

Залежність показників локальної жорсткості загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу від наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні

В. В. Сиволап^{а,в,е,ф}, А. О. Богун^{б*в,с,д}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – оцінити вплив наявної атеросклеротичної бляшки (АСБ) на локальну судинну жорсткість загальних сонних артерій (ЗагСА) у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії, що поєднана з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали і методи. Обстежили 37 пацієнтів із ГХ II стадії та ЦД 2 типу, середній вік – $60,4 \pm 10,7$ року, 66,7 % чоловіків. Хворих поділили на дві групи: з АСБ зі стенозом <50 % у каротидному басейні – 20 осіб; без АСБ – 17 осіб. Дослідження передбачало клінічний огляд, зважування з визначенням відсотка жирової тканини, аналіз лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, проведення ехокардіографії, ультразвукового дослідження ЗагСА зі встановленням показників локальної жорсткості, товщини комплексу інтима-медіа. Виконано статистичний аналіз, вірогідність відмінностей – на рівні $p < 0,05$.

Результати. Відсоток загальної жирової тканини <39,51 % збільшує відношення шансів (ВШ) наявності АСБ вшестеро ($p = 0,02$), а перевищення коефіцієнта податливості понад $0,68 \text{ мм}^2/\text{кПа}$ – у 12,7 разів ($p = 0,02$), потовщення комплексу інтима-медіа правої ЗагСА понад 639 мкм – в 1,012 разів ($p = 0,001$). Фактори значно посилюють вплив один одного в багатоваріантній моделі та не залежать від віку, статі, індексу маси тіла, рівня глікованого гемоглобіну. Розширення висхідної аорти понад 3,34 см збільшує ВШ наявності АСБ в 11,6 разів ($p = 0,012$), вплив фактора посилюється при залученні до моделі прогнозу загального холестерину понад $>6,35 \text{ ммоль/л}$ ($p = 0,036$), не залежить від статі та віку. Збільшення діаметра ЗагСА понад 8,59 мм зліва ($p = 0,019$) та понад 8,1 мм справа ($p < 0,001$) збільшує ВШ наявності АСБ в 3,7 ($p = 0,001$) та 6,6 разів ($p = 0,001$) відповідно. Вплив цього фактора посилюється при додаванні підвищеного рівня загального холестерину понад $>6,35 \text{ ммоль/л}$ ($p = 0,031$) і також не залежить від статі та віку.

Висновки. В осіб із ГХ II стадії та супутнім ЦД 2 типу наявність стенозуючого (менше ніж 50 %) ураження ЗагСА асоціюється з достовірним зменшенням відсотка жирової тканини, збільшенням діаметрів ЗагСА і висхідної аорти, підвищенням коефіцієнта податливості вільної від атеросклеротичної бляшки стінки.

Ключові слова:

цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, жорсткість судинної стінки, атеросклеротична бляшка.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 2(143). С. 93-100

*E-mail: yaroshangelina@gmail.com

Dependency between local carotid arterial stiffness and the presence of atherosclerotic plaque in the carotid basin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus

V. V. Syvolap, A. O. Bohun

Aim. To assess the impact of atherosclerotic plaque (ASP) on the local arterial stiffness of the common carotid arteries (CCA) in patients with stage II hypertension (HTN) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. The study included 37 patients with stage II HTN and T2DM (mean age 60.4 ± 10.7 ; 66.7 % male). Patients were divided into two groups: 20 individuals with ASP and <50 % stenosis in the carotid basin, 17 without ASP. The study involved a clinical examination, body weight and percentage of adipose tissue (AT) measurements, analysis of lipid and carbohydrate metabolism laboratory parameters, echocardiography, CCA ultrasound examination with the determination of local stiffness and intima-media complex thickness (IMT). Statistical analysis was performed, significant differences were considered at $p < 0.05$.

Results. The whole-body AT percentage <39.51 % increases the odds ratio (OR) of ASP by 6 times ($p = 0.02$), an exceeding compliance coefficient (CC) over $0.68 \text{ mm}^2/\text{kPa}$ – by 12.7 times ($p = 0.02$), right CCA-IMT of over 639 μm – by 1.012 times ($p = 0.001$), and the factors are mutually reinforcing in the multivariate models and independent of age, sex, body mass index, and glycated hemoglobin level. Ascending aorta dilatation of over 3.34 cm increases the OR of ASP by 11.6 times ($p = 0.0107$); the factor is enhanced after adjusting for elevated total cholesterol levels over $>6.35 \text{ mmol/l}$ ($p = 0.036$) and independent of age and sex. A greater left CCA diameter of more than 8.59 mm ($p < 0.019$) and right CCA diameter of more than 8.1 mm ($p < 0.0001$) increases the OR of ASP by 3.7 times ($p = 0.001$) and 6.6 times ($p = 0.0013$), respectively, the factor influence increases after adjusting for elevated total cholesterol levels over $>6.35 \text{ mmol/l}$ ($p = 0.031$) and it is also unaffected by age and sex.

Conclusions. In individuals with stage II HTN and T2DM, the presence of CA atherosclerosis with stenosis up to 50 % is associated with a significantly increased CCA and ascending aorta diameter, a decreased percentage of AT, and an increased compliance coefficient of plaque-free wall segments.

Keywords:

diabetes mellitus, hypertension, arterial stiffness, atherosclerotic plaque.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(2):93-100

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є складною глобальною проблемою громадського здоров'я, характеризується високою захворюваністю та рівнем інвалідизації. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2019 році

поширеність діабету серед дорослих становила 9,3 %. Через старіння населення та нездоровий спосіб життя захворюваність на ЦД продовжує зростати в усьому світі й, за прогнозами, до 2045 року досягне 10,9 % [1].

Гіпертонічна хвороба (ГХ) та діабет часто є коморбідними станами. Ці захворювання мають спільні етіологічні аспекти, як-от ожиріння, запалення, окиснювальний стрес, резистентність до інсуліну, а також фактори, пов'язані зі збільшенням мікро- та макросудинних порушень [2]. Дослідження показали, що пацієнти з гіпертонією мають вищий ризик розвитку діабету, ніж суб'єкти з нормальним артеріальним тиском [3]; підтверджено також значущість підвищеної жорсткості артерій як предиктора розвитку діабету 2 типу [4]. У низці досліджень показано збільшення жорсткості артерій у пацієнтів із ЦД 2 типу, що може бути одним із важливих механізмів зв'язку діабету з зареєстрованим підвищенням ризику серцево-судинних захворювань [3]. При цьому ригідність артерій через прозапальне середовище в судинній стінці та дію підвищеного артеріального тиску відіграє провідну роль у розвитку серцевої недостатності, в тому числі зі збереженою фракцією викиду, а підвищені значення швидкості пульсової хвилі пов'язані зі збільшенням смертності від усіх причин і смертності від серцево-судинних захворювань у таких пацієнтів [5].

Більшість досліджень, де вивчали жорсткість артерій у хворих на цукровий діабет 2 типу, ґрунтувались на дослідженні каротидно-феморальної швидкості пульсової хвилі, визначенні жорсткості периферичних артерій. Втім, ці методи не є поширеними в реальній клінічній практиці. Оцінювання каротидних ультразвукових параметрів показало свою значущість як неінвазивний метод раннього виявлення віддалених ускладнень діабету [6], а визначення параметрів локальної жорсткості з використанням сучасних методик аналізу може стати частиною рутинного дослідження сонних артерій завдяки швидкості аналізу, високій точності та низькій оператор-залежності (внаслідок напівавтоматичного вимірювання). Недостатньо вивченим залишається зв'язок показників пружно-еластичних властивостей сонних артерій у пацієнтів із коморбідною патологією (ЦД 2 типу та ГХ) зі стенозуючим атеросклеротичним ураженням каротидного басейну.

Мета роботи

Оцінити вплив наявної атеросклеротичної бляшки на локальну судинну жорсткість загальних сонних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії, що поєднана з цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 37 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії в поєднанні з ЦД 2 типу. Вік хворих – від 37 до 77 років (середній вік – $60,4 \pm 10,7$ року); 66,7 % чоловіків. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя).

Критерії залучення – II стадія ГХ, визначена за наявністю ураження органів, опосередкованого гіпертензією (відповідно до клінічних рекомендацій Міжнародного товариства гіпертонії (ISH) щодо менеджменту пацієнтів з артеріальною гіпертензією, 2020); діагностований ЦД 2 типу (згідно з рекомендаціями European Society

of Cardiology (ESC) щодо лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів з діабетом, 2023); наявність підписаної добровільної згоди на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення – відсутність згоди на участь; вказівки в анамнезі на перенесений інсульт, інфаркт, онкологічні захворювання; симптоматична артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця; тяжка коморбідна патологія, що супроводжується органом недостатністю; вагітність.

Враховуючи наявність атеросклеротичної бляшки (АСБ) у каротидному басейні, хворих поділили на 2 групи: у I групу (17 осіб) залучили пацієнтів без стенозуючого атеросклеротичного ураження; у II групу (20 осіб) – осіб з АСБ із стенозом до 50 %. Групи зіставні за статтю та віком пацієнтів.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) та дослідження сонних артерій виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за допомогою лінійного датчика з використанням технологій аналізу радіочастотного сигналу RF-QIMT, RF-QAS за ustalеними правилами, відповідно до консенсусного документа від 2012 року, Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). Бляшкою вважали осередкову структуру, що виступає в просвіт артерії щонайменше на 0,5 мм або на 50 % від навколишнього значення товщини комплексу інтима-медіа (KIM), або має товщину >1,5 мм (значення від межі просвіт-інтима до межі медіа-адвентиція). Напівавтоматичне програмне забезпечення дало змогу точно виміряти товщину KIM на відрізку стінки завдовжки 10 мм, генеруючи усереднене, стандартизоване значення ($SD < 20$) – QIMT, μm .

Оцінювали такі показники пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій (ЗагСА): діаметр артерії в діастолу – D, мм; розтяжність – ΔD ; коефіцієнт розтяжності – DC, 1/кПа; коефіцієнт податливості – CC, mm^2/kPa ; індекс жорсткості α , безрозмірний; індекс жорсткості β , безрозмірний; локальну швидкість пульсової хвилі – PWV, м/с; тиск аугментації – AP, mmHg; індекс аугментації – Aix.

ЕхоКГ виконали відповідно до практичних рекомендацій Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів (2020), рекомендацій з кількісного ехокардіографічного оцінювання порожнин серця у дорослих Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації та Американського товариства ехокардіографії (EACVI/ASE, 2015). Аналізували такі параметри: діаметр висхідної аорти (АО), індекс об'єму лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (ІКДО), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), що обчислений за формулою, рекомендованою ASE, відносно товщину стінки (ВТС), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ). Оцінювали також показники тканинного доплера: e'med – ранню діастолічну швидкість медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (ФК МК); e'lat – ранню діастолічну швидкість латеральної частини ФК МК; E/e'ср – відношення ранньої швидкості мітрального току до e' середнього; сист. тиск ЛА – систолічний тиск у легеневій артерії. Вивчали дані щодо клапанних дисфункцій, звіт щодо площі поверхні тіла пацієнта, індексу маси тіла (ІМТ).

За шкалою SCORE2-Diabetes (з використанням офіційного додатку ESC) оцінювали 10-річний ризик серцево-судинних подій. ІМТ обчислили за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (см)}$. Обвід талії, відсоток жирової тканини визначили, використавши монітор ключових параметрів тіла Omron BF 212. Вивчали також лабораторні показники: рівні глюкози (ммоль/л) та інсуліну (мкМО/мл), індекс НОМА-ІR, рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ЗХ, ммоль/л), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ, ммоль/л), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ, ммоль/л), тригліцеридів (ТГ, ммоль/л), креатиніну (ммоль/л); швидкість клубочкової фільтрації розрахована за формулою EPI (ШКФ, мл/хв/1,73 м²).

Клінічне дослідження виконали відповідно до морально-етичних норм біоетики, згідно з правилами ICH/GCP, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997), чинного законодавства України

Статистичний аналіз виконано за допомогою програм Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0. Кількісні величини наведено як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD); якісні показники – як абсолютну частоту, n (%). Для визначення методу аналізу кількісні показники перевірили на нормальність розподілу, використавши критерій Шапіро–Вілка, за яким при значенні $p < 0,05$ визначали розподіл, що відрізняється від нормального. Різницю кількісних показників у групах дослідження визначали методом непараметричної статистики для даних із розподілом, що відрізнявся від нормального, використовуючи критерій Mann–Whitney U test; для даних із нормальним розподілом – t-критерій Стюдента. Кореляційний аналіз кількісних показників виконали, застосувавши параметри достовірності Спірмена для даних із розподілом, що відрізнявся від нормального, та кореляційний аналіз Пірсона для показників із нормальним типом розподілу. Для виявлення оптимальної точки розподілу кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) виконали ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання асоціації показників жорсткості судинної стінки з атеромою в каротидному басейні використали логістичний регресійний аналіз з побудовою уніваріантних і мультиваріантних моделей прогнозу. Дані наведено як відношення шансів (ВШ) та довірчі інтервали (ДІ). Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

З-поміж 37 хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні із ЦД 2 типу 20 обстежених (54 %) мали атеросклеротичне ураження сонних артерій – атерому, що перекирає <50 % просвіту судини. Основні демографічні, антропометричні, лабораторні характеристики хворих, яких поділили на групи залежно від наявності атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях, наведені в таблиці 1. Групи порівняння не відрізнялися за віком пацієнтів, ІМТ та основними лабораторними даними. Пацієнти із групи з атеромою мали на 17,7 % менший відсоток жирової тканини в організмі ($35,3 \pm 8,8$ vs $42,9 \pm 8,9$, $p = 0,012$), за показниками обводу талії, маси тіла та ІМТ достовірна різниця не зафіксована.

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в групах, визначених за критерієм наявності АСБ у каротидному басейні

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з ГХ і ЦД без каротидної атерому, n = 17	Пацієнти з ГХ і ЦД з каротидною атеромою, n = 20	p
Антропометричні показники			
Вік, роки	59,9 ± 11,7	60,8 ± 10,1	0,934
Зріст, см	170,0 [165,0; 172,0]	174,5 [166,5; 178,5]	0,111
Маса тіла, кг	90,0 [85,0; 108,8]	93,5 [83,5; 105,5]	0,663
ІМТ, кг/м ²	33,7 [30,9; 37,8]	30,9 [28,8; 35,2]	0,210
Обвід талії, см	108,7 ± 12,2	104,7 ± 8,3	0,242
Жирова тканина, %	42,9 ± 8,9	35,3 ± 8,8	0,012
Бал SCORE	28,1 ± 12,4	27,3 ± 11,7	0,911
Лабораторні показники			
Глюкоза, ммоль/л	10,2 ± 3,2	9,6 ± 2,4	0,542
Інсулін, мкМО/мл	21,7 ± 7,2	24,2 ± 13,3	0,651
Індекс НОМА-ІR	9,8 ± 4,0	9,7 ± 7,0	0,961
HbA1c, %	8,0 ± 1,9	7,9 ± 1,9	0,942
ЗХ, ммоль/л	4,8 ± 1,6	6,1 ± 2,1	0,101
ЛПНЩ, ммоль/л	2,6 ± 1,3	3,5 ± 1,6	0,133
ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 [1,3; 1,5]	1,5 [1,4; 1,7]	0,122
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,6; 2,5]	1,8 [1,6; 2,5]	0,972
Креатинін, ммоль/л	0,097 ± 0,020	0,111 ± 0,030	0,151
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	67,3 ± 19,2	62,9 ± 14,5	0,480
Основні ехокардіографічні показники			
Ао, см	3,2 ± 0,3	3,6 ± 0,4	0,014
юЛП	34,0 ± 7,7	34,3 ± 10,3	0,932
іКДО	65,0 [57,0; 68,0]	56,5 [50,0; 67,5]	0,151
ФВ, %	60,0 [55,0; 62,0]	61,0 [56,5; 65,5]	0,400
МШП, см	1,18 [1,05; 1,22]	1,20 [1,08; 1,29]	0,481
ЗС ЛШ, см	1,02 [0,95; 1,04]	1,08 [0,94; 1,14]	0,391
ВТС ЛШ	0,44 [0,39; 0,44]	0,44 [0,39; 0,48]	0,333
іММЛШ, г/м ²	112,3 ± 29,5	118,8 ± 29,7	0,510
Сист. тиск ЛА, ммHg	24,9 ± 5,9	22,9 ± 6,2	0,241
E/A	0,80 ± 0,26	0,78 ± 0,26	0,411
e'ted, см/с	8,4 ± 2,7	6,8 ± 2,4	0,061
e'lat, см/с	8,0 [6,0; 9,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,923
E/Ea ср.	5,3 [5,0; 7,7]	6,1 [5,1; 7,7]	0,524
H2FPEF, бал	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [2,5; 4,0]	0,990
Основні показники жорсткості та товщини КІМ ЗагСА			
QІMT зліва, μm	680,5 ± 107,7	783,1 ± 149,5	0,040
QІMT справа, μm	602,0 ± 66,0	733,9 ± 144,9	<0,001
ΔD, μm	268,0 [167,0; 299,0]	287,0 [184,0; 338,5]	0,392
D, мм	7,75 [7,29; 7,97]	8,59 [7,98; 9,25]	<0,001
DC, 1/кПа	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	0,701
CC, мм ² /кПа	0,55 [0,31; 0,67]	0,75 [0,54; 0,94]	0,010
α, безрозмірний	6,19 [3,88; 12,71]	5,93 [4,32; 7,89]	0,471
β, безрозмірний	12,59 [7,97; 25,67]	12,02 [8,84; 15,99]	0,470
PWV, м/с	8,99 [7,56; 12,45]	8,40 [7,46; 9,87]	0,412

Дані сформовано з власних спостережень; наведено середні значення ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників.

Групи дослідження не розрізнялися за низкою ехокардіографічних показників: систолічною та діастолічною функцією, товщиною стінок і розмірами порожнин серця. Проте діаметр висхідної аорти в групі пацієнтів з атеросклеротичною бляшкою в сонних артеріях на 11 % більший ($3,6 \pm 0,4$ vs $3,2 \pm 0,3$, $p = 0,014$).

