі антиоксидантних флавоноїдних сполук у корекції гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), зокрема на моделі кислотної аспірації [12]. Виявлена позитивна динаміка виживаності, клінічного стану та морфологічної структури легень у тварин, які отримували Ліпофлаон або Корвітин, свідчить про потенціал застосування цих препаратів як засобів для терапії ГРДС.

Проблема лікування ГРДС полягає у багатофакторності його патогенезу – поєднанні запального каскаду, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та порушення бар'єрної функції альвеолярно-капілярної мембрани [1,2]. Традиційна фармакотерапія, спрямована лише на усунення запалення або покращення оксигенації, часто не забезпечує відновлення легеневої тканини та запобігання вторинним ураженням [5]. А результати нашої роботи демонструють, що цілеспрямоване використання флавоноїдних комплексів, зокрема у ліпосомальній (Ліпофлаон) та повідонній (Корвітин) лікарських формах, здатне впливати на декілька ключових ланок патогенезу одночасно [6].

Виживаність тварин після моделювання ГРДС є інтегральним показником ефективності терапії. За умов застосування Ліпофлаону практично повна відсутність летальності свідчить про суттєве зниження системного токсичного навантаження і, ймовірно, про стабілізацію функціональної цілісності легневих структур. Порівняно з цим, Корвітин, хоча й виявляє значний захисний ефект, поступається Ліпофлаону, що може бути пов'язано з меншою біодоступністю активної речовини при інгаляційному введенні та специфікою повідонної матриці, яка уповільнює вивільнення кверцетину.

Морфологічні дані підтверджують, що головним ефектом Ліпофлаону є зменшення судинної проникності, набряку й

клітинної інфільтрації легеневої паренхіми. Такий вплив узгоджується з відомими властивостями ліпосомальних систем – покращенням депонування активної речовини у тканинах і стабілізацією мембран. Це дає змогу припустити, що ефект Ліпофлаону зумовлений не лише антиоксидантною дією кверцетину, але й мембраностабілізуючим та сурфактантоподібним ефектом фосфоліпідної оболонки [8]. Останнє особливо важливе для підтримання поверхневої активності альвеол, запобігання їх колапсу й нормалізації газообміну – ключових проблем при ГРДС [13].

Відновлення маси тіла у тварин, що отримували лікування, відображає нормалізацію метаболічного стану і покращення загальної життєздатності, що корелює з морфологічними спостереженнями. Ці зміни свідчать про відновлення апетиту, активності та енергетичного обміну після зниження рівня системного запалення.

Порівняльний аналіз ефективності схем введення показав, що комбіноване застосування Ліпофлаону (ін'єкційне та інгаляційне) забезпечує найвищий лікувальний ефект. Це може бути результатом синергізму між швидкою системною дією при внутрішньовенному введенні та локальним впливом препарату на слизову дихальних шляхів при інгаляційному надходженні. Такий підхід відкриває перспективи для розробки комбінованих схем терапії, орієнтованих на багаторівневий захист легеневої тканини.

Отже, отримані результати не лише підтверджують ефективність Ліпофлаону та Корвітину в лікуванні ГРДС, але й окреслюють нові підходи до терапії цієї патології. Запропонована модель свідчить, що поєднання антиоксидантної активності флавоноїдів з мембранопротекторними властивостями ліпосомального носія може бути ключовим напрямом у створенні засобів, здатних не просто знижувати запалення, а й відновлювати функціональну цілісність легеневої тканини.

Подані результати мають не лише експериментальне, а й прикладне значення: вони формують основу для створення комбінованих інгаляційно-системних протоколів терапії ГРДС, орієнтованих на відновлення структурної та функціональної цілісності легеневої тканини, що залишається одним із найактуальніших задач сучасної патофізіології дихання.

Висновки

Згідно з метою роботи, в аспіраційній HCl-моделі ГРДС встановлено феномен фармакологічної активності кверцетину в системах його транспорту за різних парентеральних способів введення, що виявляється зростанням виживаності (до 80–100 %), нормалізацією клінічного стану та динаміки маси тіла тварин, відновленням морфологічної картини уражених таргетних органів.

Перспективи подальших наукових досліджень пов'язані з можливістю розширення клінічних показів застосування відомих препаратів кверцетину (Ліпофлаон®, Корвітин®) у лікуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому та інших форм гострих уражень легень. Подальші експериментальні та клінічні роботи мають бути спрямовані на вивчення ефективності кверцетину при різних етіологічних варіантах ГРДС та уточнення режимів дозування. Отримані результати

створюють підґрунтя для клінічної трансляції та формування доказової бази з метою внесення змін до інструкцій із медичного застосування препаратів кверцетину.

Фінансування

Експерименти було проведено в рамках НДР ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» «Фармако-математичний прогноз та експериментальне обґрунтування протизапальної дії drug delivery systems кверцетину», державний реєстраційний № 0123U101201 (2023–2025 pp).

Подяки

Автори висловлюють подяку д-р мед. наук С. П. Луговському, канд. мед. наук В. Н. Непомнящему.

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0003-4555-7390

Суворова З. С., молодший науковий співробітник, Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6307-0741

Ядловський О. Є., д-р біол. наук, директор Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-9650-8375

Григор'єва Г. С. д-р хім. наук, заступник директора з наукової роботи, Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0009-5079-4295

Конахович Н. Ф., канд. хім. наук, старший науковий співробітник, Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0007-3682-6719

Information about the authors:

Stepanova N. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

Suvorova Z. S., Junior Researcher, State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv
Yadlovskiy O. Ye., PhD, DSc, Director of the State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

Grygorieva G. S., PhD, DSc, Deputy Director, State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

Konakhovich N. F., PhD, Senior Researcher, State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Зінаїда Суворова (Zinaida Suvorova)
suvorovazina@gmail.com