Порівнявши пружно-еластичні властивості ЗагСА встановили, що в групі пацієнтів з каротидною атеромою були вищі показники товщини КІМ (зліва – на 13 % ($783,1 \pm 149,5$ vs $680,5 \pm 107,7$, $p = 0,04$), справа – на 17,8 % ($733,9 \pm 144,9$ vs $602,0 \pm 66,0$, $p < 0,001$); більший діаметр ЗагСА – на 9,8 % ($7,75 [7,29; 7,97]$ мм

Таблиця 2. Точки розподілу показників, що асоціюються з наявністю АСБ у загальних сонних артеріях (за даними ROC-аналізу) у хворих на ГХ II стадії в поєднанні з ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Критерій	Чутливість	Специфічність	p
Обвід талії, см	<106	75,0 %	75,1 %	0,070
ЗХ, ммоль/л	>6,35	50,0 %	90,7 %	0,090
Жирова тканина, %	<39,5	65,0 %	75,3 %	0,042
QIMT зліва, μm	>756	45,0 %	86,8 %	0,002
D зліва, мм	>8,59	50,0 %	100,0 %	0,019
QIMT справа, μm	>639	70,0 %	80,0 %	<0,001
D справа, мм	>8,1	68,4 %	78,4 %	<0,001
Ао, см	>3,34	70,0 %	69,0 %	0,006
СС, мм ² /кПа	>0,68	63,3 %	85,5 %	0,009

Дані сформовано з власних спостережень. Наведено показники за критеріями розподілу, значення чутливості та специфічності, рівні достовірності.

Таблиця 3. Уніваріантні моделі залежності досліджених параметрів від наявності АСБ каротидного басейну у хворих на ГХ II стадії в поєднанні з ЦД 2 типу (результати логістичного аналізу)

Показник, одиниці вимірювання	Відношення шансів	95 % ДІ	p
Обвід талії, см	0,960	0,896–1,028	0,227
ЗХ, ммоль/л	1,485	0,932–2,363	0,075
Жирова тканина, %	6,036	1,417–25,710	0,015
QIMT зліва, μm	1,007	1,0003–1,013	0,018
D зліва, мм	3,686	1,079–12,594	0,010
QIMT справа, μm	1,012	1,003–1,020	0,001
D справа, мм	6,596	1,603–27,135	0,001
Ао, см	11,559	1,393–95,919	0,012
СС, мм ² /кПа	12,569	1,075–147,046	0,024

Дані сформовано з власних спостережень. Наведено показники відношення шансів, 95 % довірчий інтервал і рівень достовірності.

vs 8,59 [7,98; 9,25] мм, $p < 0,001$); більший показник податливості СС – на 26,7 % (0,55 [0,31; 0,67] мм²/кПа vs 0,75 [0,54; 0,94] мм²/кПа, $p = 0,010$). Інші показники жорсткості не мали вірогідних відмінностей у хворих на ГХ і ЦД з каротидною атерою та без неї.

Для пошуку точки розподілу показників, які мали достовірні відмінності в групах порівняння, залежно від наявності бляшки в ЗагСА, виконали ROC-аналіз. Встановили вірогідні значення для величин товщини КІМ, діаметра ЗагСА, діаметра висхідної аорти, коефіцієнта податливості та відсотка жирової тканини в організмі (табл. 2). Як граничний рівень товщини КІМ лівої сонної артерії в групі пацієнтів з атеросклеротичною бляшкою визначено величину понад 756 μm (чутливість 45,0 %, специфічність 86,8 %, $p < 0,002$), правої сонної артерії – понад 639 μm (чутливість 70,0 %, специфічність 80,0 %, $p < 0,001$). Для діаметра лівої ЗагСА точка розподілу становила понад 8,59 мм (чутливість 50,0 %, специфічність 100,0 %, $p < 0,019$), правої ЗагСА – понад 8,1 мм (чутливість 68,4 %, специфічність 78,4 %, $p < 0,001$). Для діаметра висхідної аорти величина більша за 3,34 см (чутливість 70,0 %, специфічність 69,0 %, $p < 0,006$) асоціювалася з наявністю каротидної атерому.

Треба наголосити на результатах ROC-аналізу двох показників з-поміж досліджених. Так, із наявністю каротидної атерому асоціювалася відсоток жирової тканини, менший за 39,5 % (чутливість 65,0 %, специфічність

75,3 %, $p < 0,042$), а також підвищення коефіцієнта судинної податливості СС понад 0,68 мм²/кПа (чутливість 63,3 %, специфічність 85,5 %, $p < 0,009$).

Визначили точки розподілу для обводу талії та вмісту ЗХ, але вони знаходяться за межами статистичної вірогідності (табл. 2).

Надалі для вивчення асоціації показників локальної жорсткості ЗагСА з наявністю атерому в каротидному басейні побудували уніваріантні моделі (табл. 3). У результаті логістичного регресійного аналізу виявлено: ВШ наявності каротидної атерому найбільше зростає при збільшенні коефіцієнта податливості (СС) вільної від атерому стінки та діаметра загальних сонних артерій, а також діаметра висхідної аорти. Достовірний вплив на наявність атерому чинили також товщина КІМ і відсоток жирової тканини в організмі. Так, зменшення питомої ваги загального жиру нижче за 39,51 % ($p = 0,004$; переважно внаслідок зменшення підшкірного жиру) супроводжується підвищенням ВШ наявності каротидної атерому в 6,036 раза (95 % ДІ 1,417–25,711, $p = 0,015$).

Підвищення вмісту загального холестерину у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу як окремо взятий фактор спричиняв лише тенденцію до збільшення ризику наявності каротидної атерому ($p = 0,075$). Обвід талії не показав прогностичних властивостей в уніваріантній логістичній моделі ($p = 0,227$).

Для з'ясування поєднаної дії кількох факторів ризику, що довели свої передбачувальні властивості в уніваріантних моделях, виконали логістичний регресійний аналіз зі створенням мультиваріантних моделей прогнозу (табл. 4). Так, додавання до мультиваріантної моделі показника ЗХ значно збільшувало вплив таких факторів ризику, як розширення висхідної аорти та ЗагСА ($p < 0,001$). У першій моделі прогнозу поєднання рівня ЗХ та діаметра правої ЗагСА асоціювалося зі зростанням ВШ наявності каротидної атерому в 104 рази ($p = 0,012$) незалежно від віку.

Відповідно до другої мультиваріантної моделі ($p = 0,001$) асоціації каротидної атерому з комбінацією двох показників (діаметра висхідної аорти та рівня ЗХ), відношення шансів наявності атеросклеротичної бляшки ЗагСА зростає в 101,6 раза ($p = 0,015$), також незалежно від віку та статі.

Третя мультиваріантна модель (табл. 4) поєднала три чинники, що достовірно ($p < 0,001$) збільшують ВШ наявності атеросклеротичної бляшки в загальних сонних артеріях у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом. До цих факторів належить питома вага жирової тканини в організмі, товщина комплексу інтима-медіа та індекс податливості судинної стінки, вільної від атерому, правої загальної сонної артерії. Відповідно до цієї моделі, відсоток загальної жирової тканини менший за 39,51 % збільшує ВШ у 8,95 раза (95 % ДІ 1,05–76,47, $p = 0,045$), перевищення індексу судинної податливості понад 0,68 мм²/кПа збільшує ВШ у 57,27 раза (95 % ДІ 1,59–2066,23, $p = 0,027$), потовщення комплексу інтима-медіа понад 639 μm збільшує ВШ в 1,0125 раза (95 % ДІ 1,002–1,0230, $p = 0,022$).

Надзвичайно важливим результатом логістичного аналізу стало підтвердження відсутності залежності третьої мультиваріантної прогностичної моделі від віку

Таблиця 4. Мультиваріантні моделі прогнозу наявності АСБ каротидного басейну у хворих на ГХ II стадії в поєднанні з ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Відношення шансів	95 % ДІ	p
Перша мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметра ЗагСА та наявності АСБ каротидного басейну			
ЗХ, ммоль/л	3,41	1,114–10,464	0,031
D справа, мм	104,13	2,278–3946,020	0,012
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметра ЗагСА та наявності АСБ каротидного басейну (стандартизація за віком)			
ЗХ, ммоль/л	3,27	1,069–10,033	0,038
D справа, мм	159,32	1,976–12847,340	0,024
Вік	0,96	0,8080–1,1427	0,650
Друга мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметра аорти та наявності АСБ каротидного басейну			
ЗХ, ммоль/л	4,036	1,097–14,847	0,036
Ао, см	101,68	3,660–28236,200	0,015
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметра аорти та наявності АСБ каротидного басейну (стандартизація за віком)			
ЗХ, ммоль/л	4,01	1,059–15,160	0,032
Ао, см	86,89	3,20–23584,50	0,018
Вік	0,21	0,011–3,720	0,62
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметра аорти та наявності АСБ каротидного басейну (стандартизація за статтю)			
ЗХ, ммоль/л	4,18	1,13–15,49	0,032
Ао, см	91,06	3,20–25893,00	0,012
Стать	1,028	0,92–1,15	0,610
Третя мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності відсотка жирової тканини, коефіцієнта СС, товщини КІМ справа та наявності АСБ каротидного басейну			
Жирова тканина, %	8,946	1,046–76,471	0,045
QІМТ справа, μm	57,266	1,587–2066,228	0,027
СС справа, мм ² /кПа	1,013	1,002–1,023	0,022
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності відсотка жирової тканини, коефіцієнта СС, товщини КІМ справа та наявності АСБ каротидного басейну (стандартизація за віком)			
Жирова тканина, %	11,374	1,183–109,368	0,035
QІМТ справа, μm	443,104	1,311–149808,305	0,040
СС справа, мм ² /кПа	1,011	0,999–1,022	0,058
Вік	1,078	0,946–1,229	0,262
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності відсотка жирової тканини, коефіцієнта СС, товщини КІМ справа та наявності АСБ каротидного басейну (стандартизація за статтю)			
Жирова тканина, %	11,189	0,898–139,417	0,061
QІМТ справа, μm	70,382	1,504–3293,693	0,030
СС справа, мм ² /кПа	1,013	1,002–1,023	0,021
Стать	1,467	0,158–13,659	0,736
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності відсотка жирової тканини, коефіцієнта СС, товщини КІМ справа та наявності АСБ каротидного басейну (стандартизація за ІМТ)			
Жирова тканина, %	10,228	1,119–93,517	0,039
QІМТ справа, μm	57,087	1,693–1925,158	0,024
СС справа, мм ² /кПа	1,013	1,002–1,025	0,019
ІМТ, кг/м ²	1,068	0,870–1,312	0,528
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності відсотка жирової тканини, коефіцієнта СС, товщини КІМ справа та наявності АСБ каротидного басейну (стандартизація за рівнем глікованого гемоглобіну)			
Жирова тканина, %	21,723	0,853–553,513	0,062
QІМТ справа, μm	290,293	1,275–66101,799	0,041
СС справа, мм ² /кПа	1,012	1,000–1,024	0,045
НbA1c, %	0,908	0,449–1,839	0,789

Дані сформовано з власних спостережень. Наведено показники ВШ, 95 % довірчий інтервал і рівень достовірності.

та статі хворих, індексу маси тіла, рівня глікованого гемоглобіну (табл. 4).

Отже, у результаті дослідження встановлено чинники, з якими асоціюються каротидні бляшки у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: з коефіцієнтом податливості (СС) вільної від атероми стінки, діаметром загальних сонних артерій, діаметром висхідної аорти, товщиною КІМ та відсотком жирової тканини в організмі. Поєднання цих факторів із підвищеним вмістом загального холестерину збільшує ризику появи атеросклеротичної бляшки в загальних сонних артеріях у таких хворих, не залежить від віку, статі та компенсації вуглеводного обміну.

Обговорення

Відомо, що ожиріння є фактором ризику коронарного атеросклерозу [7], але вплив жирової тканини на атеросклероз сонної артерії вичерпно не вивчено.

В нашому дослідженні саме зменшення відсотка жирової тканини нижче за 39,5 % асоціювалося з наявністю атероми (чутливість 65,0 %, специфічність 75,3 %, p < 0,042), а достовірних відмінностей за ІМТ, обводом талії не виявили, хоча у групі пацієнтів без атероми ці показники було дещо вищими. Так, хворі на ГХ і ЦД з каротидними бляшками мали на 17,9 % менший відсоток жирової тканини (p = 0,012) і лише на 3,7 % менший

обвід талії ($p = 0,243$), ніж пацієнти без бляшок у сонних артеріях. Отже, якщо хворі достовірно не відрізнялися за обводом талії, припускаємо, що вони мали однакову питому вагу вісцерального жиру. Разом із тим хворі на каротидний атеросклероз мали достовірно меншу питому вагу загального жиру, а отже відсоток підшкірного жиру у них також вірогідно менший. Саме цим фактом можна пояснити підвищення ризику каротидного атеросклерозу у хворих на ГХ і ЦД при зниженні питомої ваги загального (передусім підшкірного) жиру в організмі.

За даними нещодавнього метааналізу [8], загальне ожиріння та вісцеральний жир не були пов'язані з наявністю каротидної бляшки при окремому оцінюванні; у восьми дослідженнях із залученням 12 444 пацієнтів не виявили зв'язку між обводом талії та наявністю каротидних бляшок. Наші дані збігаються з результатами цього метааналізу. Втім, співвідношення обводу талії та стегон – значущий антропометричний показник, що пов'язаний із поширеністю каротидних бляшок, оскільки описує співвідношення вісцеральної та підшкірної жирової тканини.

Вісцеральна жирова тканина є метаболічно активною та секретує адипокіни, що спричиняють запалення у судинній стінці й інсулінорезистентність, а підшкірна жирова тканина асоціюється з нейтральним або навіть сприятливим метаболічним впливом [9]. Так, відкладення жиру в нижній частині тіла зі збільшенням обводу стегон може функціонувати як захисний резервуар проти ектопічного (черевного) ожиріння [10]. Отже, саме баланс між вісцеральним і підшкірним жировими депо може впливати на поширеність каротидних бляшок. Наступні дослідження можуть бути спрямовані на вивчення залежності наявності атерому від типу ожиріння, відсотка м'язової тканини організму, адже більша м'язова маса може бути неправильно класифікована як ожиріння.

У попередніх дослідженнях щодо впливу показників пружно-еластичних властивостей ЗагСА на наявність атеросклеротичних бляшок і діастолічної дисфункції ЛШ дослідили показники групи хворих на ГХ без ЦД [11, 12]. У цих пацієнтів кореляція між наявністю атерому та підвищенням показників жорсткості, товщини КІМ передбачувана, й отримані дані зіставні з результатами інших досліджень [13].

У цьому дослідженні, в яке залучено осіб із ЦД, також доведено залежність показників товщини КІМ і діаметра ЗагСА від наявності атерому, проте залежність від показника пружності артерії виявилась неочікуваною, адже з підвищенням коефіцієнта судинної податливості СС понад $>0,68 \text{ мм}^2/\text{кПа}$ (чутливість 63,3 %, специфічність 85,5 %, $p < 0,009$) відношення шансів наявності атерому підвищувалось в 12,56 разів ($p = 0,024$). Інші параметри локальної жорсткості (індекси жорсткості α , β , РВВ) також мали тенденцію до гірших значень у групі без стенозуючого атеросклеротичного ураження, проте відмінності не досягли рівня статистичної значущості.

Одним із пояснень цього факту може бути наявність двох різних моделей градієнтів поздовжньої деформації загальної сонної артерії: перша – бляшка жорсткіша, ніж прилегла стінка артерії [14], друга – бляшка більш еластична, ніж прилегла стінка [15]. Оскільки ми досліджували вільну від бляшки стінку ЗагСА, то припускаємо, що

отримали першу модель – із більш жорсткою бляшкою, ніж прилегла до неї стінка артерії. У будь-якому разі, невідповідність еластичності біля бляшки може призвести до концентрації напруження, що може спричинити розрив бляшки.

Судинна система у хворих на цукровий діабет 2 типу характеризується підвищеною артеріальною жорсткістю, що, за даними досліджень, пов'язана з прогресивним утворенням сполучень кінцевих продуктів глікації та колагенових волокон, порушенням регуляції обміну оксиду азоту та підвищеною кальцифікацією судин [16]. Імовірно, цей вплив має більше значення на жорсткість судинної стінки, ніж формування атерому.

За даними проспективного когортного дослідження, ЦД пов'язаний не лише з гіпертензією, але й з підвищеною артеріальною жорсткістю. Зауважимо, що саме артеріальна жорсткість має краще прогностичне значення щодо виникнення діабету, ніж ізольована гіпертонія [4]. В іншому дослідженні вивчали групу показників пружно-еластичних властивостей артерій: каротидно-стегову РВВ, коефіцієнт розтяжності DC ЗагСА і каротидну товщину КІМ. Встановили, що кожен із цих параметрів асоційований із розвитком ЦД 2 типу [17]. Все це може почасти пояснити доведений підвищений серцево-судинний ризик у таких пацієнтів [18].

За даними останніх досліджень [19], діабет має негативний вплив на пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій, що виміряні за допомогою технології RF-QAS, значущо відрізняється у пацієнтів із діабетом і без нього (значення РВВ становило 10,3 m/s vs 9,2 m/s відповідно, $p = 0,003$). Втім, дослідники не встановили залежність від рівня глікованого гемоглобіну при значеннях понад 5,8 %. У нашому дослідженні також не визначили вплив рівня глікованого гемоглобіну на прогноз наявності АСБ у сонних артеріях у хворих на ГХ, поєднану з ЦД.

Відомо, що ЦД пов'язаний із підвищеним ризиком судинних подій, зокрема ішемічного інсульту в загальній популяції, а також може посилити тяжкість екстракраніального атеросклеротичного захворювання [20]. Так, Ноке et al. при спостереженні за пацієнтами з чотирьох груп (медіана спостереження – 11,8 року), яких поділили за ознакою наявності ЦД і стенозуючого атеросклеротичного ураження артерій $>50\%$, виявили підвищення смертності у хворих на цукровий діабет ($p < 0,01$ для тренду); при безсимптомному звуженні сонної артерії $\geq 50\%$ лише 21 % пацієнтів із діабетом вижили проти 40 % без ЦД [21]. ЦД також пов'язують із більшим ризиком несприятливих наслідків після каротидної ендартеректомії або стентування сонних артерій [22].

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу вміст жирової тканини, менший за 39,5 % від маси тіла, асоціювався з наявністю каротидної атерому (чутливість 65,0 %, специфічність 75,3 %, $p < 0,042$), а розширення висхідної аорти понад 3,34 см (чутливість 70,0 %, специфічність 69,0 %, $p < 0,006$) збільшує ВШ наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні в 11,6 разів ($p = 0,0107$). Вплив цього фактора посилюється при додаванні до

моделі прогнозу показника загального холестерину понад $>6,35$ ммоль/л і не залежить від статі та віку.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу наявність атеросклерозу каротидного басейну асоціюється зі збільшенням діаметра лівої ЗагСА понад 8,59 мм (чутливість 50,0 %, специфічність 100,0 %, $p < 0,019$), правої ЗагСА – понад 8,1 мм (чутливість 68,4 %, специфічність 78,4 %, $p < 0,0001$). Це збільшує ВШ наявності атеросклерозу в 3,7 ($p = 0,001$) в 6,6 рази ($p = 0,0013$) відповідно; при цьому ВШ зростає при додаванні до прогностичної моделі показника загального холестерину понад $>6,35$ ммоль/л, незалежно від статі та віку.

3. Збільшення товщини КІМ лівої загальної сонної артерії понад 756 μm (чутливість 45,0 %, специфічність 86,8 %, $p < 0,002$), правої – понад 639 μm (чутливість 70,0 %, специфічність 80,0 %, $p < 0,001$) асоціюється з достовірним зростанням ВШ наявності атеросклерозу в 1,0066 ($p = 0,018$) і 1,0115 рази ($p = 0,001$) відповідно. Коефіцієнт податливості вільної від атеросклерозу судинної стінки, вищий за 0,68 мм²/кПа (чутливість 63,3 %, специфічність 85,5 %, $p = 0,009$), збільшує ВШ наявності атеросклерозу в загальній сонній артерії в 12,6 рази ($p = 0,024$).

4. Відповідно до мультиваріантної моделі прогнозу, відсоток загальної жирової тканини, менший за 39,51 %, збільшує ВШ каротидної атеросклерозу у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу в 8,95 рази (95 % ДІ 1,05–76,47, $p = 0,045$), перевищення індексу податливості судинної стінки, вільної від атеросклерозу, понад 0,68 мм²/кПа збільшує ВШ у 57,27 рази (95 % ДІ 1,59–2066,23, $p = 0,027$), потовщення комплексу інтима-медіа понад 639 μm збільшує ВШ в 1,013 рази (95 % ДІ 1,002–1,023, $p = 0,022$) незалежно від віку, статі, індексу маси тіла, рівня глікованого гемоглобіну.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні пружно-еластичних властивостей сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом залежно від клінічної стадії серцевої недостатності (стадії В, С).

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)», держреєстрація № 0117U006959 (2017–2021).

Конфлікт інтересів:

відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 02.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 13.02.2024

Відомості про авторів:

Сиволоп В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Богун А. О., очна аспірантка каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-6998-1551

Information about the authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bohun A. O., MD, Postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Yang X, Chen J, Pan A, Wu JHY, Zhao F, Xie Y, et al. Association between Higher Blood Pressure and Risk of Diabetes Mellitus in Middle-Aged and Elderly Chinese Adults. *Diabetes Metab J.* 2020;44(3):436-45. doi: 10.4093/dmj.2019.0081
- Gajdova J, Karasek D, Goldmannova D, Krystynik O, Schovaneck J, Vaverkova H, et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161(3):223-33. doi: 10.5507/bp.2017.028
- Tian X, Zuo Y, Chen S, Zhang Y, Zhang X, Xu Q, et al. Hypertension, Arterial Stiffness, and Diabetes: a Prospective Cohort Study. *Hypertension.* 2022;79(7):1487-96. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.122.19256
- Ekambarapu L, Bolaji O, Nguyen JD, Bilchick K, Kwon Y, Breathett K, et al. Estimated pulse wave velocity in heart failure with preserved ejection fraction is associated with adverse outcomes: A post hoc analysis of the TOPCAT trial. *Journal of Cardiac Failure.* 2024;30(1):207-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.10.219
- Liao M, Chen S, Guo R. Association between carotid ultrasonographic parameters and microvascular and macrovascular complications in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2023;37(8):108554. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108554
- Tanaka T, Kishi S, Ninomiya K, Tomii D, Koseki K, Sato Y, et al. Impact of abdominal fat distribution, visceral fat, and subcutaneous fat on coronary plaque scores assessed by 320-row computed tomography coronary angiography. *Atherosclerosis.* 2019;287:155-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.910
- Ferreira J, Cunha P, Carneiro A, Vila I, Cunha C, Silva C, et al. Is Obesity a Risk Factor for Carotid Atherosclerotic Disease?—Opportunistic Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(5):162. doi: 10.3390/jcdd9050162
- Imahori Y, Mathiesen EB, Morgan KE, Frost C, Hughes AD, Hopstock LA, et al. The association between anthropometric measures of adiposity and the progression of carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):138. doi: 10.1186/s12872-020-01417-0
- See R, Abdullah SM, McGuire DK, Khara A, Patel MJ, Lindsey JB, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):752-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.066
- Bohun AO. [Dependence of local carotid arterial stiffness on the presence of atherosclerotic plaque in the carotid basin in hypertensive patients]. *Zaporozhye medical journal.* 2024;26(1):11-8. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2024.1.293501
- Syvolap VV, Bohun AO. [Association of left ventricular diastolic function with parameters of arterial stiffness and atherosclerotic plaques in the carotid basin in hypertensive patients]. *Modern medical technology.* 2024;16(1):5-13. Ukrainian. doi: 10.14739/mmt.2024.1.298494
- Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2018;72(4):796-805. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212
- Wang Z, Zhang M, Zhang Y, Shen H, Dai X, Chen L, et al. The study of carotid atherosclerosis plaque biomechanics patients with metabolic syndrome using multiple tracking techniques. *Heart.* 2012;98(Suppl 2):E26.1-E26. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302920a.57
- Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Zidi M, Agabiti-Rosei E, Laurent S. Multi-axial mechanical characteristics of carotid plaque: analysis by multiarray echotracking system. *Stroke.* 2007;38(1):117-23. doi: 10.1161/01.STR.0000251796.38954.b2

16. Mackey RH, Venkitachalam L, Sutton-Tyrrell K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. *Adv Cardiol*. 2007;44:234-44. doi: [10.1159/000096744](https://doi.org/10.1159/000096744)
17. Ahmadizar F, Wang K, Roos M, Bos M, Mattace-Raso F, Kavousi M. Association between arterial stiffness/remodeling and new-onset type 2 diabetes mellitus in general population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;196:110237. doi: [10.1016/j.diabres.2023.110237](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110237)
18. Sharif S, Visseren FL, Spiering W, de Jong PA, Bots ML, Westerink J, et al. Arterial stiffness as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2019;36(9):1125-32. doi: [10.1111/dme.13954](https://doi.org/10.1111/dme.13954)
19. Wei Y, Wang M, Gui Y, Piao X, Sun C, Zhang X, et al. Carotid artery stiffness in rural adult Chinese: a cross-sectional analysis of the community-based China stroke cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(10):e036398. doi: [10.1136/bmjopen-2019-036398](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036398)
20. Wei LM, Zhu YQ, Bao YQ, Lu HT, Zhang PL, Zhao YW, et al. Atherosclerosis in intracranial or extracranial vessels in diabetic patients and the association with stroke subtype. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(6):960-7. doi: [10.21037/qims.2019.04.17](https://doi.org/10.21037/qims.2019.04.17)
21. Hoke M, Schillinger M, Minar E, Golasch G, Binder CJ, Mayer FJ. Carotid ultrasound investigation as a prognostic tool for patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):90. doi: [10.1186/s12933-019-0895-0](https://doi.org/10.1186/s12933-019-0895-0)
22. Dimic A, Markovic M, Vasic D, Dragas M, Zlatanovic P, Mitrovic A, et al. Impact of diabetes mellitus on early outcome of carotid endarterectomy. *Vasa*. 2019;48(2):148-56. doi: [10.1024/0301-1526/a000737](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000737)

Особливості респіраторного гомеостазу в студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією на тлі гіпервентиляційного синдрому

Л. М. Солтисік^{id}*^{A-E}, В. А. Левченко^{id}^{A,B,C,E,F}

Івано-Франківський національний медичний 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

Мета роботи – оцінити стан легеневої вентиляції та екскурсії діафрагми в студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією на тлі гіпервентиляційного синдрому і надмірної тривожності.

Матеріали і методи. Обстежили 62 студенток віком 18–24 роки, в яких діагностовано ідіопатичну артеріальну гіпотензію. Хворих шляхом рандомізації поділили на групи залежно від клінічної симптоматики. У першу групу включили 34 студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією на тлі надмірної тривожності та гіпервентиляційного синдрому; у другу – 28 обстежених з артеріальною гіпотензією, без ознак нейрогенної гіпервентиляції. У третю (контрольну) групу обстежених залучили 11 практично здорових студенток-одноліток.

Прояви гіпервентиляційного синдрому визначали за результатами Неймегенського опитувальника. Рівень тривожності оцінювали за шкалою Спілбергера–Ханіна. Основні показники легеневої вентиляції дослідили за допомогою спірометра «Spirolab» (Італія). Динамічну функцію діафрагми визначали шляхом оцінювання екскурсії її правого купола за допомогою апарата Chison QBIT 5 (Китай).

Результати. Шляхом опитування в студенток першої групи встановили ознаки нейрогенного гіпервентиляційного синдрому та надмірної тривожності. Дослідження легеневої вентиляції показали достовірне зниження життєвої ємності легень, форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за першу секунду в обстежених цієї групи порівняно з відповідними показниками студенток другої та третьої груп. Це свідчило про рестриктивний тип дихальних змін в осіб першої групи.

Встановлено, що показники екскурсії діафрагми ($18,29 \pm 3,26$ мм) в стані спокою в обстежених із першої групи достовірно менші від результатів, що отримали в групі контролю ($26,82 \pm 2,32$ мм, $p < 0,05$). В умовах форсованого дихання екскурсія діафрагми в студенток першої групи ($56,86 \pm 4,35$ мм) менша за результат обстежених із контрольної групи ($80,18 \pm 3,19$ мм, $p < 0,05$). У другій групі дівчат вихідне достовірне зменшення екскурсії діафрагми визначили тільки у 26,67 % випадків.

Висновки. У студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією на тлі гіпервентиляційного синдрому та надмірної тривожності встановили зниження показників легеневої вентиляції за рестриктивним типом та екскурсії діафрагми.

Ключові слова:

ідіопатична артеріальна гіпотензія, гіпервентиляційний синдром.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 2(143).
С. 101-105

*E-mail:
lesiasoltysik@gmail.com

Respiratory homeostasis features in female students with idiopathic arterial hypotension and hyperventilation syndrome

L. M. Soltysik, V. A. Levchenko

Aim. To assess the condition of pulmonary ventilation and diaphragmatic excursion in female students with idiopathic arterial hypotension in the context of hyperventilation syndrome and excessive anxiety.

Materials and methods. In total, 62 female students aged 18–24 diagnosed with idiopathic arterial hypotension were examined. The patients were randomly assigned to three groups based on clinical symptoms. Group 1 consisted of 34 students with idiopathic arterial hypotension accompanied by excessive anxiety and hyperventilation syndrome. Group 2 comprised 28 students with arterial hypotension without signs of neurogenic hyperventilation. Group 3, the control one, included 11 apparently healthy age-matched students.

The manifestations of hyperventilation syndrome were determined using the Nijmegen Questionnaire. The level of anxiety was assessed using the Spielberger–Hanin scale. Primary indicators of pulmonary ventilation were examined using a Spirolab spirometer (Italy). The diaphragm dynamic function was evaluated by assessing the excursion of its right dome using a Chison QBIT 5 apparatus (China).

Results. Through the survey, signs of neurogenic hyperventilation syndrome and excessive anxiety have been identified in the students of Group 1 showing changes in pulmonary ventilation parameters, such as significantly decreased vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), and forced expiratory volume in 1 second (FEV1), compared to the results obtained in Groups 2 and 3, indicating restrictive respiratory disorders.

It has been found that diaphragmatic excursion values (18.29 ± 3.26 mm) at rest in Group 1 were significantly lower compared to those obtained in the control group (26.82 ± 2.32 mm) ($p < 0.05$). During forced breathing, diaphragmatic excursion (56.86 ± 4.35 mm) in Group 1 was lower than that (80.18 ± 3.19 mm) in the control group ($p < 0.05$). In Group 2, a significant initial decrease in diaphragmatic excursion was revealed only in 26.67 % of the girls.

Conclusions. In female students with idiopathic arterial hypotension accompanied by hyperventilation syndrome and excessive anxiety, restrictive pattern of decreased pulmonary ventilation parameters and reduced diaphragmatic excursion were observed.

Keywords:

hyperventilation syndrome, idiopathic arterial hypotension.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(2):101-105

Урбанізація, науково-технічний прогрес, інформаційна експансія, екологічні й соціально-економічні негаразди, гіподинамія та інші негативні фактори сучасності є частою причиною хронічного і тривалого психоемоційного напруження в молодих людей. Нерідко розвиток психосоматичних змін пов'язують із дисфункцією лімбіко-ретикулярного комплексу, який є інтегративним регуляторним центром психічної та вегетативної діяльності [1]. Стрес-індуковані порушення взаємодії між центральною нервовою системою, її структурами і внутрішніми органами та системами можуть призводити до формування соматоформної вегетативної дисфункції, що спричиняє багатогранні псевдосоматичні порушення, серед яких визначають артеріальну гіпотензію, гіпервентиляційний синдром (ГВС), цефалгічний та абдомінальний синдроми тощо [2,3]. Одне з них може мати домінуючий перебіг на тлі мінімальних скарг з боку інших органів і систем через спільні механізми патогенезу, що часто, переплітаючись між собою, здатні ускладнювати перебіг одне одного, знижуючи ефективність призначеного лікування [4].

В останні десятиліття визначають тенденцію до збільшення кількості осіб з ідіопатичною артеріальною гіпотензією (ІАГ) серед молоді юнацького віку. За даними різних авторів, поширеність артеріальної гіпотензії варіює в діапазоні від 3,6 % до 41,9 % дорослого населення, частіше її виявляють у дівчат і молодих жінок [5].

У сучасній фаховій літературі наведено різні погляди, пов'язані з первинною артеріальною гіпотензією, – від так званого терапевтичного “нігілізму” до відчуття поміркованого занепокоєння щодо ризику розвитку в майбутньому певних соматичних ускладнень [6]. Нині чимало дослідників вважають, що причини виникнення окремих серцево-судинних та інших соматичних захворювань у старших людей потрібно шукати в юнацькому віці. Це обґрунтовує доцільність вивчення проблеми первинної артеріальної гіпотензії вже в осіб підліткового віку [7].

Серед клінічних проявів ІАГ часто фіксують супутні ознаки вегетативної дисфункції – розладів адаптації та вегетовісцеральної симптоматики, зокрема гіпервентиляційного синдрому. Хронічне психоемоційне напруження спричиняє розлади нейрогенно-метаболического забезпечення механізмів гомеостазу. Тривала ішемія та пов'язана з нею дисфункція судинорухових і респіраторних центрів впливають на тонус судин, бронхів, дихальних м'язів, і в тому числі діафрагми. Подібні зміни збалансованості інтегративних структур, виникнення нових форм адаптації до стресорного впливу призводять до коливання артеріального тиску (АТ), формування нейрогенної гіпервентиляції з відповідною симптоматикою та інших вегето-соматичних проявів [8].

Дихальним розладам у хворих на ІАГ часто приділяють недостатню увагу. Встановлено, що патогенетичні механізми ГВС через гіпокапнію, респіраторний алкалоз, ефект Бора спричиняють формування багатьох клінічних симптомів, вираженість яких може посилюватися в умовах зниженого АТ [9]. Тому ГВС з етіологічних і патогенетичних позицій означає набагато більше, ніж посилене дихання. Легенева вентиляція та екскурсія діафрагми є важливими компонентами гомеостазу, що здатні компенсувати зниження артеріального тиску, мобілізувати венозне повернення [10].

При соматоформних вегетативних дисфункціях виявлені дихальні розлади часто пов'язують зі слабкістю інспіраторних м'язів. Серед них найважливіше значення має діафрагма, яка у здорової людини забезпечує вдих у межах 70–80 % [11].

Отже, оцінювання показників легеневої вентиляції, екскурсії діафрагми на тлі проявів первинної артеріальної гіпотензії може викликати науково-практичний інтерес, оскільки саме порушення респіраторної функції на тлі психоемоційного напруження може впливати на структурно-функціональний стан серцево-судинної та інших соматичних систем, а також змінювати якість життя молодих людей [12,13].

Мета роботи

Оцінити стан легеневої вентиляції та екскурсії діафрагми в студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією на тлі гіпервентиляційного синдрому і надмірної тривожності.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь студентки Івано-Франківського національного медичного університету з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Предмет дослідження – стан легеневої вентиляції та екскурсії діафрагми, враховуючи психоемоційний статус та артеріальний тиск, в обстежених дівчат.

Критерій залучення – ідіопатична артеріальна гіпотензія, діагностована в 62 студенток із рівнем систолічного артеріального тиску <98 мм рт. ст., коли не було причин для гіпотензії. Шляхом рандомізації в першу групу залучили 34 студенток з ІАГ, в яких виявили ознаки гіпервентиляційного синдрому. У другу групу включили 28 студенток з ІАГ без достовірних ознак нейрогенної гіпервентиляції. Вік усіх обстежених становив 18–24 роки. У третю (контрольну) групу залучили 11 студенток-однокіток із нормальними показниками артеріального тиску.

Діагноз ІАГ верифікували на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних за ф. 086/о, ф. 025/о, анкетування, результатів моніторингу АТ, лабораторних та інструментальних обстежень, відповідно до рекомендацій МОЗ України, наказу від 14.02.2012 р № 110. У дівчат виключали захворювання органів дихання, патологію серця, нирок, хребта, анемію.

Студентки першої та другої груп протягом останнього року систематично не лікувались, епізодично приймали лікарські засоби (седативні, антиоксиданти, вітаміни, настоянку лимонника, елеутерококу, анальгетики тощо) без тривалого клінічного ефекту або взагалі без будь-якого покращення. Дівчата в обох групах регулярно не займалися або зовсім не займалися фізичною культурою та спортом.

На перших етапах дослідження в студенток із першої та другої груп, крім моніторингу АТ, визначали прояви гіпервентиляційного синдрому, рівень тривожності як маркерів надсегментарних розладів і дезадаптації.

Нейрогенну гіпервентиляцію в обстежених визначили за результатами Неймегенського опитувальника. Оцінювання здійснили за стандартною методикою – 5-бальною шкалою (від 0 – ніколи, до 4 – дуже часто).

Мінімально та максимально можлива сума балів – 0 та 64 відповідно. Результат тестування із сумою балів ≤ 22 визначали як низьку імовірність наявності ГВС; якщо сума балів становила ≥ 23 , імовірність ГВС оцінювали як високу. Цей опитувальник передбачає оцінювання основних клінічних проявів ГВС: респіраторних, кардіальних, гастроентерологічних, психоемоційних, неврологічних, а також м'язових розладів і загальних симптомів [14,15].

Стан тривожності визначали за шкалою Спілберґера–Ханіна. Вивчали стан особистісної та реактивної (ситуативної) тривожності, що оцінювали окремо: для оцінювання реактивної тривожності – запитання № 1–20, особистісної – № 21–40. Для інтерпретації результатів використовували стандартизовану градацію: 0–30 балів – низький рівень тривожності; 31–45 балів – помірний; понад 45 балів – високий рівень тривожності.