References

- Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398(10300):622-37. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6)
- Ma W, Tang S, Yao P, Zhou T, Niu Q, Liu P, et al. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):75. doi: [10.1038/s41392-025-02127-9](https://doi.org/10.1038/s41392-025-02127-9)
- Lee CT, Gandhi SA, Elmraged S, Barnes H, Lorenzetti D, Salisbury ML, et al. Inhalational exposures associated with risk of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2025;80(12):918-26. doi: [10.1136/thorax-2024-222306](https://doi.org/10.1136/thorax-2024-222306)
- Empson S, Rogers AJ, Wilson JG. COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: One Pathogen, Multiple Phenotypes. *Crit Care Clin*. 2022;38(3):505-19. doi: [10.1016/j.ccc.2022.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2022.02.001)
- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404-12. doi: [10.1016/j.jmii.2020.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012)
- Md Idris MH, Mohd Amin SN, Mohd Amin SN, Nyokat N, Khong HY, Selvaraj M, et al. Flavonoids as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX): molecular docking and in vitro studies. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11:117. doi: [10.1186/s43088-022-00296-y](https://doi.org/10.1186/s43088-022-00296-y)
- Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssalem MQ. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 2022;27(9):2901. doi: [10.3390/molecules27092901](https://doi.org/10.3390/molecules27092901)
- Chen S, Wang X, Cheng Y, Gao H, Chen X. A Review of Classification, Biosynthesis, Biological Activities and Potential Applications of Flavonoids. *Molecules*. 2023;28(13):4982. doi: [10.3390/molecules28134982](https://doi.org/10.3390/molecules28134982)
- Frénč OD, Stefan L, Morgovan CM, Duteanu N, Dejeu IL, Marian E, et al. A Systematic Review: Quercetin-Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12091. doi: [10.3390/ijms252212091](https://doi.org/10.3390/ijms252212091)
- Arber Raviv S, Alyan M, Egorov E, Zano A, Harush MY, Pieters C, et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS. *J Control Release*. 2022;346:421-33. doi: [10.1016/j.jconrel.2022.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.028)
- Yu Y, Qiu L. Nanotherapy therapy for acute respiratory distress syndrome: a review. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1492007. doi: [10.3389/fmed.2024.1492007](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1492007)
- Jiang P, Jin Y, Sun M, Jiang X, Yang J, Lv X, et al. Extracellular histones aggravate inflammation in ARDS by promoting alveolar macrophage pyroptosis. *Mol Immunol*. 2021;135:53-61. doi: [10.1016/j.molimm.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.04.002)
- Al-Husinat L, Azzam S, Al Sharie S, Araydah M, Battaglini D, Abushehab S, et al. A narrative review on the future of ARDS: evolving definitions, pathophysiology, and tailored management. *Crit Care*. 2025;29(1):88. doi: [10.1186/s13054-025-05291-0](https://doi.org/10.1186/s13054-025-05291-0)
- Zhang K, Ren X, Chen J, Wang C, He S, Chen X, et al. Particle Design and Inhalation Delivery of Iodine for Upper Respiratory Tract Infection Therapy. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(6):189. doi: [10.1208/s12249-022-02277-x](https://doi.org/10.1208/s12249-022-02277-x)

Brexit та фармацевтична галузь Великої Британії: регуляторні заходи, доступність медичних технологій та досвід для України

Ю. В. Філей^{1,B}, О. Г. Алексєєв^{2,A,C,D,E,F}

¹Національний університет «Запорізька політехніка», Запоріжжя, Україна,

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

фармацевтична діяльність, Brexit, правове регулювання, регуляторна діяльність.

Keywords:

pharmaceutical activity, Brexit, legal regulation, regulatory activity.

Надійшла до редакції /
Received: 21.02.2025

Після доопрацювання /
Revised: 11.11.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 26.11.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Питання правового регулювання фармацевтичної сфери є надзвичайно актуальним, адже від цього залежить не лише економічна стабільність держави, але й здоров'я та безпека громадян. Вихід Великої Британії з ЄС зумовив необхідність перебудови системи регулювання, яка раніше значною мірою ґрунтувалася на європейському законодавстві. Після Brexit країна зіткнулася з викликами формування автономної системи, що враховує національні інтереси та міжнародні зобов'язання.

Мета роботи – проаналізувати трансформацію правового регулювання фармацевтичної галузі у Великій Британії після Brexit та визначити можливості адаптації цього досвіду для вдосконалення українського законодавства у сфері фармацевтики.

Матеріали і методи. Емпіричну базу становлять нормативно-правові акти Великої Британії та ЄС, міжнародні стандарти (ICH, PIC/S), а також наукові публікації та звіти регуляторних органів (MHRA, EMA) і міжнародних організацій. Інформаційний пошук здійснено в базах *eur-lex.europa.eu* та *legislation.gov.uk* із використанням ключових понять Brexit, «фармацевтична діяльність», «регуляторна діяльність». Застосування системного, компаративного, історичного та контент-аналізу дало змогу виявити правові зміни після Brexit та оцінити їхній вплив на фармацевтичну галузь.

Результати. Доведено, що сформована протягом багатьох років законодавча база, яка регулювала фармацевтичну сферу Великої Британії, на початок Brexit була сталою та ефективною. Проаналізовано правовий статус основного регулятора фармацевтичної сфери Великої Британії – UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Підкреслено, що незважаючи на політичні й економічні зміни MHRA зберегло свою незалежність та оперативність у видачі ліцензій, контролі за обігом лікарських засобів і впровадженні інноваційних підходів до регулювання. Саме завдяки цьому британські фармацевтичні компанії змогли адаптуватися до нових умов, зберегти конкурентоспроможність і навіть розширити свій вплив на міжнародних ринках. Разом з тим у процесі регулювання галузі існували численні труднощі.

Приділено увагу взаємодії MHRA із європейськими регуляторами, зокрема EMA. На підставі проведеного аналізу запропоновано шляхи використання досвіду Великої Британії для вдосконалення українського фармацевтичного законодавства.