В обстежених вивчали також основні показники зовнішнього дихання за допомогою спірометра Spirolab (Medical International Research, Італія). Оцінювали основні показники зовнішнього дихання: життєву ємність легень (ЖЄЛ, мл), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ, мл), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1, мл) [16].

Динамічний стан діафрагми визначали шляхом визначення екскурсії її правого купола за допомогою апарата Chison QBIT 5 (Китай). Ультразвукове сканування діафрагми виконали під час спокійного та форсованого дихання [17].

Статистичне опрацювання даних виконали, застосувавши пакет прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результати

У результаті дослідження встановили, що в усіх студенток першої групи, за даними Неймегенського опитувальника, є ознаки ГВС. Середній результат тестування становив у них $36,50 \pm 3,67$ бала. У другій групі студенток з ІАГ сума балів, за результатами опитування, становила $19,12 \pm 1,33$ бала. Це достовірно менше від показника, що визначили в першій групі обстежених. У третій групі сума балів, визначена за Неймегенським опитувальником, також низька і становила $17,17 \pm 2,64$ бала; різниця порівняно з другою групою невірогідна.

Опитування, здійснене за шкалою Спілберґера–Ханіна, виявило в дівчат першої групи ознаки надмірної тривожності. Так, у $23,53\%$ студенток встановили низькі показники надмірної ситуативної тривожності – $28,23 \pm 0,46$ бала; у $35,29\%$ дівчат зафіксували помірний рівень – $38,32 \pm 0,52$ бала; у решти осіб ($41,18\%$) одержали високі показники надмірної тривожності – $52,76 \pm 0,43$ бала. Крім того, у студенток першої групи визначили надмірну особистісну тривожність: легка форма – у $17,65\%$ осіб, помірна – у $47,06\%$, тяжкий варіант виявили в $35,29\%$ випадків. Отже, в першій групі студенток ознаки надмірної тривожності поєднувалися з проявами ГВС, що свідчить про складний патогенетичний механізм психосоматичних змін і розлади надсегментарних структур вегетативної нервової системи.

У другій групі студенток опитування за Спілберґером показало, що прояви надмірної тривожності зафіксовано

Таблиця 1. Окремі показники легеневої вентиляції в студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією та в дівчат контрольної групи

Показник, мл	ІАГ + ГВС	ІАГ	Контроль
ЖЄЛ	$2966,75 \pm 41,20$ $p_{1-2,3} < 0,05$	$3192,00 \pm 35,60$ $p_{2,3} > 0,05$	$3270,60 \pm 56,33$
ФЖЄЛ	$2857,90 \pm 31,50$ $p_{1-2,3} < 0,05$	$2946,25 \pm 42,35$ $p_{2,3} > 0,05$	$2835,56 \pm 62,50$
ОФВ1	$2484,42 \pm 30,26$ $p_{1-2,3} < 0,05$	$2335,60 \pm 38,15$ $p_{2,3} > 0,05$	$2438,51 \pm 63,24$

тільки в $67,86\%$ осіб. Зазначимо, що переважали легкі та помірні зміни (на відміну від результатів, отриманих у першій групі). Це свідчить про менш виражену психоемоційну реактивність без специфічних симптомів нейровегетативної гіпервентиляції.

У контрольній групі показники тривожності достовірно нижчі. Так, ситуативна тривожність в цій групі оцінена як $20,36 \pm 0,42$ бала, помірний результат визначили в однієї особи.

Виявлені випадки надмірного емоційного напруження, свідомого чи несвідомого відчуття надмірної тривожності в обстежених із першої групи можуть бути маркером ризику формування супутніх психосоматичних розладів у майбутньому або вже їх наявності.

Дослідження функції зовнішнього дихання в студенток першої групи показало достовірне зниження показників ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ1 порівняно з результатами, що одержали в обстежених із другої та третьої груп (табл. 1). Зазначимо, що показники легеневої вентиляції в студенток другої групи вірогідно не відрізнялися від результатів, отриманих у дівчат із контрольної групи.

Отже, результати, одержані при попередньому застосуванні Неймегенського опитувальника, можуть опосередковано свідчити про можливі відхилення показників легеневої вентиляції при ІАГ в окремих пацієнток і необхідність корекції респіраторних змін.

Зміни легеневої вентиляції, коли не виявлено патології органів дихання, в студенток з ІАГ свідчать про рестриктивний характер порушень. Імовірно, це пов'язано з розладами нейровегетативної регуляції та слабкістю дихальних м'язів.

Важлива роль у формуванні нейрогенної гіпервентиляції належить діафрагмі, її функціональному стану. Ритмічні скорочення діафрагми контролюються парасимпатичною вегетативною нервовою системою, а її дисфункції належить важлива роль у розвитку ІАГ.

За даними ультразвукового дослідження динамічної функції діафрагми, в студенток першої групи ($n = 21$) виявили ознаки синдрому її «стомлення». Про це свідчили результати ультразвукового сканування, оскільки, за статистичними даними (mean \pm SD та медіана), екскурсія діафрагми в стані спокою становила $18,29 \pm 3,26$ мм і $20,0$ (16,0; 24,0) мм. Це менше від результату, що одержали в контрольній групі – $26,82 \pm 2,32$ мм і $27,5$ (25,0; 30,0) мм ($p < 0,05$). В умовах форсованого дихання екскурсія купола діафрагми становила $56,86 \pm 4,35$ мм – на $29,08\%$ менше у дівчат першої групи порівняно з результатом, що встановили в обстежених контрольної групи ($80,18 \pm 3,19$ мм; $p < 0,05$). Це підтверджує поглиблення респіраторної дисфункції в умовах стресорного напруження в студенток із проявами ГВС на тлі зниженого артеріального тиску.

У 26,67 % дівчат другої групи ($n = 15$) одержали такі результати ($\text{mean} \pm \text{SD}$ та медіана) – $20,50 \pm 3,12$ мм та $23,0$ (18,0; 25,0) мм. Це вірогідно менше за показники екскурсії, встановлені в дівчат контрольної групи. Зазначимо, що результат, визначений в обстежених у стані спокою, достовірно не відрізнявся від відповідного показника першої групи. Разом із тим, в умовах форсованого дихання показник екскурсії становив $63,5 \pm 3,0$ мм та $62,0$ (60,0; 66,0) мм. Це вірогідно менше за показник, встановлений у дівчат контрольної групи. У решти (73,33 %) студенток другої групи вихідний показник екскурсії становив $25,82 \pm 1,35$ мм та $26,0$ (24,0; 28,0) мм, достовірно не відрізнявся від параметрів контрольної групи. У 36,36 % із них результат, отриманий в умовах форсованого дихання, становив $72,00 \pm 3,56$ мм та $73,6$ (68,5; 80,0) мм, достовірно переважав середній показник екскурсії в студенток із першої групи ($56,86 \pm 4,35$ мм), але був нижчим за показник контрольної групи. У решти (63,64 %) студенток другої групи з нормальними вихідними показниками екскурсії діафрагми результат при форсованому диханні ($76,5 \pm 3,33$ мм) вірогідно не відрізнявся від параметрів, що одержали у групі контролю ($p > 0,05$).

У 23,81 % студенток із першої групи визначили достовірне потовщення м'язової частини діафрагми правого купола, що становило $7,90 \pm 0,64$ мм. Це свідчило про гіпертрофію окремих ділянок діафрагми, яке, імовірно, пов'язане з тривалим перенапруженням її м'язів. У решти дівчат першої та другої груп показники товщини діафрагми ($5,64 \pm 1,21$ мм і $6,05 \pm 0,78$ мм відповідно) достовірно не відрізнялися від параметрів, що зафіксували в групі здорових студенток ($5,26 \pm 1,14$ мм).

Отже, супутня клінічна симптоматика, виявлена в студенток з ІАГ, досить варіабельна і залежить не тільки від рівня артеріального тиску, але й від характеру розладів надсегментарних структур і нових форм адаптації, що не забезпечують фізіологічного гомеостазу.

Обговорення

Нейровегетативний континуум під впливом надмірних і тривалих стресорних чинників призводить до формування полісистемних функціональних змін із певною вегетовісцеральною симптоматикою, в аспекті нашого дослідження – поєднання ідіопатичної артеріальної гіпотензії та проявів ГВС, надмірної тривожності. Так формується ланцюг пов'язаних змін у структурі та функції одночасно кількох органів і систем організму, що виявляють за загальними патофізіологічними процесами, механізмами розвитку і прогресування органних ушкоджень у «гіпотонічному каскаді», які поглиблюють функціональні соматичні порушення.

Для своєчасного визначення ризиків хронічного низького АТ, тяжкості супутніх клінічних полісистемних розладів і симптомів потрібне детальне клініко-інструментальне обстеження пацієнтів. Для скринінг-діагностики та підвищення ефективності лікування та профілактики розвитку соматовегетативних змін, зокрема наслідків гіпокапнії та респіраторного алкалозу в хворих на ІАГ, до практичного застосування можна рекомендувати стандартизовані опитувальники для

виявлення психоемоційної нестабільності, проявів соматоформної вегетативної дисфункції, в тому числі ГВС, а також інструментальних методик оцінювання не тільки показників гемодинаміки, але й легеневої вентиляції, екскурсії діафрагми. Це дасть змогу визначити характер регуляторних змін і способи корекції виявлених функціональних порушень.

Висновки

1. Встановлено, що в окремих студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією визначають розлади патерну дихання, що підтверджено результатами опитування, зниженими показниками легеневої вентиляції та екскурсії діафрагми.

2. У студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією без проявів гіпервентиляційного синдрому показники легеневої вентиляції не мали вірогідних змін. Втім, у частини дівчат цієї групи екскурсія діафрагми в умовах форсованого дихання помірно поступалася показникам, що одержали у контрольній групі дівчат із нормальним рівнем артеріального тиску.

3. Встановлені функціональні розлади легеневої вентиляції та екскурсії діафрагми у дівчат юнацького віку з ідіопатичною артеріальною гіпотензією можна визначити як одну з форм дезадаптації.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо доцільним поширення застосування методик скринінг-діагностики вегетосоматичних порушень у хворих на ідіопатичну артеріальну гіпотензію для раннього виявлення алоstaticких станів. Для цього можливе використання стандартизованих схем опитування. Це сприятиме своєчасній корекції виявлених змін. Продовження досліджень у цьому напрямі дасть змогу об'єктивізувати та відкоригувати комплексну програму нормалізації респіраторної функції при ідіопатичній артеріальній гіпотензії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 12.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 27.02.2024

Відомості про авторів:

Солтисік Л. М., старша викладачка каф. медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1357-0208

Левченко В. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6896-9710

Information about the authors:

Softysik L. M., MD, Senior Lecturer at the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Levchenko V. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

References

1. Sorokivskiy MS, Chernyaga-Royko UP. [Daily blood pressure monitoring: practical aspects and clinical significance]. *Zdorovia Ukrainy*. 2021;1(74). Ukrainian. Available from: <https://health-ua.com/article/64672-dobove-montoruvannya-arteralnogo-tisku-praktichn-aspekti-taklnchne-znachenn>
2. Duschek S, Hoffmann A, Reyes Del Paso GA, Ettinger U. Autonomic Cardiovascular Control and Executive Function in Chronic Hypotension. *Ann Behav Med*. 2017;51(3):442-53. doi: [10.1007/s12160-016-9868-7](https://doi.org/10.1007/s12160-016-9868-7)
3. Duschek S, Hoffmann A, Reyes Del Paso GA. Affective impairment in chronic low blood pressure. *J Psychosom Res*. 2017;93:33-40. doi: [10.1016/j.jpsychores.2016.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.12.008)
4. Cherednichenko T, Sereda V, Svyrydova N, Pamikoza T, Chuprina G, Khanenko N, et al. Vegetative-vascular dystonia: etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment (clinical lecture). *East European Journal of Neurology*. 2017;1(13):34-9. Ukrainian. doi: [10.33444/2411-5797.2017.1\(13\).34-39](https://doi.org/10.33444/2411-5797.2017.1(13).34-39)
5. Marushko YV, Hyshchak TV, Izirinska YR. [Problematic issues of pathogenesis, diagnosis, prevention and approaches to the treatment of arterial hypotension in children (literary data, own researches)]. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2023;3(95):86-92. Ukrainian. doi: [10.15574/PP.2023.95.86](https://doi.org/10.15574/PP.2023.95.86)
6. Rovella V, Gabriele M, Sali E, Barnett O, Scuteri A, Di Daniele N. Is Arterial Stiffness a Determinant of Hypotension? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(4):315-20. doi: [10.1007/s40292-020-00388-9](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00388-9)
7. Krzesinski JM. Les troubles fonctionnels et l'hypotension artérielle constitutionnelle [Functional disorder and arterial hypotension]. *Rev Med Liege*. 2023;78(5-6):345-50. French.
8. Grundmann CD, Wischermann JM, Fassbender P, Bischoff P, Frey UH. Hemodynamic monitoring with Hypotension Prediction Index versus arterial waveform analysis alone and incidence of perioperative hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(10):1404-12. doi: [10.1111/aas.13964](https://doi.org/10.1111/aas.13964)
9. Petersen L. Arterial and Intracranial Hypotension During and Following Exercise. *Physiology*. 2023;38(S1). doi: [10.1152/physiol.2023.38.s1.5793685](https://doi.org/10.1152/physiol.2023.38.s1.5793685)
10. Hamasaki H. Effects of Diaphragmatic Breathing on Health: A Narrative Review. *Medicines (Basel)*. 2020;7(10):65. doi: [10.3390/medicines7100065](https://doi.org/10.3390/medicines7100065)
11. Sembera M, Busch A, Kobesova A, Hanychova B, Sulc J, Kolar P. Postural-respiratory function of the diaphragm assessed by M-mode ultrasonography. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275389. doi: [10.1371/journal.pone.0275389](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275389)
12. Goligher EC, Dres M, Patel BK, Sahetya SK, Beitler JR, Telias I et al. Lung- and diaphragm-protective ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(7):950-61. doi: [10.1164/rccm.202003-0655CP](https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0655CP)
13. Stavrou VT, Turlakopoulos KN, Danil Z, Gourgoulialis KI. Respiratory Muscle Strength: New Technology for Easy Assessment. *Cureus*. 2021;13(5):e14803. doi: [10.7759/cureus.14803](https://doi.org/10.7759/cureus.14803)
14. Bennett A. Hyperventilation syndrome. *InnovAiT*. 2021;14(4):246-9. doi: [10.1177/1755738020986820](https://doi.org/10.1177/1755738020986820)
15. Fabrin SC, Palinkas M, Fioco EM, Gomes GG, Regueiro EM, da Silva GP, et al. Functional assessment of respiratory muscles and lung capacity of CrossFit athletes. *J Exerc Rehabil*. 2023;19(1):67-74. doi: [10.12965/jer.2244594.297](https://doi.org/10.12965/jer.2244594.297)
16. Rivero-Yeverino D. Espirometría: conceptos básicos [Spirometry: basic concepts]. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(1):76-84. Spanish. doi: [10.29262/ram.v66i1.536](https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.536)
17. Peck M, Macnaughton P, Walden A. Lung assessment. In: Peck M, MacNaughton P, (editors). *Focused Intensive Care Ultrasound*. Oxford: Oxford University Press eBooks; 2019 [cited 2024 Feb 2]; p. 141-50. doi: [10.1093/med/9780198749080.003.0016](https://doi.org/10.1093/med/9780198749080.003.0016)

Особливості нейровегетативних порушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19

С. М. Мануйлов  *A,B,C,D,E, Н. С. Михайловська  A,B,C,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:

ішемічна хвороба серця, тривога, депресія, когнітивні розлади, варіабельність серцевого ритму, вегетативна дисфункція, взаємозв'язок.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 2(143). С. 106-113

*E-mail: dr.sm.manujlov@gmail.com

Мета роботи – дослідити частоту та спектр когнітивних, тривожно-депресивних, вегетативних порушень та їх взаємозв'язок у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (вік – 69,0 [64,0; 76,0] року). У 1 групу (основну) залучили 31 хворого на ІХС після перенесеного COVID-19; у 2 групу (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС, які не хворіли на COVID-19. Визначили спектральні та часові параметри варіабельності серцевого ритму (BCP) за допомогою добового монітування ЕКГ за Холтером, тривожно-депресивні розлади (ТДР) оцінювали за допомогою шкали HADS, когнітивний статус пацієнтів – за шкалою MoCa.

Результати. У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, зафіксували вищу частоту виявлення ТДР і вищий рівень тривоги (16 [10; 24] проти 10 [9; 13] балів; $p < 0,05$), депресії (14 [8; 20] проти 11 [10; 12] балів; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без COVID-19. У хворих обох груп встановлено переважання тривожного компонента над депресивним. У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено зниження загального бала за шкалою MoCa порівняно з обстеженими без COVID-19 (24 [22; 26] проти 28 [26; 30] балів, $p < 0,05$). Встановлено зв'язок між сумарним рівнем тривоги, депресії та вираженістю когнітивних порушень ($r = -0,36$, $p < 0,05$). У хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 визначили підвищення тону симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи протягом доби, збільшення співвідношення LF/HF в активний період, активацію повільно діючих гуморальних механізмів регуляції на тлі збільшення стрес-індексу та індексу централізації. В групі хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 встановлено широкий спектр кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивних розладів і показниками BCP.

Висновки. У пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19 зафіксували збільшення частоти виявлення, ступеня проявів ТДР і когнітивних розладів, що супроводжується вегетативною дисфункцією та призводить до напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи. Асоціація між ТДР, вегетативними та когнітивними розладами у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 підтверджує спільні патогенетичні ланки виявлених порушень.

Keywords:

coronary heart disease, anxiety, depression, cognitive impairment, heart rate variability, autonomic dysfunction, relationship.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(2):106-113

Characteristics of neurovegetative disorders in ischemic heart disease patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19)

S. M. Manujlov, N. S. Mykhailovska

The aim of the study. To examine the frequency and spectrum of cognitive, anxiety-depressive, autonomic disorders and their interrelationship in patients with coronary heart disease (CHD) after COVID-19 infection.

Materials and methods. The study involved 71 patients with CHD, stable angina pectoris FC II–III (age 69.0 [64.0; 76.0] years): group 1 (main) – 31 CHD patients after COVID-19; group 2 (comparison) – 40 CHD patients without COVID-19 history. Spectral and temporal HRV parameters were assessed using 24-hour Holter ECG monitoring, anxiety-depressive disorders (ADD) – using the HADS scale, cognitive status of patients – according to the MoCa scale.