Висновки. Brexit значно вплинув на фармацевтичний ринок Великої Британії, створивши як можливості, так і виклики для регуляторної системи. Досвід Великої Британії у процесах адаптації фармацевтичного законодавства після виходу з ЄС може бути застосований Україною за деякими напрямками. Так, створення більш гнучкої системи реєстрації, заснованої на міжнародних стандартах, допоможе знизити бюрократичне навантаження. Інтеграція з міжнародними регуляторами, такими як FDA і EMA, полегшить експорт українських ліків і підвищить довіру до національної системи контролю якості.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 321-328

Brexit and the UK pharmaceutical industry: regulatory measures, accessibility of medical technologies and experience for Ukraine

Yu. V. Filei, O. H. Aleksieiev

The issue of legal regulation of the pharmaceutical sector is highly relevant today, as it affects not only economic stability of the country, but also public health and safety of its citizens. Following its withdrawal from the EU, the United Kingdom faced the need for a restructuring of the regulatory system, which was previously based largely on European legislation. After Brexit, the country encountered the challenge of developing an autonomous framework that takes into account national interests and international obligations.

© The Author(s) 2025
This is an open access article
under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

The aim of the study is to analyse the transformation of the legal regulation of the pharmaceutical industry in the United Kingdom after Brexit and to identify the possibilities of adapting this experience to improve Ukrainian legislation in the field of pharmaceuticals.

Materials and methods. The empirical basis includes UK and EU legislation, international standards (ICH, PIC/S), as well as scholarly publications and reports from regulatory authorities (MHRA, EMA) and international organizations. Data were retrieved from *eur-lex.europa.eu* and *legislation.gov.uk* using the key terms “Brexit,” “pharmaceutical activity,” and “regulatory activity.” A combination of systemic, comparative, historical, and content analysis enabled the identification of post-Brexit legal changes and the assessment of their impact on the pharmaceutical industry.

Results. It is proved that the legal framework governing the pharmaceutical sector in the UK at the beginning of Brexit, which had been formed over many years, was stable and effective. The authors analyse the legal status of the main regulator of the UK pharmaceutical sector – UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

It is emphasised that despite political and economic changes, the MHRA has maintained its independence and efficiency in issuing licences, controlling the circulation of medicines and introducing innovative approaches to regulation. It is thanks to this that British pharmaceutical companies have been able to adapt to the new conditions, maintain their competitiveness and even expand their influence in international markets.

At the same time, the process of regulating the industry has not been without problems, on the contrary, numerous difficulties have arisen. Attention is paid to the interaction of the MHRA's interaction with European regulators, in particular the EMA. Based on the analysis, ways of using the UK's experience to improve Ukrainian pharmaceutical legislation are proposed.

Conclusions. Brexit has had a significant impact on the UK pharmaceutical market, creating both opportunities and challenges for the regulatory system. The UK's experience in adapting its pharmaceutical legislation after leaving the EU can be applied by Ukraine in some areas. For example, the creation of a more flexible registration system based on international standards will help reduce the bureaucratic burden. Integration with international regulators, such as the FDA and EMA, will facilitate the export of Ukrainian medicines and increase confidence in the national quality control system.

Modern medical technology. 2025;17(4):321-328

Питання правового регулювання фармацевтичної сфери є надзвичайно актуальним у сучасному світі, адже від цього залежить не лише економічна стабільність держави, але й здоров'я та безпека її громадян. Вихід Великої Британії з ЄС зумовив необхідність перебудови системи правового регулювання фармацевтичної галузі [1]. Раніше значну частину норм і стандартів у цій сфері визначало європейське законодавство, що забезпечувало гармонізацію з ринком ЄС. Після Brexit країна зіткнулася з викликами формування автономної системи регулювання, яка має враховувати як національні інтереси, так і міжнародні зобов'язання.

Вивчення досвіду Великої Британії у сфері правового регулювання фармацевтичної галузі після Brexit є доцільним для України з кількох важливих причин. По-перше, це пов'язано з реформуванням українського законодавства відповідно до європейських стандартів. Україна перебуває в процесі гармонізації свого законодавства з нормами ЄС у межах Угоди про асоціацію, тому досвід Великої Британії, яка після виходу з ЄС адаптувала своє регулювання до нових реалій, може допомогти Україні уникнути подібних труднощів, які можуть виникати в процесі гармонізації норм із зобов'язаннями перед міжнародними партнерами [2].

По-друге, вивчення такого досвіду буде сприяти напрацюванню механізмів щодо забезпечення національних інтересів у контексті глобалізації.

По-третє, з огляду на те, що Велика Британія після Brexit зіткнулася з потребою забезпечити баланс між автономністю власного регулювання та інтеграцією у глобальні ринки, для

України цей досвід також буде цінним, адже країна прагне зберігати свої інтереси у сфері охорони здоров'я, водночас інтегруючись у міжнародні системи контролю за якістю лікарських засобів, такі як ICH, PIC/S і BOO3.

По-четверте, вивчення відповідного досвіду Великої Британії дає можливість напрацювати заходи посилення конкурентоспроможності фармацевтичної галузі. Фармацевтична галузь Великої Британії після Brexit зіткнулася з необхідністю збереження конкурентоспроможності на світовому ринку, особливо після втрати переваг спільного ринку ЄС. Україні, яка прагне зміцнити свою фармацевтичну галузь та розвивати експорт лікарських засобів, доцільно вивчити британський досвід збереження якості продукції та впровадження нових міжнародних стандартів.

Отже, досвід Великої Британії після Brexit є цінним для України в контексті реформування фармацевтичної сфери, забезпечення високих стандартів якості та відповідальності, інтеграції до міжнародних ринків та створення сучасної, автономної правової системи регулювання.

Мета статті

Проаналізувати трансформацію правового регулювання фармацевтичної галузі у Великій Британії після Brexit та визначити можливості адаптації цього досвіду для вдосконалення українського законодавства у сфері фармацевтики.

Матеріали та методи дослідження

Емпіричною базою дослідження виступають законодавство Великої Британії, що регулює фармацевтичну галузь після Brexit (зокрема, акти, прийняті урядом Великої Британії та MHRA); регламенти та директиви ЄС [3], які діяли до Brexit і впливали на британське законодавство у цій сфері; міжнародні угоди та стандарти, наприклад, ICH (Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог) і PIC/S. Крім того, емпіричну базу становлять наукова періодика, звіти експертів і практиків з фармацевтичного права, а також аналітичні звіти регуляторних органів (MHRA, EMA) та міжнародних організацій (ВООЗ).