Results. CHD patients after COVID-19 had a higher frequency of ADD detection and a greater anxiety level (16 [10; 24] versus 10 [9; 13] points, $p < 0.05$), depression (14 [8; 20] versus 11 [10; 12] points, $p < 0.05$) as compared to patients without previous history of COVID-19. At the same time, the predominance of the anxiety component over the depressive one in patients of both groups has been revealed. In CHD patients after COVID-19, a decrease in the total MoCa scale score has been found as compared to patients without COVID-19: 24 [22; 26] versus 28 [26; 30] points, $p < 0.05$. There was an association between the total level of anxiety and depression and the severity of cognitive impairment ($r = -0.36$, $p < 0.05$). CHD patients exposed to COVID-19 showed an increased sympathetic and parasympathetic tone of the central nervous system within 24 hours, an increased LF/HF ratio during the active period, activation of slow-acting humoral regulation mechanisms amid increasing stress index and centralization index. In the group of patients with CHD after COVID-19, a wide range of correlations between the rate of ADD, cognitive disorders and HRV parameters has been found.

Conclusions. Patients with coronary heart disease recovered from COVID-19 have shown an increase in the incidence and degree of ADD and cognitive disorder manifestations which was accompanied by autonomic dysfunction resulting in stress on the functional and adaptive state of the cardiovascular system. The association between ADD, autonomic and cognitive disorders in patients with coronary heart disease after COVID-19 has confirmed the common pathogenetic links of the disorders found.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з провідних причин і глобальної, і серцево-судинної смертності не лише в Україні, але й в усьому світі [1]. За даними ВООЗ, за останні два десятиліття смертність унаслідок ІХС зросла на 23,8 % [1,2]. В Україні відсоток смертності внаслідок серцево-судинної патології становить 60,36 % від загальної кількості хворих [3,4]. Важливу роль у підвищенні цього показника відіграла епідемія коронавірусної інфекції COVID-19 [5]. Кожна нова «хвиля» COVID-19 призводила до збільшення відсотка летальності, що в середньому становила від 9 % до 24 % від усіх причин смертності протягом 2020–2021 років [6].

Відомо, що 15–80 % пацієнтів відчувають наслідки перенесеної COVID-19: тривалий симптоматичний COVID-19 (від 4 до 12 тижнів) і пост-COVID-19 синдром (12 тижнів і більше) [7,8]. Так, у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями характерною ознакою в пост-ковідному періоді є наявність тривожно-депресивних розладів (ТДР) [9,10]. Встановлено, що симптоми тривоги та депресії часто виявляють у стаціонарних пацієнтів із COVID-19: 56 % хворих, госпіталізованих із пневмонією COVID-19, мають депресивні, а 64 % осіб – тривожні прояви різного ступеня тяжкості [11]. Крім того, майже у 95 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, виявляли когнітивну дисфункцію: порушення уваги, швидкості обробки інформації, погіршення пам'яті та виконавчих функцій [10]. Нейрокогнітивний дефіцит визначають і в гострому періоді, і під час ремісії – як резидуальні стани [12].

Патогенез ТДР і когнітивних розладів є досить складним. Умовно розрізняють три основні ланки: нейромедіаторні, нейрометаболічні та судинні зміни. В основі когнітивного дефіциту лежить насамперед ослаблення холінергічних процесів як головного системного механізму реалізації когнітивної функції [13]. Порушення синтезу й активності серотоніну, дофаміну та норадреналіну є нейрохімічним механізмом розвитку емоційних розладів. Крім того, ТДР активують гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, тому впливають на нейросинтез і нейропластичність у головному мозку [14]. Серед інших імовірних патогенетичних механізмів визначають системне запалення та вірус-індуковану ендотеліальну дисфункцію з послідовним розвитком коагулопатії й порушенням механізму тромбоемболоутворення [15,16,17], що може обтяжувати перебіг ІХС за принципом «порочного кола».

Надзвичайно важливими та вкрай необхідними є дослідження з оцінювання віддаленого впливу SARS-CoV-2 на ТДР і когнітивні функції у пацієнтів з ІХС для оптимізації тактики ведення таких хворих. Найбільш зручні та чутливі інструменти, що рекомендовані для використання в загальноклінічній практиці для цього, – Монреальська когнітивна шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) і Госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [18].

Нині продовжують дослідження патофізіологічних механізмів порушення функції вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих на ІХС [19], зокрема після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 [20,21]. Відомо, що високий рівень тривоги та депресії при COVID-19 пов'язаний з активацією симпатичної ланки

нервової системи, що спричиняє когнітивний дефіцит [22]. Встановлено, що SARS-CoV-2 може вражати ретикулярну формацію стовбурових структур, змінювати функції мозкових центрів із наступним збільшенням центральних симпатичних потенціалів і погіршенням автономної регуляції серця [23,24]. Крім того, SARS-CoV-2 також може впливати завдяки токсин-опосередкованій або імунній дії на постгангліонарні нейрони ВНС; це зумовлює додаткове посилення симпатичного впливу на серце [25]. Зазначимо, що добовий моніторинг електрокардіограми дає змогу виявити небезпечні порушення ритму та провідності, а також визначити ознаки дисфункції ВНС та зміни варіабельності серцевого ритму (BCP), що можуть бути предикторами раптової серцевої смерті та мати несприятливий вплив на прогноз пацієнтів [26].

Особливості ТДР, нейрокогнітивних і вегетативних порушень у хворих на ІХС після коронавірусної інфекції потребують продовження вивчення для розроблення оптимальних схем відновного лікування ІХС після перенесеного COVID-19 у віддаленому періоді.

Мета роботи

Дослідити частоту та спектр когнітивних, тривожно-депресивних, вегетативних порушень та їх взаємозв'язок у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК (вік – 69,0 [64,0; 76,0] року). Пацієнти перебували під спостереженням у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська лікарня № 4» Запорізької міської ради. Хворих поділили на групи: у 1 групу (основну) залучили 31 хворого на ІХС після перенесеного COVID-19 середнього та тяжкого перебігу (не раніше ніж через 12 тижнів); у 2 групу (порівняння) – 40 пацієнтів із ІХС, які не хворіли на COVID-19.

Діагноз ІХС верифікували за рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC, 2021) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому, а також чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ України від 23.12.2021 № 2857).

Діагноз коронавірусної хвороби COVID-19 верифікували, ґрунтуючись на аналізі медичної документації, медичних карт стаціонарних хворих, даних виписних епікризів, а також за результатами виявлення вірусу SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції під час госпіталізації з наступним кодуванням серії та номера дослідження.

Критерії залучення в дослідження – наявність документованої ІХС: стабільної стенокардії напруження II–III ФК, перенесеного COVID-19 середнього та тяжкого перебігу 12 і більше тижнів тому, письмової інформованої згоди на участь. Критерії виключення – діагностований будь-який гострий запальний процес, серцева недостатність II Б–III стадії на час залучення хворого у дослідження, виявлені набуті та вроджені

вади серця, перенесений геморагічний інсульт, верифіковані бронхіальна астма або хронічне обструктивне захворювання легень, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, онкологічні, психічні та системні захворювання, патології крові, ниркова та печінкова недостатність; зловживання алкоголем, наркотична залежність; відмова від приймання базової медикаментозної терапії з будь-якої причини на будь-якому етапі дослідження.

Під час дослідження дотримувалися морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України.

Виявлення та оцінювання ступеня тяжкості ТДР здійснили за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Шкала складена з 14 тверджень, що формують дві підшкали: підшкала А – «тривога» (anxiety), непарні пункти (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13); підшкала D – «депресія» (depression), парні пункти (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що позначають ступінь наростання симптоматики – градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 (немає) до 4 (максимальна вираженість) балів. За результатами сумування балів кожної підшкали встановлюють ступінь вираженості тривоги та депресії: 0–7 балів – немає тривоги / депресії; 8–10 балів – субклінічна тривога / депресія, 11 і більше – клінічна тривога / депресія [9].

Когнітивний статус пацієнтів оцінювали за Монреальською когнітивною шкалою (MoCa). Опитувальник являє собою односторонній тест із 30 пунктів, за якими оцінюють когнітивні функції: короткотривалу пам'ять і пригадування, просторово-зорові здібності, виконавчі функції, увагу, концентрацію та оперативну пам'ять, мовленнєві здібності, абстрактне мислення, орієнтування у просторі та часі. Оцінка від 26 до 30 балів відповідає нормі, оцінка 25 балів і менше свідчить про наявність когнітивного дефіциту [12].

Для встановлення показників ВСР застосували апарат для добового моніторингу ЕКГ «Кардіосенс К» (ХАІ-МЕДИКА, Україна). Дослідження виконували протягом доби, в денний і нічний періоди. Оцінювали часові та спектральні показники, що рекомендовані робочою групою ESC з вивчення ВСР:

- SDNNi – стандартне відхилення NN-інтервалів, сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь період спостереження;

- mRR – середнє значення інтервалів RR;

- rMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, наведений у мс;

- HRVT – триангулярний індекс, відношення загальної кількості інтервалів R-R між синусовими комплексами до кількості інтервалів, що потрапили в діапазон моди, відбиває сумарну ВСР;

- LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,04–0,15 Гц, що розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, наведена в мс², характеризує симпатичний тонус;

- HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,15–0,40 Гц, що розрахована

методом швидкого перетворення Фур'є, наведена в мс², характеризує парасимпатичний тонус;

- LF/HF – відношення симпатовагального балансу, що розраховує шляхом ділення показника потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра;

- VLF – потужність спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності у % від сумарної потужності коливань;

- IC – індекс централізації, який характеризує баланс між активністю сегментарного та надсегментарного контурів вегетативного управління;

- SI – стрес-індекс, що показує рівень централізації управління серцевим ритмом (психоемоційне напруження, рівень фізіологічного стресу).

Статистично результати опрацювали відповідно до сучасних вимог, використали програму Statistica 13.0 (StatSoft Inc, США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Для перевірки гіпотез щодо розподілу кількісних показників використали критерій Шапіро–Вілка. Оскільки всі проаналізовані дані не відповідали закону нормального розподілу, кількісні показники наведені як медіана та міжквартильний інтервал (Me [Q25; Q75]), якісні – як абсолютні числа та відсотки (n (%)). Для оцінювання відмінностей між групами порівняння використали U-критерій Манна–Вітні. Зіставлення груп за якісною ознакою, а також дослідження частоти виявлення показників виконали за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Залежність показників визначали за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

У таблиці 1 наведено окремі демографічні, антропометричні й анамнестичні характеристики пацієнтів із груп дослідження. Статистично значущих відмінностей за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), частотою серцевих скорочень (ЧСС), перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та частотою виявлення факторів ризику не виявлено.

У результаті опитування за HADS у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено вищий рівень тривоги (16 [10; 24] проти 10 [9; 13] балів; $p < 0,05$), депресії (14 [8; 20] проти 11 [10; 12] балів; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без COVID-19. Зауважимо, що у хворих обох груп встановлено переважаючий тривожного компонента над депресивним.

У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, встановлено більшу частоту виявлення ТДР порівняно з хворими без COVID-19 в анамнезі. Так, в основній групі клінічно виражену тривогу зафіксували у 87,09 % пацієнтів, а групі порівняння – в 15,00 % ($\chi^2 = 0,606$; $p < 0,001$). Клінічно виражена депресія виявлена у 45,16 % пацієнтів з основної групи та 27,5 % хворих із групи порівняння ($\chi^2 = 0,234$; $p < 0,05$). За частотою виявлення субклінічно вираженої депресії групи дослідження статистично не відрізнялись ($\chi^2 = 0,466$; $p < 0,05$), визначена тенденція щодо збільшення частоти субклінічно вираженої тривоги у хворих на ІХС (табл. 2).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі, Ме [Q25; Q75], n (%)

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
Вік, роки	70,0 [64,0; 75,0]	68,0 [64,0; 76,0]
Чоловіки, n (%)	12 (38,71 %)	18 (45,0 %)
Жінки, n (%)	19 (61,29 %)	22 (55,0 %)
ІМТ, кг/м ²	30,64 [26,07; 39,75]	29,24 [21,95; 30,38]
Тривалість ІХС, роки	11 [8; 18]	18 [11; 23]
Офісний САТ, мм рт. ст.	140 [135; 157]	140 [130; 147]
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	82 [80; 90]	80 [77; 90]
ЧСС, уд./хв	76,0 [76,0; 80,0]	74,0 [65,5; 76,0]
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	7 (22,58 %)	11 (27,50 %)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	7 (22,58 %)	14 (35,00 %)
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	6 (19,35 %)	6 (15,00 %)
Ожиріння, n (%)	17 (54,84 %)	18 (45,00 %)
Тютюнокуріння, n (%)	8 (25,81 %)	14 (35,00 %)
Фібриляція передсердь, n (%)	4 (12,90 %)	6 (15,00 %)

Таблиця 2. Частота виявлення тривожно-депресивних розладів за HADS у хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі, n (%)

Показник	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
Немає тривоги (норма)	2 (6,45 %)	24 (60,00 %)
Немає депресії (норма)	9 (29,03 %)	19 (47,50 %)
Субклінічно виражена тривога	2 (6,45 %)	11 (27,50 %)
Субклінічно виражена депресія	8 (25,81 %)	10 (25,00 %)
Клінічно виражена тривога	27 (87,10 %)*	5 (12,50 %)
Клінічно виражена депресія	14 (45,16 %)*	11 (27,50 %)

*: вірогідна різниця між 1 та 2 групою ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 Пірсона.

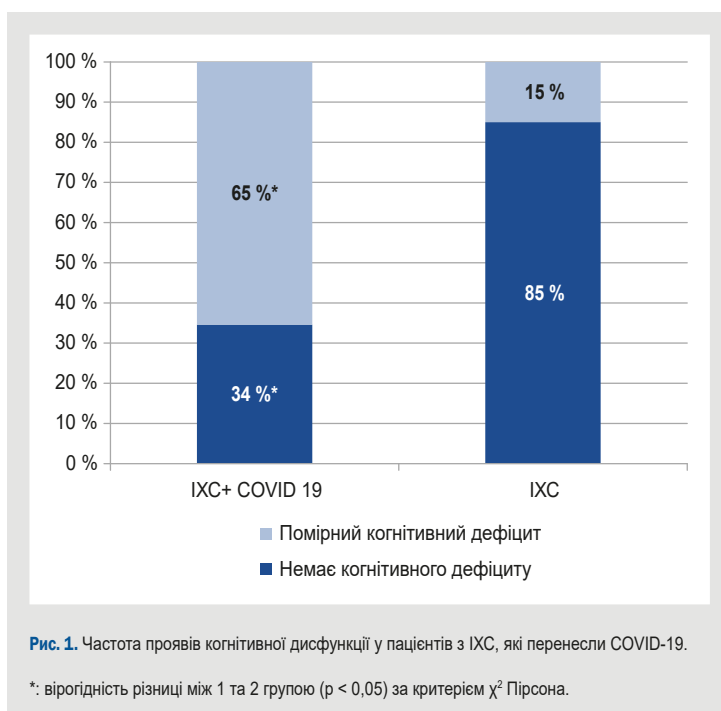
Під час оцінювання когнітивного статусу за шкалою MoCa у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено зниження загального бала порівняно з хворими без COVID-19 в анамнезі: 24 [22; 26] проти 28 [26; 30] балів ($p < 0,05$). Найбільшу різницю між групами визначили за шкалами «Пам'ять», «Мовлення», «Орієнтування».

У більшості пацієнтів з ІХС, котрі перенесли COVID-19, виявлено помірне зниження когнітивної функції – у 23 (74,19 %). Зазначимо, що збережену когнітивну функцію (понад 26 балів за MoCa) визначили у 8 (25,81 %) пацієнтів. У хворих на ІХС без COVID-19 в анамнезі когнітивний дефіцит виявляли достовірно рідше – лише 6 (15,00 %) випадків; збережену когнітивну функцію зафіксовано у 34 (85,00 %) пацієнтів ($\chi^2 = 0,513$, $p < 0,001$) (рис. 1).

Виявили зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між сумарним рівнем тривоги, депресії та вираженістю когнітивних порушень ($r = -0,36$, $p < 0,05$). Це свідчить про негативний взаємний вплив тривожно-депресивних порушень і когнітивного дефіциту в пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19.

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі COVID-19 наведено в таблиці 3. У результаті аналізу часових параметрів ВСР і в активний, і в пасивний періоди статистично вірогідної різниці групами не виявили.

Аналіз спектральних показників ВСР в активний період показав: у хворих основної групи зафіксовано достовірне збільшення LF, що характеризує симпатичний тонус (на 60,08 %; $U = 296,0$, $p < 0,01$), та HF, що описує парасимпатичний тонус (на 25,86 %; $U = 338,0$, $p < 0,05$).



Встановили також вірогідне збільшення співвідношення LF/HF як найчутливішого показника вегетативного балансу – на 24,13 % ($U = 336,0$, $p < 0,05$). Встановлено зростання стрес-індексу (SI) в 1,84 раза ($U = 388,0$, $p < 0,05$), а також підвищення індексу централізації (IC) в 1,42 раза ($U = 388,0$; $p < 0,05$) у пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19.