Під час дослідження використано системний метод, за допомогою якого опрацьовано нормативно-правові акти Великої Британії та ЄС для виявлення змін, які відбулися після Brexit, та їхнього впливу на фармацевтичну галузь. Застосування компаративного методу дало можливість здійснити порівняння британського досвіду регулювання фармацевтичної сфери з правовими системами ЄС. Також проведено аналіз розбіжностей у підходах до юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері. Історичний метод використано з метою вивчення розвитку регулювання фармацевтичної галузі у Великій Британії до та після Brexit, що дало змогу оцінити динаміку змін та їхню обґрунтованість.

Стратегія інформаційного пошуку полягала у формулюванні мети дослідження та постановки відповідних завдань. Пошук здійснювали в таких електронних базах, як eur-lex.europa.eu та www.legislation.gov.uk із використанням таких ключових понять: Brexit, «фармацевтична діяльність» (pharmaceutical activity), «регуляторна діяльність» (regulatory activity).

Часовий діапазон публікацій, які становили джерело дослідження, починається з 2017 року. Водночас безпосередньо нормативні акти, що були об'єктом вивчення, датовані роками, які відповідають конкретному періоду. Додатково проведено контент-аналіз звітів MHRA та EMA з метою кількісного оцінювання згадок про регуляторні бар'єри та їхній вплив на інновації у фармацевтичній сфері. Ці методи дали змогу не лише описати правові зміни, але й оцінити їхні практичні наслідки для Великої Британії та сформулювати рекомендації для України на основі отриманих даних.

Результати

Правове регулювання фармацевтичної сфери у Великій Британії, зокрема в Англії, має глибокі історичні корені, що сягають середньовіччя. З розвитком медицини та фармацевції у країні поступово формувалися основи нормативного контролю, які з часом перетворилися на сучасну систему регулювання.

Ferner R. та Aronson J. у своєму дослідженні пов'язують початок законодавчого регулювання фармацевтичної діяльності із 1540 роком, коли під час правління короля Генріха VIII в Англії було прийнято Закон «Про аптечні товари, ліки та речі» (Pharmacy Wares, Drugs and Stuffs Act).

У цьому законі вперше на лікарів було покладено функцію контролю діяльності аптек. Лікарі мали перевіряти продукцію фармацевтів та в разі виявлення дефектів знищувати такі ліки [4]. Понад сторіччя фармацевти були залежні та підконтрольні лікарям, і тільки в 1617 році їх спроби набуття автономії досягли успіху, коли король Яків I заснував Благочинну спілку мистецтва аптек, діяльність якої привела до появи у 1618 році першої Фармакопеї Лондона [5].

У 1707 році було юридично закріплено об'єднання територій Шотландії, Уельсу та Англії у Велику Британію, а в 1801 році утворено Сполучене Королівство Великої Британії та Ірландії, що дало змогу узгодити законодавство у сфері фармацевтичної діяльності, адже до цього її регулювали законодавчі акти відповідних країн, які відрізнялись від англійських законів.

Так, у Шотландії Карл II у 1681 році утворив Королівську хартію лікарів Единбурга, до повноважень якої входила перевірка ліків в аптеках та знищення неякісної продукції в разі необхідності. Виготовлення і торгівлю ліками дозволяли лише тим особам, які склали необхідний екзаме́н [6].

В Ірландії у 1691 році було створено Колегію лікарів королеви та короля Ірландії. До повноважень Колегії входило окреме застосування покарань у вигляді штрафів або позбавлення волі до 14 днів за реалізацію неякісних ліків [7].

Законодавство Великобританії після XIX століття характеризується спробами впорядкувати та врегулювати діяльність усіх суб'єктів, дотичних до фармацевтичної діяльності. Одним із напрямів було визначено патентування торговельних знаків виробників фармацевтичної продукції та встановлення відповідальності за їх порушення. Паралельно було напрацьовано законодавчу базу щодо виокремлення фармацевтичної продукції як автономного об'єкта оподаткування. Так, згідно із Законом «Про маркування ліків» (1802), будь-яка продукція, яку позиціонували як корисну для лікування або профілактики захворювань, мала підлягати оподаткуванню шляхом сплати гербового збору. Закон «Про отруту та фармацію» (1868) передбачав ведення реєстру фармацевтів і визначав повноваження Фармацевтичної спілки, яка виступала органом атестації фармацевтів та акредитації аптек. Також у цьому Законі вперше було на законодавчому рівні визначено поняття фальсифікації ліків (разом із фальсифікацією продуктів харчування та напоїв), а саме як «суміші, небезпечної для здоров'я» [8].

Погоджуємось із думкою R. Ferner та J. Aronson, що фармацевтичне законодавство XVIII та XIX століть не могло захистити повною мірою населення від шкідливого впливу неякісних і небезпечних ліків та не сформувало належної системи контролю щодо відповідності ліків заявленим терапевтичним властивостям. Водночас було започатковано перші позитивні законодавчі заходи щодо обмежень загального продажу отруйних речовин, а також оголошення фальсифікації ліків як незаконної діяльності та визначення напрямів боротьби із цим явищем [4]. Названі закони стали базою, на основі якої здійснювали розбудову фармацевтичного законодавства Великобританії у XX столітті.

Перші законодавчі акти XX століття були реакцією уряду на глобальні історичні та геополітичні події, що відбувались у той час. Насамперед це стосується Першої світової війни. Так, Закон «Про захист королівства» (1914) ввів повну заборону на реалізацію наркотичних лікарських засобів (коноплі, кокаїну, морфіну) будь-якому члену збройних сил королівства. Надалі взагалі було заборонено імпортувати цих препаратів до країни [9]. Крім безпосередніх військових втрат, наслідком подій Першої світової війни стало значне збільшення випадків венеричних захворювань. Зрозумівши, що така ситуація підриває боєздатність армії, уряд запровадив досить ефективні кроки на законодавчому рівні щодо посилення контролю за діяльністю осіб, які виготовляли ліки від цих хвороб. Було значно розширено перелік сексуальних злочинів, а також введено кримінальну відповідальність за оманливу рекламу ліків та лікування таких захворювань [10,11].

Наступні роки позначені спробами держави вдосконалити регуляторний вплив на фармацевтичну діяльність за двома основними напрямками – захист прав інтелектуальної власності та мінімізація небезпеки від лікарських засобів (ЛЗ). Законом «Про ліки та фармацію» (1941) було запроваджено суттєве обмеження реклами патентованих ЛЗ. Крім того, введено додаткові умови щодо упаковки препаратів, зокрема щодо необхідності зазначати на ній характер і кількість активних сполук [12].

Одним із найважливіших законів, норми якого сприяли значному розвитку фармацевтичної сфери Великобританії, став Закон «Про лікарські засоби» (1968). Окремі новели цього акта були, дійсно, революційними. Так, уперше було запроваджено механізм ліцензування фармацевтичної діяльності та ретельно описано ліцензійні умови для суб'єктів фармацевтичного ринку. Термінологічно було визначено такі поняття, як «безпека», «ефективність» та «якість лікарських засобів»; запроваджено переліки рецептурних та безрецептурних ЛЗ. Введено й інші вимоги, зокрема щодо пакування, маркування та промоції фармацевтичної продукції [13].

Першого січня 1973 року Великобританія стала членом Європейського економічного союзу, і правове регулювання фармацевтичного сектора поступово стали здійснювати за нормами ЄС. З метою комплексного дослідження вважаємо за необхідне провести ретроспективний аналіз розвитку європейського фармацевтичного законодавства. Так, у 1965 році Рада Європи приймає Директиву 65/65/ЄЕС «Про наближення положень, викладених у законодавчих, нормативних та адміністративних актах, що стосуються запатентованих лікарських засобів» [14]. У 1975 році, систематизуючи увесь досвід та здобутки у сфері гармонізації європейського фармацевтичного законодавства, Рада Європи приймає ще один документ щодо наближення положень – Другу директиву 75/319/ЄЕС від 20.05.1975 р. [15]. Розбудовуючи процес гармонізації національних галузевих законодавств країн-членів, Рада Європи у 1983 році прийняла третю Директиву 83/574/ЄЕС стосовно цього питання [16].

Більш чітко визначено рамки для виробництва генеричних лікарських засобів країнами ЄС, вдосконалено термінологічний апарат фармацевтичної галузі. Директива 89/381/

ЄС, яку було прийнято 14.06.1989 р., доповнює положення попередніх директив щодо гармонізації національних законодавчих положень фармацевтичного сектора з вимогами ЄС, а також встановлює спеціальні умови для лікарських засобів, які виготовляють з людської крові або плазми та застосовують на території країн ЄС [17].

У 1992 році прийнято Директиву 92/27/ЄЕС, яка була покликана гармонізувати підходи до маркування ЛЗ та інформації про лікарські засоби, розміщеної на упаковці фармацевтичної продукції. У документі наголошено, що така інформація має, перш за все, забезпечувати високий рівень захисту споживачів. Державам – членам ЄС було заборонено перешкоджати розміщенню на своїй території ЛЗ на підставах, пов'язаних із маркуванням, якщо таке маркування не суперечить Директиві 92/27/ЄЕС [18].

У 2006 році було прийнято низку документів, спрямованих на гармонізацію національних законодавств у сфері обігу лікарських засобів для дітей. Так, 12 грудня 2006 року було прийнято Регламент ЄС № 1901/2006, норми якого регулювали порядок обігу ЛЗ у педіатрії. Крім того, він стосувався всієї відповідної фармацевтичної продукції, що перебувала в розробці; ще не дозволених для застосування ЛЗ; препаратів, захищених або незахищених правами інтелектуальної власності [19].

У 2011 році було прийнято Директиву 2011/62/ЄС, яка була спрямована на запобігання обігу фальсифікованих ЛЗ. Знаковим було визначення на законодавчому рівні терміна «фальсифікований лікарський засіб», під яким розуміли будь-які ЛЗ із неправдивими ідентифікаційними даними (включаючи маркування та упаковку), інформацією щодо джерела походження (виробника, країни тощо) та всієї історії створення препарату, включаючи записи й документи. Встановлено додаткові вимоги щодо дистанційної (онлайн) торгівлі ЛЗ. Позитивним також було встановлення правил про щодо відповідальності за порушення національних положень, які були прийняті відповідно до цієї Директиви [20].

Завдання гармонізації та імплементації положень означених директив та інших нормативних актів ЄС до англійського законодавства було покладено на Агенцію з регулювання лікарських засобів і медичних виробів Великобританії (UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA). А вже після того, як відбувся Brexit, MHRA почала здійснювати регуляторні функції у сфері обігу ЛЗ відповідно до Віндзорської рамкової угоди. Прихильники Brexit відзначали активну й ефективну міжнародну діяльність MHRA, зокрема щодо ЄС (а не національного фармацевтичного сектора), порівняно з іншими країнами співтовариства [21].

Обговорення

Отже, сформована протягом багатьох років законодавча база, що регулювала фармацевтичну сферу Великої Британії, була сталою та ефективною. Водночас погляди фахівців щодо подальшого розвитку фармацевтичної галузі після виходу з ЄС різнилися. Однак усі вони були

єдині в тому, що на початку Brexit фармацевтична галузь Великої Британії була однією з найпотужніших у світі, формувала десятки тисяч робочих місць та забезпечувала багатомільярдні надходження як до бюджету, так і в інноваційні дослідження. Якщо проаналізувати погляди прихильників і противників Brexit, то найбільш оптимістичну позицію мав уряд та інші державні органи, тоді як виробники фармацевтичної продукції були більш стриманими у своїх прогнозах.