Таблиця 3. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі, Ме [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
Активний період		
mRR, мс	865,0 [734,0; 931,0]	841,0 [729,0; 830,0]
SDNNi, мс	38,4 [24,7; 56,3]	32,4 [23,0; 42,2]
rMSSD, мс	17,0 [10,0; 25,0]	18,0 [15,0; 25,0]
rMSSD, %	2,9 [1,0; 2,9]	1,1 [0,2; 2,9]
HRVT	18,1 [15,1; 29,3]	15,7 [14,0; 22,0]
HF, мс ²	116,0 [67,0; 293,0]*	86,0 [37,0; 187,0]
LF, мс ²	466,0 [110,0; 876,0]*	186,0 [41,0; 364,0]
LF/HF	2,9 [1,7; 4,5]*	2,2 [1,1; 2,4]
VLF, мс ²	589,0 [354,0; 790,0]*	439,0 [245,0; 589,0]
SI, ум. од.	376,0 [299,0; 587,0]*	204,0 [178,0; 254,0]
IC, ум. од.	0,90 [0,6; 1,3]*	0,63 [0,4; 1,1]
Пасивний період		
mRR, мс	967,0 [805,0; 1083,0]	961,0 [847,0; 1053,0]
SDNN-індекс, мс	29,0 [24,0; 46,0]	33,0 [16,9; 46,6]
rMSSD, мс	21,0 [7,0; 53,0]	21,0 [14,0; 33,0]
rMSSD, %	2,0 [0,5; 12,2]	1,4 [0,5; 10,9]
HRVT	17,5 [10,5; 48,0]	11,9 [9,3; 17,5]
HF, мс ²	414,0 [95,0; 1322,0]*	175,0 [54,0; 555,0]
LF, мс ²	555,0 [161,0; 1723,0]*	110,0 [50,0; 406,0]
LF/HF	2,3 [1,2; 3,2]	1,6 [1,3; 2,1]
VLF, мс ²	1494,0 [405,0; 2335,0]*	545,0 [138,0; 913,0]
SI, ум. од.	342,0 [267,0; 540,0]*	201,0 [167,0; 234,0]
IC, ум. од.	0,7 [0,5; 1,1]	0,5 [0,4; 0,7]

*: вірогідність різниці між 1 та 2 групою ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна-Вітні.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки тривожно-депресивних, когнітивних порушень і спектральних параметрів ВСР у пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19

Показник, одиниці вимірювання	Тривога	Депресія	Когнітивний дефіцит
Активний період			
HRVT	$r = +0,21$	$r = -0,05$	$r = +0,01$
HF, мс ²	$r = +0,29^*$	$r = +0,14$	$r = +0,30^*$
LF, мс ²	$r = +0,13$	$r = +0,02$	$r = +0,31^*$
IC, ум. од.	$r = +0,29^*$	$r = +0,03$	$r = +0,13$
SI, ум. од.	$r = +0,48^*$	$r = +0,46^*$	$r = +0,02$
Пасивний період			
HRVT	$r = +0,23$	$r = +0,27^*$	$r = +0,35^*$
HF, мс ²	$r = +0,25^*$	$r = +0,34^*$	$r = +0,17$
LF, мс ²	$r = +0,29^*$	$r = +0,36^*$	$r = +0,27^*$
IC, ум. од.	$r = +0,23$	$r = +0,31^*$	$r = -0,10$
SI, ум. од.	$r = +0,48$	$r = +0,44^*$	$r = +0,20$

*: $p < 0,05$

У пасивний період визначена подібна спрямованість змін спектральних показників ВСР. Зокрема, встановили достовірне збільшення відносної активності підкіркового симпатичного LF (на 80,18 %; $U = 342,0$, $p < 0,05$) та парасимпатичного нервового центру HF (на 57,73 %; $U = 338,0$, $p < 0,05$), тенденцію до збільшення співвідношення LF/HF (на 30,43 %). Крім того, в пасивний період виявлено вірогідне збільшення VLF, який характеризує активність повільно діючих гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму та дає змогу оцінити ступінь впливу нейрогуморальних факторів (на 63,52 %; $U = 224,0$, $p < 0,01$). Зафіксовано також зростання SI в 1,7 рази ($U = 388,0$; $p < 0,05$) та підвищення IC в 1,4 рази ($U = 388,0$, $p < 0,05$). Це свідчить про значне напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної

системи та переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

У групі хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 встановлено широкий спектр кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивних розладів і показниками ВСР, що характеризують стан симпатичної та парасимпатичної ланок ВНС і в активний, і в пасивний період (табл. 4).

На відміну від хворих з основної групи, у пацієнтів з ІХС без COVID-19 статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між станом когнітивної функції та спектральними показниками ВСР виявлено лише в пасивний період: HF ($r = +0,33$; $p < 0,05$), LF ($r = +0,34$; $p < 0,05$), VLF ($r = +0,38$; $p < 0,05$). Взаємозв'язок між ТДР і показниками ВСР у цій групі не виявлено.

Обговорення

Відомо, що тривожно-депресивні стани внаслідок активації симпатичної ланки автономної нервової системи, індукції низькоінтенсивного системного запалення, впливу на ендотеліальну дисфункцію та агрегацію тромбоцитів відіграють самостійну патофізіологічну роль у прогресуванні серцево-судинної патології, насамперед ІХС [27]. У нашій роботі встановлено збільшення частоти виявлення та вираженості симптомів тривожно-депресивних розладів із переважанням тривожного компонента у хворих на ІХС із перенесеною коронавірусною хворобою COVID-19. Подібні дані отримали Minglan Wu et al. [28]. Зокрема, дослідники виявили переважання тривожного компонента над депресивним у пост-ковідному періоді.

Відомо, що вищий рівень тривоги у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями та COVID-19 пов'язаний зі страхом погіршення загального стану, соціальною ізоляцією, а також медичними втручаннями протягом лікування в гострому періоді. Важливим нейрогуморальним механізмом розвитку ТДР у цих пацієнтів є вплив ренін-ангіотензинової системи на перебіг нейроімунних процесів, пов'язаних із розвитком психо вегетативних порушень. Показано, що знижена регуляція експресії ACE-2 призводить до посилення симпатичної активності, зменшення поглинання триптофану, зниження рівня 5-гідрокситриптаміну (5-НТ, серотоніну) у мозку, а отже істотно посилює вразливість психіки до стресових умов. Крім того, гіпоталамічні рецептори ACE-2 впливають на синтез кортикотропін-рилізинг-гормона (CRH), який бере участь у фізіологічній реакції на стрес. Останній шляхом негативних механізмів зворотного зв'язку впливає на біосинтез глюкокортикоїдів, спричиняючи не лише посилення аутоімунних процесів, але й підвищуючи ризик додаткового ураження нейронів центральної нервової системи [29].

У сучасній науковій літературі з'являється все більше відомостей про погіршення стану когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у різні періоди захворювання залежно від його тяжкості, віку хворих, характеру супутньої патології тощо [8,30]. За даними дослідження А. Jaywant et al., більшість пацієнтів, які перенесли COVID-19, мають помірний когнітивний дефіцит, що здебільшого виявляють за порушенням уваги та виконавчих функцій [31]. Це збігається з результатами нашого дослідження.

Вважають, що причинами когнітивного дефіциту є передусім нейроваскулярна дисфункція, пов'язана з тривалою гіпоксією, активацією системного запалення, підвищенням рівня фібриногену, прозапальних цитокінів, що призводить до дисрегуляції багатьох типів нейронних клітин, порушення гомеостазу та пластичності мієліну, індукції нейротоксичної реактивності астроцитів, пригнічення функції нейронних ланцюгів [32].

Важливу роль у розвитку когнітивного дефіциту після перенесеного COVID-19 відіграють ТДР. Це підтверджено виявленням у нашому дослідженні зворотним кореляційним зв'язком між сумарним рівнем тривоги, депресії та вираженістю когнітивних порушень у хворих на ІХС із перенесеним COVID-19. Такі асоціації встановлені і в інших дослідженнях [30,33]. Так, за даними K. W. Miskowiak et al., когнітивні порушення і пов'язане

з ними зниження якості життя асоціювалися з вищим рівнем тривоги й депресії, що виявлено у більшості пацієнтів через чотири місяці після виписки зі стаціонара [33]. Автори наголосили, що встановлений зв'язок має двоспрямований характер: виражені когнітивні порушення посилюють тяжкість тривоги й депресії через труднощі з подоланням когнітивних проблем у повсякденному житті, а виражені симптоми тривоги й депресії погіршують результати когнітивних тестів.

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та перенесеним COVID-19 відомо про негативний прогноз [5,7]. Втім, актуальним залишається вивчення патофізіології регуляторних механізмів серцево-судинної системи після інфікування SARS-CoV-2 та взаємозв'язку ВСР із нейрокогнітивними порушеннями у пацієнтів із супутньою ІХС. Так, у дослідженні D. Acanfora et al. встановлено, що у пацієнтів з ІХС та long-COVID-19 спостерігали вегетативну дисфункцію, що підтверджена змінами співвідношення LF/HF, показників LF, HF і VLF [34]. Ці порушення пояснюються нейротропічним впливом вірусу, а також підвищенням прокоагулянтної активності та наявністю хронічного запального процесу.

У дослідженні В. З. Нетяженка та співавт. встановлено зниження загальної ВСР та послаблення активності парасимпатичної ланки ВНС [35]. Натомість у нашому дослідженні визначили підвищення тону і симпатичного LF, і парасимпатичного HF нервового центру протягом доби. Це можна пояснити вираженішими проявами ТДР, що призводять до зростання вегетативної активності та, як наслідок, ризику розвитку аритмічних порушень і раптової серцевої смерті в пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19, а також свідчать про хронізацію та пролонгацію перебігу ТДР [36]. Ці результати зіставні з даними, що одержані в дослідженні D. Acanfora et al., де також зафіксовано збільшення показників LF, HF і співвідношення LF/HF, що характеризує симпатовагальний дисбаланс. Одночасне підвищення показників LF і HF пояснюється бета-адренергічною стимуляцією та збільшенням вивільнення катехоламінів, що супроводжується активацією прозапальних процесів, а підвищення парасимпатичної ланки при long-COVID-19-синдромі свідчить про поступове одужання пацієнтів [34].

Під час аналізу показників ВСР ми виявили збільшення індексу стресогенності (SI) та індексу централізації (IC), що свідчить про значне переваження вегетативних регуляторних систем і домінування парасимпатичної ланки. Виникнення автономної дисрегуляції може бути проявом саме long-COVID-19-синдрому, в якому беруть участь прозапальні цитокіни, що спричиняють негативний вплив на вагальну стимуляцію завдяки аутоімунним механізмам [37]. Це можна пояснити тим, що вірус SARS-CoV-2 уражає ретикулярну формацію стовбурових структур і призводить до збільшення центральних симпатичних потенціалів з порушенням автономної регуляції серця [38].

У нашому дослідженні встановлено низку кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивних розладів і спектральними показниками ВСР і в активний, і в пасивний період. Цю залежність пояснюємо тим, що спільною патогенетичною ланкою для ІХС і COVID-19 є дезадаптація ВНС, що асоційована з вищою інтенсивністю проявів тривоги та депресії, зниженням когнітивних

здібностей і, як наслідок, гіршим віддаленим клінічним прогнозом хворих [28].

Висновки

1. Порівняно з пацієнтами без COVID-19, у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено збільшення частоти виявлення та рівня проявів тривожно-депресивних розладів із переважанням тривожного компонента над депресивним, що супроводжувалось збільшенням частоти та вираженості когнітивних порушень.

2. У хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 спостерігали підвищення тону підкіркового симпатичного LF і парасимпатичного HF нервового центру протягом доби, активацію повільно діючих гуморальних механізмів регуляції VLF у пасивний період на тлі збільшення індексу стресогенності та індексу централізації. Це свідчить про значне напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

3. У результаті кореляційного аналізу виявили достовірну асоціацію між тривожно-депресивними, когнітивними розладами та вегетативною дисрегуляцією у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19. Це підтверджує спільні патогенетичні ланки виявлених порушень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності комплексного лікування ІХС після перенесеного COVID-19, що спрямоване на корекцію психовегетативних і нейрокогнітивних порушень.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами», держреєстрація № 0118U007138 (2018–2023).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 02.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 13.02.2024

Відомості про авторів:

Мануйлов С. М., PhD-аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0008-3073-4538

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

Information about the authors:

Manuilov S. M., MD, PhD-student of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Mostovoi YM, Rasputina LV, Didenko DV, Dovhan AO. [Ventricular rhythm disturbances during computer spirometry in patients with stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and functional predictors of occurrence]. *Zaporozhye medical journal.* 2019;21(3):308-13. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169008
3. Fedorov SV. [Ischemic heart disease is the main cause of mortality in patients with cardiovascular diseases]. *Liky Ukrainy.* 2022;(2):15-7. Ukrainian. doi: 10.37987/1997-9894.2022.2(258).264086
4. Sirenko YM. [The state of the problem of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine]. *Liky Ukrainy.* 2022;(2):11-4. Ukrainian. doi: 10.37987/1997-9894.2022.2(258).264084
5. Cherkaskiy VV, Riabokon OV, Riabokon YY. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Pathologia.* 2023;19(3):214-20. doi: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544
6. Shishkin A, Lhewa P, Yang C, Gankin Y, Chowell G, Norris M, et al. Excess mortality in Ukraine during the course of COVID-19 pandemic in 2020-2021. *Sci Rep.* 2023;13(1):6917. doi: 10.1038/s41598-023-33113-2
7. Shrestha AB, Mehta A, Pokharel P, Mishra A, Adhikari L, Shrestha S, et al. Long COVID Syndrome and Cardiovascular Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(3):491. doi: 10.3390/diagnostics13030491
8. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ.* 2020;371:m3981. doi: 10.1136/bmj.m3981
9. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulopoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health.* 2020;16(1):57. doi: 10.1186/s12992-020-00589-w
10. Vannorsdall TD, Brigham E, Fawzy A, Raju S, Gorgone A, Pletnikova A, et al. Cognitive Dysfunction, Psychiatric Distress, and Functional Decline After COVID-19. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2022;63(2):133-43. doi: 10.1016/j.jaclp.2021.10.006
11. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LM, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001
12. Carli A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
13. Dziak L, Tsurkalenko O, Chekha K, Suk V. [Modern aspects of neuropathogenesis and neurological manifestations of COVID-19]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal.* 2021;17(2):6-15. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.17.2.2021.229887
14. Alqahtani MS, Abbas M, Alshahrani MY, Alabdullh K, Alqarni A, Alqahtani FF, et al. Effects of COVID-19 on Synaptic and Neuronal Degeneration. *Brain Sci.* 2023;13(1):131. doi: 10.3390/brainsci13010131
15. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Virk HU, Yadav S, Chowdhury M, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100589. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100589
16. Rabaan AA, Smajlović S, Tombuloglu H, Čordić S, Hajdarević A, Kudić N, et al. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review. *Biomol Biomed.* 2023;23(1):37-52. doi: 10.17305/bjbm.2022.7762
17. Kopchak O. [Features of cognitive disorders in COVID-19]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal.* 2021;17(3):12-7. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.17.3.2021.231569
18. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590
19. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO. Vegetative and electrical disorders in women with chronic coronary syndrome depending on the state of bone mineral density. *Pathologia.* 2022;19(2):98-103. doi: 10.14739/2310-1237.2022.2.254816
20. Reis Carneiro D, Rocha I, Habek M, Helbok R, Sellner J, Struhal W, et al. Clinical presentation and management strategies of cardiovascular autonomic dysfunction following a COVID-19 infection – A systematic review. *Eur J Neurol.* 2023;30(5):1528-39. doi: 10.1111/ene.15714
21. Jammoul M, Naddour J, Madi A, Reslan MA, Hatoum F, Zeineddine J, et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Auton Neurosci.* 2023;245:103071. doi: 10.1016/j.autneu.2022.103071

22. Delgado-Alonso C, Valles-Salgado M, Delgado-Álvarez A, Yus M, Gómez-Ruiz N, Jorquera M, et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *J Psychiatr Res*. 2022;150:40-6. doi: [10.1016/j.jpsychires.2022.03.033](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033)
23. Barrantes FJ. Central Nervous System Targets and Routes for SARS-CoV-2: Current Views and New Hypotheses. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(18):2793-803. doi: [10.1021/acscchemneuro.0c00434](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00434)
24. Singh S, Meher N, Mohammed A, Razab MK, Bhaskar LV, Nawi NM. Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(5):e30284. doi: [10.1097/MD.00000000000030284](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030284)
25. Lundstrom K, Hromić-Jahjefendić A, Bilajac E, Aljabali AA, Baralić K, Sabri NA, et al. COVID-19 signalome: Pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity. *Cell Signal*. 2023;101:110495. doi: [10.1016/j.cellsig.2022.110495](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110495)
26. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):45-56. doi: [10.1177/1099800419877442](https://doi.org/10.1177/1099800419877442)
27. Hohls JK, Beer K, Arolt V, Haverkamp W, Kuhlmann SL, Martus P, et al. Association between heart-focused anxiety, depressive symptoms, health behaviors and healthcare utilization in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2020;131:109958. doi: [10.1016/j.jpsychores.2020.109958](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109958)
28. Wu M, Shen L, Wang Q, Liu L, Lu S, Jin J, et al. Anxiety and Depression Prevalence and Risk Factors Among Patients With Cardiovascular Diseases in Post-COVID-19 China. *Front Public Health*. 2022;9:758874. doi: [10.3389/fpubh.2021.758874](https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.758874)
29. Jansen van Vuren E, Steyn SF, Brink CB, Möller M, Viljoen FP, Harvey BH. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother*. 2021;135:111200. doi: [10.1016/j.biopha.2020.111200](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111200)
30. Vinkers CH, van Amelsvoort T, Bisson JI, Branchi I, Cryan JF, Domschke K, et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;35:12-6. doi: [10.1016/j.euroneuro.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.003)
31. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2235-40. doi: [10.1038/s41386-021-00978-8](https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8)
32. Quan M, Wang X, Gong M, Wang Q, Li Y, Jia J. Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;38:100836. doi: [10.1016/j.lanwpc.2023.100836](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100836)
33. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48. doi: [10.1016/j.euroneuro.2021.03.019](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019)
34. Acanfora D, Nolano M, Acanfora C, Colella C, Provitera V, Caporaso G, et al. Impaired Vagal Activity in Long-COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022;14(5):1035. doi: [10.3390/v14051035](https://doi.org/10.3390/v14051035)
35. Netiazhenko VZ, Mostovyi SE, Safonova OM. [The impact of COVID-19 upon intracardiac hemodynamics and heart rate variability in stable coronary artery disease patients]. *Ukrainskyi zhurnal sersevo-sudynnoi khirurhii*. 2023;31(1):19-28. Ukrainian. doi: [10.30702/ujcvs/23.31\(01\)/nm009-1928](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(01)/nm009-1928)
36. Singla S, Jhamb S, Singh KD, Kumar A. Depression affects autonomic system of the body? Yes, it does! *J Educ Health Promot*. 2020;9:217. doi: [10.4103/jehp.jehp_627_19](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_627_19)
37. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63-7. doi: [10.7861/clinmed.2020-0896](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896)
38. Svitailo VS, Chemych MD, Sayenko OS. [Long-COVID and associated injuries of the cardiovascular and nervous systems]. *Infektsiyni khvorboby*. 2023;(4):49-54. Ukrainian. doi: [10.11603/1681-2727.2022.4.13701](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13701)

Study of fatty acid-binding protein and Bacteroidetes and Firmicutes levels in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and small intestinal bacterial overgrowth syndrome

V. V. Cherniavskiy^{A,B,E,F}, O. K. Didyk^{*A,B,C,D}

Bogomolets National Medical University, Kyiv, 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:

intestinal permeability, fatty acid-binding proteins, Bacteroidetes, Firmicutes, small intestinal bacterial overgrowth syndrome, type 2 diabetes mellitus, metabolic-associated fatty liver disease.

Zaporozhye
medical journal.
2024;26(2):114-117

*E-mail:
olgadidyk06@gmail.com

The aim of the study was to examine serum levels of liver and intestinal fatty acid-binding proteins (L-FABP and I-FABP), fecal numbers of *Bacteroidetes* (B) and *Firmicutes* (F) in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome.

Materials and methods. The prospective, interventional, randomized study included 51 patients with MAFLD in combination with T2DM, who were examined and divided into 2 groups. Group 1 consisted of 24 patients with MAFLD and T2DM without SIBO. Group 2 was comprised of 27 patients with MAFLD in combination with T2DM and SIBO. The control group included 20 apparently healthy individuals. Serum levels of L-FABP and I-FABP were measured by ELISA method using the Human L-FABP and I-FABP ELISA Kit test systems, respectively (Elabscience, USA). Fecal numbers of B and F were determined by real-time PCR. Bacterial DNA was detected in a thermal cycler Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Germany) using DNA 16S rRNA primers and NanoDrop ND-8000 reagents (Thermo Scientific, USA).

Results. To assess the state of intestinal permeability, serum levels of L-FABP and I-FABP were examined and numbers of phylum F and B as well as their ratio were calculated. Patients of both groups have been found to have increased serum levels of L-FABP, I-FABP, numbers of B in fecal samples and decreased numbers of F and F/B ratio.

Conclusions. The study results obtained have revealed increased intestinal permeability and demonstrated an important diagnostic value of serum L-FABP and I-FABP as a biomarker of intestinal permeability in diabetic MAFLD patients with or without SIBO. Increased fecal numbers of *Bacteroidetes*, decreased numbers of *Firmicutes* and F/B ratio have been detected in diabetic MAFLD patients with or without SIBO.

Дослідження рівня білків, що зв'язують жирні кислоти, та вмісту Bacteroidetes, Firmicutes у пацієнтів із метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та синдромом надмірного бактеріального росту

В. В. Чернявський, О. К. Дідик

Ключові слова:

кишкова проникність, білки, що зв'язують жирні кислоти, Bacteroidetes, Firmicutes, синдром надмірного бактеріального росту, цукровий діабет 2 типу, метаболічно асоційована жирова хвороба печінки.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 2(143).
С. 114-117

Мета роботи – дослідження рівня печінкової та кишкової фракцій білків, що зв'язують жирні кислоти (L-FABP та I-FABP), у сироватці крові, вмісту *Bacteroidetes*, *Firmicutes* у калі у пацієнтів з метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та синдромом надмірного бактеріального росту (СНБР).

Матеріали і методи. У проспективне інтервенційне рандомізоване дослідження залучили 51 пацієнта з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу. Хворих обстежили та поділили на 2 групи. До першої групи залучили 24 пацієнтів із МАЖХП та ЦД 2 типу без СНБР; до другої – 27 хворих на МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР. Контрольна група – 20 практично здорових осіб. Рівень печінкової та кишкової фракцій білків, що зв'язують жирні кислоти, у сироватці крові визначали методом ELISA з використанням тест-систем Human I-FABP та L-FABP ELISA Kit (Elabscience, США). Вміст *Bacteroidetes*, *Firmicutes* у калі визначали методом ПЛР у реальному часі. Бактеріальну ДНК досліджували на термоциклері Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Німеччина) з використанням праймерів ДНК 16S rPНК та реагентів NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США).

Результати. Для оцінювання кишкової проникності досліджували рівень L-FABP, I-FABP у сироватці крові, вміст типів *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та їх співвідношення. У хворих першої та другої груп встановлено підвищення рівня L-FABP, I-FABP у сироватці крові, вмісту *Bacteroidetes* (B) у пробах калу та зниження вмісту *Firmicutes* (F), а також співвідношення F/B.

Висновки. У результаті дослідження виявили підвищення рівня L-FABP та I-FABP у сироватці крові, що свідчить про підвищення кишкової проникності у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР та хворих без СНБР. У пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР і хворих без СНБР визначили підвищення вмісту *Bacteroidetes*, зниження вмісту *Firmicutes* та співвідношення F/B у калі.

Alterations in gut microbiota increase intestinal permeability favoring the absorption of pathogen-associated molecular patterns such as lipopolysaccharides (LPSs) [1].

This phenomenon activates the TLR4 receptors that increase the NF- κ B-related gene transcription in the Kupffer cells triggering inflammatory pathways by the activation

of proinflammatory genes (TNF- α , IL-6, IL-8, and IL-12) and generating reactive oxygen species (ROS) [2]. The consequent inflammatory response induces production of profibrotic factors by the hepatic stellate cells, impairs insulin signaling with a subsequent increase in free fatty acids (FFAs) afflux and alters mitochondrial beta-oxidation, which results in hepatic steatosis [3].

Intestinal microbiota can alter bile acid metabolism, contributing to the pathogenesis of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) by modulating farnesoid X receptor (FXR) stimulation and thus affecting fat and glucose homeostasis [4]. Hyperglycemia has been reported to induce an increased intestinal permeability through GLUT2-dependent mechanisms and the alteration of tight junction integrity, thus creating a leaky gut state [5].

Fatty acid-binding proteins (FABPs) are small (14–15 kDa) cytosolic water-soluble proteins, present in mature enterocytes of the small and large intestine. Their function is the transport of fatty acids from the enterocyte apical membrane to the endoplasmic reticulum where complex lipid biosynthesis occurs.

Thus, this shows that diagnostic methods for assessing the intestinal barrier function are of great scientific interest, and in several studies, FABPs were considered as markers of the intestinal barrier function [5], which requires further research.

Aim

The aim of the study was to examine serum levels of liver and intestinal FABPs (L-FABP and I-FABP), fecal numbers of *Bacteroidetes* and *Firmicutes* in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes mellitus and small intestinal bacterial overgrowth syndrome.

Materials and methods

The study was approved by the commission on biotic expertise and ethics of scientific research (protocol No. 150 dated October 18, 2021) at Bogomolets National Medical University and performed at the clinical base of the Department of Internal Medicine No. 1 from 2021 to 2023. All patients gave their informed consent for participation in the study.

The prospective, interventional, randomized study included 51 patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM), who were examined and divided into the 2 groups. Group 1 comprised 24 patients with MAFLD and T2DM without small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). Group 2 consisted of 27 patients with MAFLD in combination with T2DM and SIBO. The control group was composed of 20 apparently healthy subjects.

The inclusion criteria were male or female, 25–78 years of age, MAFLD patients with T2DM diagnosed by estimating the steatosis degree based on the results of ultrasound steatometry (Ultrasign soneus P7 device with a 1–6 MHz convex sensor) performed on the scale of ultrasound attenuation (ultrasound attenuation coefficient ≥ 2.2 dB/cm) proposed by M. Sasso et al. and diagnostic criteria of carbohydrate metabolism disorders according to the 2023 American Diabetes Association guidelines [6].

The exclusion criteria were the following: viral hepatitis, alcoholic liver disease, autoimmune hepatitis, drug-induced

liver damage, Wilson–Konovalov disease, type 1 diabetes mellitus, decompensated T2DM, cancer, pregnancy, refusal to participate in the study.

The serum levels of L-FABP and I-FABP were measured by ELISA method using the Human L-FABP and I-FABP ELISA Kit test systems, respectively (Elabscience, USA). The fecal numbers of B and F were determined by real-time PCR. Bacterial DNA was detected in a thermal cycler Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Germany) using DNA 16S rRNA primers and NanoDrop ND-8000 reagents (Thermo Scientific, USA).

The Lactulose Hydrogen Breath Test was used to diagnose SIBO. The test was performed using the Advanced Hydrogen Breath Testing (Micro H2 Meter) device.

The program GraphPad Prism Version 9.5.1.733, Microsoft Office 2016 software package, MedStat version 5.2. and EZR version 3.4.1. (R Foundation Statistical Computing) were used for statistical processing of the obtained results. Quantitative and qualitative variables were evaluated through a statistical analysis. Qualitative data were presented as absolute values and percentages. The Shapiro–Wilk test was used to check the distribution of the obtained data for normality. In the case of a normal distribution, quantitative variables were described by arithmetic mean values with a standard deviation (Mean \pm SD) and by medians with the first and third quartiles (Median [Q1; Q3]) in non-normal distribution. The method of multiple comparisons ANOVA was used to check differences between the 3 groups when the data were normally distributed, non-normally distributed variables were compared by the Kruskal–Wallis test. Differences between groups were considered significant at a value of $p < 0.05$.

Results

The clinical and diagnostic characteristics patient groups are shown in *Table 1*. To assess the state of intestinal permeability, serum levels of L-FABP and I-FABP were examined and numbers of phylum *Firmicutes* (F) and *Bacteroidetes* (B) as well as their ratio were calculated.

Patients of both groups have been found to have increased serum levels of L-FABP, I-FABP, numbers of B in fecal samples and decreased numbers of F and F/B ratio (*Table 1*).

Quantitative studies have revealed the L-FABP levels to be significantly increased by 6.1 times in Group 1 patients and by 6.8 times in Group 2 patients compared to the control group ($p < 0.001$), and the L-FABP levels were 1.1 times increased in Group 2 patients compared to patients of Group 1 ($p < 0.001$).

The I-FABP levels have been found to be significantly increased by 6.0 and 9.2 times in Group 1 and Group 2 patients, respectively, compared to the control group individuals ($p < 0.001$). The study has shown 1.5 times increased I-FABP levels in patients of Group 2 as compared to Group 1 patients ($p < 0.05$).

A significant increase in the number of B has been observed by 4.6 and 5.1 times in Group 1 and Group 2 patients, respectively, compared to the control group individuals ($p < 0.001$). The number of B was 1.1 times increased in Group 2 patients as compared to Group 1 patients ($p < 0.05$). The number of F was reduced by 8.2 and

Table 1. Clinical and diagnostic characteristics of patient groups

Parameter, units of measurement	Group 1, n = 24	Group 2, n = 27	Control group, n = 20
Sex (female / male), n (%)	14 (58 %) / 10 (42 %)	18 (67 %) / 9 (33 %)	12 (60 %) / 8 (40 %)
Age, years	57.4 ± 2.3	58.8 ± 3.1	55.2 ± 3.6
BMI, kg/m ²	30.4 [29.8; 32.0]	31.1 [29.3; 33.2]	30.2 [29.6; 32.8]
L-FABP, ng/ml	31.2 ± 2.4*#	34.7 ± 3.2*	5.1 ± 2.9*
I-FABP, ng/ml	8.4 ± 1.1*#	12.9 ± 0.9*	1.4 ± 0.1*
Firmicutes, %	5.6 [3.1; 7.6]*#	3.4 [3.2; 6.5]*	45.8 [41.1; 52.6]*
Bacteroidetes, %	79.4 [84.3; 91.1]*#	87.6 [84.1; 90.9]*	17.2 [15.5; 26.3]*
F/B ratio	0.07 [0.04; 0.09]*#	0.04 [0.03; 0.06]*	2.7 [2.3; 3.7]*

BMI: body mass index; *: p < 0.001 compared to the control group; #: p < 0.05 – Group 1 compared to Group 2.

13.5 times in patients of Group 1 and Group 2 (p < 0.001), respectively, compared to the control group, but it was 1.5 times increased in Group 2 patients as compared to Group 1 patients (p < 0.05).

The F/B ratio was decreased by 38.6 and 67.5 times in Group 1 and Group 2 patients, respectively, compared to the control group (p < 0.001), and it was 1.8 times increased in Group 2 patients as compared to Group 1 patients (p < 0.05).

Discussion

The data presented indicate a possible association between the intestinal microbiota composition, intestinal barrier disruption and higher grades of endotoxemia, which leads to chronic delayed inflammation, that underlies insulin resistance [7,8]. Thus, the intestinal microbiome can be considered as a factor that determines tissue insulin sensitivity, and violations in this sensitive system result in the development and progression of MAFLD [9].

Translocation of bacteria or bacterial products such as LPSs from the intestine to the liver has been proposed as a triggering factor of liver inflammation and fatty liver disease [10]. It has been found that LPS translocation induced hepatic steatosis in mice suggesting that increased intestinal permeability was associated with fatty liver disease [11].

Basal FABP levels have been reported to reflect the physiological enterocyte turnover rate, whereas elevated levels have been shown to indicate altered intestinal permeability and epithelial cell damage [12].

Patients with MAFLD, particularly those with nonalcoholic steatohepatitis and T2DM, have been revealed with greater numbers of B and differences in the presence of F, resulting in a decreased F/B ratio in most analyses [13].

The study has demonstrated increased serum levels of L-FABP and I-FABP in patients with MAFLD combined with T2DM and with or without SIBO, indicating increased intestinal permeability and epithelial cell damage.

According to the study results, diabetic MAFLD patients with or without SIBO have been shown to have increased fecal numbers of B, decreased numbers of F and F/B ratio.

The study findings completely coincide with currently known scientific data and are complementary to them, however, more research still needs to be done.

Conclusions

1. The study results obtained have revealed elevated serum levels of L-FABP and I-FABP, indicating increased

intestinal permeability in diabetic MAFLD patients with or without SIBO.

2. Increased fecal numbers of *Bacteroidetes*, decreased numbers of *Firmicutes* and F/B ratio have been detected in diabetic MAFLD patients with or without SIBO.

Prospects for further research. Further studies on the state of intestinal permeability in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO will help to establish the involvement of intestinal microbiota and FABPs in the pathogenetic mechanisms of MAFLD development and progression and to improve diagnostics and complex treatment measures compared to standard therapy.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 14.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.02.2024

Information about the authors:

Cherniavskiy V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5831-8810

Didyk O. K., MD, PhD student, Department of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4536-3377

Відомості про авторів:

Чернявський В. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Дідик О. К., аспірант каф. внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

References

- Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1541-58. doi: 10.1007/s00018-019-03011-w
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scalfaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2023 Jul 28. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w
- Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T, et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules.* 2021;12(1):56. doi: 10.3390/biom12010056
- Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49(6):1877-87. doi: 10.1002/hep.22848

5. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):500-14. doi: [10.1016/j.tem.2021.04.008](https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.008)
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Erratum. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S19-S40. *Diabetes Care.* 2023;46(5):1106. doi: [10.2337/dc23-er05](https://doi.org/10.2337/dc23-er05)
7. Kessoku T, Kobayashi T, Imajo K, Tanaka K, Yamamoto A, Takahashi K, et al. Endotoxins and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:770986. doi: [10.3389/fendo.2021.770986](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.770986)
8. Guimarães VM, Santos VN, Borges PSA, DE Farias JLR, Grillo P, et al. Peripheral blood endotoxin levels are not associated with small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(4):471-6. doi: [10.1590/S0004-2803.202000000-82](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-82)
9. Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol.* 2019;5(1):1-10. doi: [10.5114/ceh.2019.83151](https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83151)
10. Gkolfakis P, Tziatzios G, Leite G, Papanikolaou IS, Xirouchakis E, Panayiotides IG, et al. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Cross-Sectional Study. *Microorganisms.* 2023;11(3):723. doi: [10.3390/microorganisms11030723](https://doi.org/10.3390/microorganisms11030723)
11. Gudan A, Kozłowska-Petriczko K, Wunsch E, Bodnarczuk T, Stachowska E. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: What Do We Know in 2023? *Nutrients.* 2023;15(6):1323. doi: [10.3390/nu15061323](https://doi.org/10.3390/nu15061323)
12. Jayachandran M, Qu S. Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis- underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(6):1189-204. doi: [10.1007/s11154-023-09843-z](https://doi.org/10.1007/s11154-023-09843-z)
13. Jadhav K, Cohen TS. Can You Trust Your Gut? Implicating a Disrupted Intestinal Microbiome in the Progression of NAFLD/NASH. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:592157. doi: [10.3389/fendo.2020.592157](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592157)

Study on the role of tissue-specific and non-specific autoantibodies, matrix metalloproteinase-3 and neuron-specific enolase enzymes in the exacerbation of autoimmune thyroiditis

R. R. Rahimova¹*, A. M. Efendiyev², I. J. Shahverdiyeva³, G. S. Dashdamirova⁴,
S. R. Guliyeva⁵, U. H. Azizova⁶

Azerbaijan Medical University, Baku

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:

autoimmune thyroiditis, neuron-specific enolase, matrix metalloproteinase 3, autoantibodies, Ab-dsDNA.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(2):118-122

*E-mail:
r.rahimova1008@gmail.com

The aim of the study was to examine the involvement of tissue-specific and non-specific autoantibodies, matrix metalloproteinase-3 and neuron-specific enolase (NSE) enzymes in the development and exacerbation of autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. The study enrolled 170 patients with autoimmune thyroiditis (64 males and 106 females aged 18 to 64 years) to comprehensively examine their humoral immune response indicators (IgA, M, G), organ-specific (Ab-TG, Ab-TPO) and organ-non-specific antibodies (Ab-DNA), metalloproteinase-3 and NSE activity. The control group consisted of 65 individuals without thyroid pathologies or other autoimmune diseases, aged 20 to 65 years (26 males and 39 females).

Results. The study has demonstrated changes in the levels of organ-specific and organ-nonspecific antibodies and statistically significantly increased metalloproteinase-3 activity in patients with autoimmune thyroiditis. Positive correlations have been found between elevated levels of IgG, Ab-TG, Ab-TPO, Ab-dsDNA and NSE activity. Negative correlations have been observed between NSE activity and IgA concentrations.

Conclusions. Elevated titers of anti-DNA autoantibodies may indicate an aggravation of the autoimmune process due to cellular structure damage, resulting in gland dysfunction. The findings also suggest that metalloproteinase-3, a marker predicting thyroid tissue damage, may negatively impact the immune response induction, ultimately affecting the activity of neuron-specific enolase. The data have shown that studying biochemical indicators such as antinuclear antibodies (ANA), anti-DNA antibodies, metalloproteinase-3 and neurodegenerative indicators could provide informative markers to determine the nature of the disease development and worsening.

Ключові слова:

автоімунний тиреоїдит, нейрон-специфічна енолаза, матриксна металопротеїназа 3 типу, аутоантитіла, Ab-dsDNA.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 2(143).
С. 118-122

Дослідження ролі тканин-специфічних і неспецифічних аутоантитіл, ферментів матриксної металопротеїнази 3 типу та нейрон-специфічної енолази у загостренні аутоімунного тиреоїдиту

Р. Р. Рагімова, А. М. Ефендієв, І. Дж. Шахвердієва, Г. С. Дашдамірова, С. Р. Гулієва, У. Г. Азізова

Мета роботи – вивчити внесок тканин-специфічних і неспецифічних аутоантитіл, ферментів матриксної металопротеїнази 3 типу та нейрон-специфічної енолази у розвиток і загострення аутоімунного тиреоїдиту.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили за участі 170 пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом (64 чоловіки і 106 жінок віком від 18 до 64 років). Для детального вивчення гуморальної імунної відповіді (IgA, M, G), специфічної для органа (AB-TG, AB-TPO), анти-специфічної для органа (анти-ДНК) аутоантитіл, матриксної металопротеїнази 3 типу, а також активності нейрон-специфічної енолази проаналізували їхні показники. У контрольну групу залучили 65 осіб без патологій щитовидної залози або інших аутоімунних захворювань (26 чоловіків і 39 жінок віком від 20 до 65 років).