При цьому результати референдуму, який відбувся у червні 2016 року, були більш позитивними саме для фармацевтичного сектора країни, на відміну від інших сфер економічного життя (страхування, банківська справа, нерухомість). Практично у всіх цих сферах на фондовому ринку зафіксовано значне падіння акцій за останні 30 років [22]. Натомість фармацевтичний сектор продемонстрував зростання (наприклад, акції компанії GlaxoSmithKline), що ще раз підкреслювало його стійкість. Значною мірою цьому сприяла стала й ефективна законодавча база, яка виступала надійним та зрозумілим регулятором відносин у фармацевтичній галузі.

Ще одним важливим фактором, що забезпечив стійкість фармацевтичного сектора Великої Британії після референдуму 2016 року, стала діяльність MHRA. Це агентство продовжило виконувати свою ключову роль у забезпеченні високих стандартів безпеки, ефективності та якості медичних препаратів і виробів. Незважаючи на політичні й економічні зміни, MHRA зберегло свою незалежність і оперативність у видачі ліцензій, контролі за обігом лікарських засобів і впровадженні інноваційних підходів до регулювання. Саме завдяки цьому британські фармацевтичні компанії змогли адаптуватися до нових умов, зберегти конкурентоспроможність і навіть розширити свій вплив на міжнародних ринках. Однак, незважаючи на загальну стійкість фармацевтичного сектора та ефективну роботу MHRA, Brexit приніс і певні виклики для галузі. Вихід Великої Британії з Європейського Союзу ускладнив процеси реєстрації та обігу лікарських засобів, оскільки раніше британські фармацевтичні компанії могли безперешкодно працювати в рамках єдиного європейського ринку [23]. Після Brexit їм довелося проходити окремі процедури сертифікації для продажу своєї продукції в ЄС, що призвело до додаткових витрат і затримок у постачанні. Крім того, виникли проблеми з ланцюгами постачання, особливо щодо імпорту активних фармацевтичних інгредієнтів і сировини, які раніше надходили без митних бар'єрів. Незважаючи на ці труднощі, стабільність регуляторної системи, підтримка MHRA та гнучкість фармацевтичних компаній дали змогу галузі адаптуватися до нових умов і навіть продовжити зростання на міжнародному рівні.

Щоб компенсувати можливе уповільнення схвалення фармацевтичних інновацій через автономну систему регулювання, Великобританія зосередилася на розробці прогресивних підходів до регулювання та міжнародного співробітництва. Після Brexit MHRA активізувало свої ініціативи щодо прискореного схвалення лікарських засобів і розширила міжнародні партнерства за межами ЄС. Зокрема, були запущені такі ключові програми, як

«Інноваційний шлях ліцензування і доступу» (ILAP), який сприяє швидкому впровадженню інноваційних ліків, та «Перспективна інноваційна медицина/Схема раннього доступу до лікарських засобів» (EAMS), що допомагає пацієнтам отримувати доступ до новітніх препаратів ще до їх офіційного виходу на ринок. Крім того, MHRA приєдналося до міжнародних ініціатив, таких як «Консорціум доступу» та «Проект Orbis», що дає змогу співпрацювати з регуляторами інших країн-однодумців для прискорення процесу схвалення нових медичних рішень.

Ефективну діяльність саме як нормативний регулятор продемонструвало MHRA також у період COVID-19, зокрема показало свою здатність оперативно реагувати на кризові ситуації, забезпечивши швидкий доступ до вакцин від COVID-19 ще до офіційного затвердження іншими регуляторами. Агентство застосувало виняткові дозволи на тимчасове використання препаратів відповідно до ст. 174 Положення про лікарські засоби для людини (2012 року), що передбачає можливість екстреного розповсюдження ліків у разі загрози поширення патогенних агентів. На відміну від Великобританії, країни ЄС, хоча й мали схожий юридичний механізм відповідно до Директиви 2001/83/ЄС, вирішили не використовувати його і чекали централізованого схвалення Європейського агентства з лікарських засобів (EMA). Це спричинило затримку у схваленні перших двох ключових вакцин від COVID-19, розроблених компаніями Pfizer/BioNTech та AstraZeneca, у Європі на 19 та 30 днів відповідно [24,25,26].

З іншого боку, інтенсифікація роботи MHRA за національним напрямом регулювання фармацевтичного сектора цілком природньо зумовлює все більший розрив між нормативною базою Великої Британії та ЄС. На думку багатьох авторів, така ситуація потенційно призводить до збільшення проблем. Наприклад, значні розбіжності у законах Великої Британії та ЄС про штучний інтелект (ШІ) значною мірою розділяють ринки медичних виробів. І більш за все в цьому випадку постраждає Північна Ірландія, яка, з одного боку, має відповідати вимогам ЄС щодо медичних виробів, а з іншого – вимогам національного законодавства Великої Британії з питань ШІ.

Наступним об'єктом, на якій слід звернути особливу увагу, є діяльність, пов'язана із законодавчим запобіганням появи на ринку Сполученого Королівства (СК) фальсифікованої лікарської продукції. З 2011 року захист споживачів лікарських засобів на території країн ЄС регулює Директива 2011/62/ЄС [20]. Враховуючи особливості правового регулювання обігу ЛЗ на території Північної Ірландії, з 01.01.2025 р. запрацювали норми Віндзорської угоди (Windsor Framework) в контексті повного доступу громадян ПІ до ринку фармацевтичної продукції ЄС. Вважається, що це полегшить схвалення ліків для всієї Великої Британії, тим самим виключаючи застосування до Північної Ірландії Директиви ЄС про фальсифіковані ліки. Справа в тому, що, незважаючи на помітне скорочення термінів видачі дозволів на нові лікарські засоби та препарати для лікування онкологічних захворювань, також наявні значні затримки та загальна відсутність схваленень. Це викликає занепоко-

ення щодо того, чи не знизять ці проблеми привабливість Великої Британії як ринку інновацій. З початком реалізації Brexit Європейська агентство з лікарських засобів (ЕМА) продовжувало схвалювати нові та онкологічні препарати в Північній Ірландії [27].

Водночас такий підхід не враховував той факт, що більшість наркотичних ЛЗ ввозили до Північної Ірландії саме через Велику Британію і цілком зрозуміло, що почали виникати колізії між відповідними регуляторними органами ЄС та СК. Для вирішення цієї проблеми Європейським Союзом було внесено поправки до документів, що регулюють доступ ЛЗ з Великої Британії до Північної Ірландії. Такі зміни дали змогу MHRA зберегти авторизацію дженериків у рамках єдиної ліцензії для СК. Однак, незважаючи на кроки для врегулювання, залишалась головна проблема, а саме вимоги для фармацевтичних компаній дотримуватись двох різних вимог до маркування ліків для Північної Ірландії та Великої Британії. Це у свою чергу почало призводити до появи випадків відмови деяких виробників своїх препаратів на території Північної Ірландії. Саме для вирішення цих проблем було розроблено Windsor Framework, метою якого стало повне виключення Північної Ірландії з системи регулювання ЄС, що у свою чергу гарантувало надання всіх узгоджень виключно MHRA.

Отже, до 01.01.2025 р. Windsor Framework дозволяла здійснювати регуляторну діяльність MHRA з урахуванням вимог Директиви 2011/62/ЄС. Відтак норми Директиви застосовували на території СК до більшості рецептурних препаратів, але не до препаратів безрецептурних. З 01.01.2025 р. Директиву 2011/62/ЄС Сполученого Королівства не застосовують. Виробники, згідно з чинним законодавством, мають право не включати характеристики безпеки Директиви. Основними характеристиками безпеки є розміщення номера партії, і вони залишаються незмінними. Водночас виробники можуть включати додаткові характеристики, такі як двомірний штрихкод та серійний номер. Спеціальних вимог до штрихкодів немає, за винятком можливості декодування звичайним сканувальним обладнанням, але MHRA вимагає відповідності штрихкодів звичайним стандартам ISO/IEC. Водночас відмінністю підходу MHRA від ЕМА в цьому питанні є заборона використання штрихкоду, що містить буквено-цифрову послідовність, яка була завантажена в європейську систему. Будь-який штрихкод має бути закритий [28].

Windsor Framework дозволяє MHRA погоджувати ЛЗ для використання у Великій Британії, але водночас передбачає відміну Директиви 2011/62/ЄС. Із січня 2025 року MHRA повністю відповідає за авторизацію всіх ЛЗ для ринку Великої Британії (у тому числі Північної Ірландії). Введено маркування «Тільки для Великої Британії», що засвідчує факт доступності відповідного препарату саме на території Великої Британії, а не в Ірландії або якійсь державі – члені ЄС.

Як бачимо, з початку Brexit MHRA, незважаючи на статус незалежного національного регулятора, було залежним від прийняття регуляторних рішень ЄС відносно нових ЛЗ. Вже після цієї події уряд та MHRA розробили концепцію суверенної та незалежної системи регулювання, яка, як

уже наголошували, має бути інноваційною, забезпечить швидке оцінювання та буде сприяти найшвидшому доступу до фармацевтичної продукції [29]. Підтримала такий шлях і Асоціація британської фармацевтичної промисловості, яка виходила з того, що Brexit значно змінив нормативно-правове регулювання фармацевтичного ринку Великої Британії. Впровадження Windsor Framework допомогло вирішити деякі ключові проблеми, зокрема щодо доступу лікарських засобів у Північній Ірландії. Проте залишаються виклики, пов'язані з адаптацією нової регуляторної системи та забезпеченням її ефективності. Незалежність MHRA від регуляторних рішень ЄС відкриває нові можливості для розвитку фармацевтичного ринку у Великій Британії, проте важливо зберегти баланс між швидкістю схвалення нових препаратів та дотриманням високих стандартів безпеки [30].

Вищесказане свідчить, що досвід Великої Британії у процесах адаптації фармацевтичного законодавства після виходу з ЄС може бути застосований Україною за деякими напрямками. Так, створення більш гнучкої системи реєстрації, заснованої на міжнародних стандартах, допоможе знизити бюрократичне навантаження. Інтеграція з міжнародними регуляторами, такими як FDA і ЕМА, полегшить експорт українських ліків і підвищить довіру до національної системи контролю якості. Важливо створити умови для залучення інвестицій у фармацевтичні дослідження та екологічні випробування. Це можна зробити для спрощення розрахунків і податкових пільг для міжнародних компаній, що працюють у сфері досліджень і розробок.

Висновки

1. Brexit спричинив трансформацію правового регулювання фармацевтичної галузі Великої Британії, створивши виклики (затримки у схваленні ліків, розбіжності у регулюванні між Великою Британією та Північною Ірландією) та можливості (незалежність MHRA, спрощення процедур). Проте впровадження національних програм, таких як Innovative Medicines Fund, дало змогу частково компенсувати ці виклики шляхом фінансування інноваційних терапій. Досвід показує, що створення гнучких регуляторних механізмів та державних фондів може сприяти стабільному доступу до медичних технологій навіть в умовах регуляторної невизначеності.

2. Досвід Великої Британії підкреслює важливість створення адаптивної нормативно-правової бази для фармацевтичної галузі, яка може оперативно реагувати на глобальні виклики. Для України доцільно:

- розробити спрощені процедури реєстрації інноваційних лікарських засобів, взявши за приклад підходи MHRA, зокрема щодо прискореного оцінювання;
- посилити співпрацю з міжнародними регуляторними органами для гармонізації стандартів, що сприятиме доступу до сучасних медичних технологій;
- створити національний фонд фінансування інноваційних ліків, подібний до британського, для забезпечення доступу до дорогих терапій для населення;

– удосконалити логістичні та митні процедури для мінімізації затримок у постачанні ліків, враховуючи британський досвід подолання пост-Врехіт викликів;

– впровадити цифрові інструменти для моніторингу та оцінювання фармацевтичного ринку, що дасть змогу оперативно реагувати на дефіцит ліків.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у вивченні впливу торговельних бар'єрів на доступність ліків, зокрема, аналізі того, як митні та торговельні бар'єри після Врехіт вплинули на ціни і доступність ліків у Великій Британії, та прогнозування подібних ефектів для України в разі поглиблення чи послаблення інтеграції з ЄС.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Філей Ю. В., канд. юрид. наук, професор, декан юридичного факультету, Національний університет «Запорізька політехніка», Запоріжжя, Україна

ORCID ID: 0000-0001-5919-1129

Алексєєв О. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4947-4998

Information about the authors:

Filei Yu. V., PhD, Professor of the Department of Criminal, Civil and International Law, Dean of the Faculty of Law, National University Zaporizhzhia Polytechnic, Ukraine

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олександр Алексєєв (Oleksandr Aleksieiev)
agagroup@ukr.net

References

- Yudina Daria. United Kingdom – EU: Brexit and its consequences. Zovnishni spravy. 2020;30(7-8):41-4. Ukrainian. doi: 10.46493/2663-2675-2020-7-8-6
- Martusenko I. [Vectors of further cooperation between the Uk and the European Union]. Ekonomika ta suspilstvo. 2023;53. Ukrainian. doi: 10.32782/2524-0072/2023-53-53
- Dyrektiva Yevropeiskoho Parlamentu i Rady 2001/83/Yes vid 6 lystopada 2001 roku pro Kodeks Spivtovarystva shchodo likarskykh zasobiv pryznachenykh dlia zastosuvannya liudynoi. Directive dated 2001 Nov 6 No. 2001/83/EU. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_013-01?lang=en#Text
- Ferner RE, Aronson JK. Medicines legislation and regulation in the United Kingdom 1500-2020. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(1):80-92. doi: 10.1111/bcp.15497
- Fowler CJ. Pharmacopoeia Londinensis 1618 and its descendants. London: Royal College of Physicians; 2018.
- Statutes and Bye-laws of the Royal College of Physicians of Edinburgh. Edinburgh: Thomas Constable; 1852.
- The Charters of the Royal College of Physicians of Ireland: I – Charter of William and Mary December 15, A.D. 1691. Available from: <https://wellcomecollection.org/works/u6hndhff/items>
- Pharmacy Act 1868 c. 121,31 & 32 Vict. c 121. Available from: <https://vlex.co.uk/vid/pharmacy-act-1868-808391757>
- A Proclamation for prohibiting the importation of cocaine and opium into the United Kingdom. London Gazette. 1916;12088-.
- Immortality and disease. Text of new Bill. The Times February 19;1917:4. Available from: <https://hansard.parliament.uk/Commons/1917-02-19/debates/d69311b8-d65f-42ec-9050-a23f669a09bb/CriminalLawAmendmentBill>
- Venereal Disease Act. 1917; 7o & 8o Geo 5. c 21. Available from: https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1917/21/pdfs/ukpga_19170021_en.pdf
- Linstead HN. The pharmacy and medicines act, 1941, and the sale of proprietary medicines. Med Leg Criminol Rev. 1945;13(1):5-18. doi: 10.1177/002581724501300102
- Medicines Act 1968 Chapter 67. Available from: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1968/67>
- European Union. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. OJ 22, 9.2.1965. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj/eng>
- European Union. Second Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. OJ L 147, 9.6.1975. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj/eng>
- European Union. Council Directive 83/574/EEC of 26 October 1983 amending for the third time Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. OJ L 332, 28/11/1983. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX:31983L0574>
- European Union. Council Directive 89/381/EEC of 14 June 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products and laying down special provisions for medicinal products derived from human blood or human plasma. OJ L 181, 28.6.1989. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A31989L0381>
- European Union. Council Directive 92/27/EEC of 31 March 1992 on the labelling of medicinal products for human use and on package leaflets. OJ L 113, 30.4.1992. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:31992L0027>
- European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance). OJ L 378, 27.12.2006. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32006R1901>
- European Union. Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products text with EEA relevance. OJ L 174, 1.7.2011. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj/eng>
- BBC News Ukraina. Aktsii i funt vplyv na tli novyn pro "brekzyt". BBC News Ukraina. 2016 24 Jun [cited 2025 Sep 12]. Available from: https://www.bbc.com/ukrainian/business/2016/06/160624_brexit_economy_az
- Yevropeiska pravda. Brytaniia obmezhyala eksport deiakykh likiv cherez defitsyt. Yevropeiska pravda. 2019 Oct 3 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.eurointegration.com.ua/news/2019/10/3/7101507/>
- Tom Cowap. Is Brexit a positive for the UK's pharma sector? Here are seven factors in favour of this. European Pharmaceutical Manufacturer. 2017 Nov 29 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://pharmaceuticalmanufacturer.media/pharmaceutical-industry-insights/is-brexit-a-positive-for-the-uk%E2%80%99s-pharma-sector-here-are-sev/>
- European Medicines Agency. Medicines-Download. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>
- The United States Food Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2021. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>
- Hofer MP, Criscuolo P, Shah N, Ter Wal ALJ, Barlow J. Regulatory policy and pharmaceutical innovation in the United Kingdom after Brexit: Initial insights. Front Med (Lausanne). 2022;9:1011082. doi: 10.3389/fmed.2022.1011082
- Hofmarcher T, Charalambous A, Normanno N, Szmytko E, Wilking N. Access to novel cancer medicines in Europe: inequities across countries and their drivers. ESMO Open. 2025;10(10):105810. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105810
- Castle G, Doyle-Rossi M, Spivey D. New MHRA Guidance on the Windsor Framework: Detail on Labelling and Packaging Changes [Internet]. Co-

- vington. 2023 [cited 2025 Oct 19]. Available from: <https://www.insideeulife-sciences.com/2023/10/18/new-mhra-guidance-on-the-windsor-framework-detail-on-labelling-and-packaging-changes/>
29. Giridharan Iv J, Srinivasan R. Impact of Brexit on Pharmaceutical Regulations: EMA vs. MHRA. Rev Recent Clin Trials. 2025 Jun 13. doi: [10.2174/0115748871375964250531090843](https://doi.org/10.2174/0115748871375964250531090843)
30. Ankit T, Shrikalp D, Maitreyi Z, Kumar JP, Kiran K. Transition of pharmaceutical regulations: The new regulatory era after Brexit. J Pharm Res Int. 2021;804-17. [10.9734/jpri/2021/v33i47A33076](https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i47A33076)