Результати. Встановили, що у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом змінюються рівні органоспецифічних і органонеспецифічних антитіл. Виявили також статистично значуще підвищення активності металопротеїнази 3 типу. Визначили позитивні кореляції між підвищеними рівнями IgG, AB-TG, AB-TPO, AB-dsDNA та активністю ферментів нейрон-специфічної енолази. Негативні кореляції встановили між активністю ферменту нейрон-специфічної енолази та концентраціями IgA.

Висновки. Підвищені титри аутоантитіл до ДНК можуть свідчити про загострення аутоімунного процесу через пошкодження клітинної структури, що призводить до дисфункції залози. Результати показали, що матриксна металопротеїназа 3 типу як маркер, котрий прогнозує пошкодження щитовидної тканини, може негативно впливати на індукцію імунної відповіді; зрештою це впливає на активність нейрон-специфічної енолази. Згідно з одержаними даними, вивчення біохімічних показників: антиядерних антитіл (ANA), анти-ДНК-антитіл, матриксної металопротеїнази 3 типу, – а також нейродегенеративних параметрів дасть змогу визначити інформативні маркери для оцінювання природи розвитку захворювання та його погіршення.

Hashimoto's thyroiditis (HT) is a common form of autoimmune thyroiditis (AIT). The etiopathogenesis of the disease is influenced by genetic and environmental factors, which combine to cause immunological changes in the body. These alterations lead to immune-dependent neuroendocrine disorders [1,2,3]. The severity of thyroid dysfunction in

HT ranges from subclinical hypothyroidism, which is characterized by elevated thyroid stimulating hormone (TSH) levels with normal concentrations of thyroid hormones, to overt clinically meaningful hypothyroidism [4].

In cases of primary hypothyroidism, the range of non-specific systemic symptoms is highly diverse due to

the broad spectrum of thyroid hormone effects on various tissues and organs. The regulatory effect of thyroid hormones on the genes that control protein synthesis in multiple types of nerve cells and brain regions has now been described and studied well enough [2,5]. Neuroimmune interactions play a crucial role in tissue defense and organ homeostasis [6].

It has been demonstrated that cytokine receptors on lymphoid cells facilitate communication between the central nervous system (CNS) and the immune system, resulting in a chain of neuroimmune-endocrine interactions [7]. Additionally, matrix metalloproteinases (MMPs), a family of proteolytic enzymes, are involved in the formation of a normal immune response. MMPs play several crucial physiological roles, such as extracellular matrix (ECM) remodeling, cytokine cleavage, and defensin activation [8,9]. Furthermore, they regulate various biological and physiological processes that are mediated by hormones, growth factors, and cytokines [10]. It is important to note that much of the current research on MMP-3 is focused on the CNS development, including axonal guidance and remodeling [11,12].

Numerous studies have confirmed the relationship between the immune and nervous systems. It has been demonstrated that immune system cells regulate homeostasis through specific mechanisms that express receptors for various signaling molecules, ensuring a response from the neuroendocrine system. These molecules include neuropeptides, insulin, proopiomelanocortin, growth hormone, and thyroid hormones [13,14].

Thyroid hormones impact tissue respiration intensity and energy production in nervous tissue cells. In a state of hypothyroidism, the activity of aspartate aminotransferase, gamma-aminobutyric acid aminotransferase, and inositol phosphatase decreases, slowing down the incorporation of amino acids into brain proteins. Moreover, the thyroid controls cerebral stem cells and apoptotic-like processes that ensure the formation of neuronal networks and neuronal plasticity [15,16].

In recent years, there has been a considerably increased interest from researchers in determining the activity of neuron-specific enolase (NSE) as a marker of neurodegeneration [17]. NSE is the neuronal form of the glycolytic enzyme enolase and is found almost exclusively in neurons and cells of neuroendocrine origin. Enolase is expressed in astrocytes and oligodendrocytes and exerts autocrine and paracrine effects on glia, neurons, and microglia. High levels of NSE can be harmful and may trigger the production of pro-inflammatory cytokines, leading to neuronal cell apoptosis.

Enolase can be transported to the cell surface upon receiving stimulatory signals, and this can result in various pathologies, such as injury, autoimmunity, infection, inflammation, and cancer. The expression of enolase on the cell surface is frequently observed in activated monocytes / macrophages, microglia, and astrocytes, which promotes the ECM degradation, the production of pro-inflammatory cytokines / chemokines, and the invasion of inflammatory cells into the sites of injury and inflammation [18,19].

The potential pathological role of enolase in neurodegeneration and how enolase inhibition affects neurodegenerative processes are currently being studied [20].

Autoimmune thyroid diseases are also characterized by the presence of organ non-specific autoantibodies, such as anti-DNA antibodies, the clinical significance of which has not been adequately studied [21].

There is a close interdependence between a person's mental state, the endocrine system function, and the state of immunity, governing the body adaptation to environmental changes. It is important to note that there is an insufficient number of comprehensive studies on various regulatory molecules in chronic autoimmune thyroiditis. The whole preceding arguments assume the possibility of an interdisciplinary study on AIT and highlight the importance of studying the correlation between different biochemical parameters that compose immune responses.

Aim

The aim of the study was to examine the involvement of tissue-specific and non-specific autoantibodies, MMP-3 and NSE enzymes in the development and exacerbation of AIT.

Materials and methods

Comprehensive examinations of 170 patients with AIT (64 males and 106 females, aged 18 to 64 years) have been conducted to determine humoral immune response indicators (IgA, IgM, IgG), organ-specific (Ab-TG, Ab-TPO) and organ-non-specific antibodies (Ab-DNA), MMP-3 and NSE activity. The control group consisted of 65 individuals without thyroid pathologies or other autoimmune diseases aged 20 to 65 years (26 males and 39 females). The diagnosis of AIT was made based on laboratory analysis and ultrasonography.

Criteria for inclusion in the study were patients with a primary diagnosis of AIT and the absence of concomitant allergic or other autoimmune severe somatic diseases.

Criteria for exclusion from the study were any concomitant diseases in a medical history of patients, comorbidity associated with AIT due to the autoimmune process exacerbation, substantial abnormalities in blood test results, pregnancy and lactation, acute or chronic inflammatory processes affecting the immunological status.

The patients were assigned to two groups based on clinical and laboratory examinations, including the measurement of TSH, free thyroxine (T4) and free triiodothyronine (T3) levels.

Group 1 consisted of 74 patients with a manifest form of the disease. Group 2 included 96 patients with a sub-clinical form.

Patients with the manifest form of AIT may experience a range of symptoms including a decrease in body temperature, myxedematous edema (puffy eyes), obesity, voice changes, drowsiness, mental impairment, dyspnea, chest tightness, slowing of cardiac conduction, constipation or diarrhea, limb numbness, hair thinning or loss, and irregular menstrual periods or amenorrhea. In the group of patients enrolled in the study, TSH levels were increased while T3 and T4 hormone levels were decreased. Moreover, increased titers of organ-specific antibodies, in particular Ab-TG and Ab-TPO were observed. The subclinical form of AIT is characterized by increased TSH and normal T3 and T4 levels with a lack of clinical symptoms.

Table 1. Concentrations of thyroid hormones and thyroid stimulating hormone in patients with autoimmune thyroiditis, Me [25 %; 75 %]

Parameter, units of measurement	Control group, n = 65	Subclinical form, n = 96	Manifest form, n = 74
Free T3, pg/ml	2.4 [2.1; 2.6]	2.4 [1.9; 2.7]	1.2 [1.1; 1.2]*#
Free T4, ng/dl	1.9 [1.5; 2.3]	1.9 [1.8; 2.1]	0.8 [0.7; 0.8]*#
TSH, mIU/ml	2.1 [1.3; 2.3]	4.2 [3.5; 4.6]*	19.0 [16.1; 24.3]*#

*: statistically significant difference compared to the control group, p level < 0.05; #: statistically significant difference compared to subclinical group, p level < 0.05.

Table 2. Correlations between humoral immunity parameters and neuron-specific enolase (NSE) activity in patients with AIT (Spearman's correlation coefficients, r)

Parameter	Ig A	Ig M	Ig G	Ab-TG	Ab-TPO	Ab-dsDNA	Ab-ssDNA	MMP-3
NSE	-0.342 p = 0.042	0.152 p = 0.126	0.394 p = 0.040	0.342 p = 0.034	0.328 p = 0.032	0.415 p = 0.003	0.283 p = 0.167	0.044 p = 0.565

The levels of thyroid hormones (T3, T4) and TSH were measured by immunochemiluminescent method using an IMMULITE 2000 Xpi apparatus (USA). Serum levels of immunoglobulins A, M, and G were measured using an automatic analyzer (EL 808 Bio-Tek Instruments, Inc., USA). Serum concentrations of anti-native (double-stranded) DNA antibodies (Ab-dsDNA) and anti-denatured (single-stranded) DNA antibodies (Ab-ssDNA) were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum concentrations of NSE and MMP-3 activity were detected using a solid-phase ELISA.

The study results were analyzed statistically using a StatSoft software package. Medians, upper and lower quartiles were calculated to represent quantitative parameters. Groups were compared using the Kruskal–Wallis one-way analysis of variance followed by pairwise comparison using the Mann–Whitney test. A correlation analysis was performed to examine potential associations between the levels of studied parameters, and the Spearman correlation coefficient was calculated.

Ethics approval for research: the present study was approved by the Ethics Committee of Azerbaijan Medical University (Ref. no: AMU / IEC / No. 12 / 07.02.2020).

Results

Values of thyroid status indicators allowed randomization of patients into subclinical and manifest groups (Table 1).

The study results showed a significant decrease in IgA levels in both subclinical (1.9 [1.6; 2.7 g/l] and manifest patient groups (1.6 [1.0; 2.3] g/l) compared to the control group (2.6 [2.4; 2.9] g/l). The reverse was true for IgG concentrations, which were increased in both groups, 12.6 [10.4; 15.1] g/l and 16.9 [12.6; 21.8] g/l, respectively, compared to the control group levels (11.4 [9.5; 13.0] g/l), p < 0.05. Herewith, there were no significant differences in IgM levels between patient groups with different types of hypothyroidism.

In assessing plasma NSE levels in patients with subclinical AIT, the median indicator was found to be 10.5 [7.8; 12.5] ng/ml. It was significantly higher than the corresponding level in the control group, which was 5.0 [4.3; 6.0] ng/ml. Besides, the study analyzed NSE concentrations in patients with various clinical forms of AIT. The results showed that individuals with manifest form of AIT had a statistically significant increase (p = 0.042) in the value of this parameter, with a median of 25.0 [23.0; 26.0] ng/ml.

In the group of patients diagnosed with subclinical hypothyroidism, the levels of Ab-TG and Ab-TPO were

found to be elevated, with a median range of 456 [395; 544] IU/ml and 523 [464; 568] IU/ml, respectively. These levels were significantly higher compared to those in the control group, the median values of which were 16 [13; 30] IU/ml and 20 [13; 25] IU/ml, respectively (p < 0.001). In patients with manifest form, Ab-TG and Ab-TPO were found to be significantly elevated with median values of 470 [381; 527] IU/ml and 531 [458; 566] IU/ml, respectively, compared to those in the control group.

The analysis of anti-DNA antibody levels in patients with various clinical conditions of hypothyroidism revealed that the median concentration of Ab-dsDNA was significantly higher in patients with manifest form of the disease compared to those with subclinical course (8.6 [5.4; 16.4] IU/ml vs 6.8 [2.1; 13.8] IU/ml, respectively (p < 0.05), while it was 2.6 [1.45; 3.55] IU/ml in the control group. The median concentration of Ab-ssDNA was higher in patients with manifest hypothyroidism compared to those with subclinical hypothyroidism (4.9 [3.37; 10.10] IU/ml vs 4.0 [1.6; 6.0] IU/ml, respectively (p < 0.05), and the control value was 4.6 [1.3; 5.9] IU/ml. There were no statistically significant differences in the Ab-ssDNA levels between the patient groups.

The study showed a statistically significant increase in MMP-3 activity in each group of patients examined, both in subclinical and manifest forms of the disease, compared to the control individuals (23.0 [16.0; 26.0], p = 0.015). The study compared the MMP-3 levels in patients with different clinical forms of AIT and found that patients with manifest form of AIT had significantly higher MMP-3 levels (59.0 [56.0; 65.0] ng/ml) compared to patients with subclinical form of the disease (52.1 [48.0; 56.5] ng/ml), p = 0.023.

In this paper, a correlation analysis between biochemical parameters and NSE was carried out (Table 2). The NSE enzyme activity level was statistically significantly associated with humoral immunity factors in AIT patients. Negative correlations were observed between NSE enzyme activity and IgA concentrations. However, positive correlations were found between NSE enzyme activity and the levels of IgG, Ab-TG, Ab-TPO, and Ab-dsDNA. There was no significant correlation between the MMP-3 serum level and NSE enzyme activity.

Discussion

Thyroid hormones affect almost all organs and system in the body, including the heart, CNS, autonomic nervous system, bone, gastrointestinal tract, and metabolism. Changes in

thyroid hormone levels can lead to disturbances of physiological processes in different directions.

It was interesting to study immunoglobulin concentrations. Amid a significant increase in IgG and decrease in IgA compared to the control, the level of IgM was changed insignificantly. There are data in the literature on findings of Marta Ząbczyńska et al. concerning a higher cytotoxic effect of IgG in patients with HT [22]. Our study has shown changes in the levels of organ-specific and organ-non-specific antibodies in patients with AIT. Elevated titers of anti-dsDNA antibodies may indicate an aggravation of the autoimmune process due to cellular structural damage, leading to thyroid dysfunction. Granito A., Muratori L. et al. have also demonstrated the role of anti-dsDNA antibodies as markers of the autoimmune process [23]. Regarding anti-ssDNA antibody levels, we have not found any significant changes between the studied groups that could be interpreted as disease exacerbating factors. The results have shown an increase in the MMP-3 activity in patients of the studied groups, which could be indirectly associated with progressive organ damage, ulceration or excessive collagen accumulation, persistence of inflammation and fibrosis due to their substrate, ECM.

Numerous studies have shown the immunomodulatory role of MMPs. For example, Irena Ivković et al. have demonstrated that the balance in the regulation of MMPs by hormones and cytokines was shifted towards an increased MMP activity in pathological conditions, resulting in tissue degradation [24]. He Luying et al. have reported that MMP enzymes as well as their inhibitors play an active role in thyroid destruction and may negatively affect the immune response induction [25]. Zipfel P., Rochais C. et al. have suggested that ECM overdegradation caused by excessive MMP activation was associated with multiple diseases, including central nervous system disorders [26].

The study on NSE as an indicator of nervous system damage has shown an increased enzyme activity in AIT patients, which could be explained by gradual neuronal death and release of neuron-specific enzymes into the bloodstream. Thyroid hormones are known to affect the intensity of tissue respiration and energy production in nerve tissue cells, and NSE is a glycolytic enzyme found predominantly in neurons and cells of neuroendocrine origin [27].

Conclusions

1. The activity of matrix metalloproteinase-3 has been found to be higher in patients with autoimmune thyroiditis, especially in manifest form with a value of 59.0 [56.0; 65.0] ng/ml.

2. Titers of anti-double-stranded DNA antibodies have been revealed to be increased in the disease exacerbation, reaching 8.6 [5.4; 16.4] IU/ml in manifest form.

3. The determination of neuron-specific enolase activity and its correlation with the level of anti-double-stranded DNA antibodies at Spearman's correlation coefficient of 0.415 ($p = 0.003$) allows an objective assessment of the depth and intensity of nervous system lesion.

4. In summary, the study on the biochemical parameters described and their cause-and-effect relationships can help in assessing the nature of the disease development and exacerbation as well as the probability of comorbid pathology.

Perspectives for further scientific research include a study on the prognostic value of MMP-3, Ab-dsDNA and NSE in AIT.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 17.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 22.02.2024

Information about the authors:

Rahimova R. R., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0001-6080-0622

Efendiyev A. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0009-0006-9246-7987

Shahverdiyeva I. J., MD, PhD, Senior Researcher of the Scientific Research Laboratory, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0003-3368-1124

Dashdamirova G. S., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0003-4051-3559

Guliyeva S. R., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0002-0878-5688

Azizova U. H., PhD, Assistant of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0001-5159-5700

Відомості про авторів:

Рагімова Р. Р., канд. біол. наук, доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Ефендієв А. М., д-р біол. наук, професор каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Шахвердієва І. Д., канд. мед. наук, старший науковий співробітник науково-дослідної лабораторії, каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Дашдамірова Г. С., канд. біол. наук, доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Гулієва С. Р., канд. біол. наук, доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Азізова У. Г., канд. біол. наук, асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

References

- Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguianno V, Lambiase A, Artico M, de Vincentis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649
- Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367
- Rahimova RR. Relationship between CTLA4, TNF- α and PTPN22 gene polymorphism and the serum levels of antithyroglobulin and antiperoxidase antibodies in autoimmune thyroiditis. *AIMS Medical Science.* 2023;10(1):14-23. doi: 10.3934/medsci.2023002
- Horiya M, Anno T, Kawasaki F, Iwamoto Y, Irie S, Monobe Y, et al. Basedow's disease with associated features of Hashimoto's thyroiditis based on histopathological findings. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):120. doi: 10.1186/s12902-020-00602-8
- Yoneda M. [Hashimoto's encephalopathy and autoantibodies]. *Brain Nerve.* 2013;65(4):365-76. Japanese
- Klose CSN, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune interactions in peripheral tissues. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1602-14. doi: 10.1002/eji.202048812
- Valencia-Sanchez C, Pittock SJ, Mead-Harvey C, Dubey D, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga S, et al. Brain dysfunction and thyroid

- antibodies: autoimmune diagnosis and misdiagnosis. *Brain Commun.* 2021;3(2):fcaa233. doi: [10.1093/braincomms/fcaa233](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa233)
8. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. doi: [10.3390/ijms21249739](https://doi.org/10.3390/ijms21249739)
 9. Rahimova RR. (2022). Study of matrix metalloproteinase activity in patients with autoimmune thyroiditis. *Ukr. Biochem. J.* 2022;94(2):51-6. doi: [10.15407/ubj94.02.051](https://doi.org/10.15407/ubj94.02.051)
 10. Salomão R, Assis V, de Sousa Neto IV, Petriz B, Babault N, Durigan JLQ, et al. Involvement of Matrix Metalloproteinases in COVID-19: Molecular Targets, Mechanisms, and Insights for Therapeutic Interventions. *Biology (Basel).* 2023;12(6):843. doi: [10.3390/biology12060843](https://doi.org/10.3390/biology12060843)
 11. Lech AM, Wiera G, Mozrzymas JW. Matrix metalloproteinase-3 in brain physiology and neurodegeneration. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(12):1717-22. doi: [10.17219/acem/110319](https://doi.org/10.17219/acem/110319)
 12. Wan J, Zhang G, Li X, Qiu X, Ouyang J, Dai J, et al. Matrix Metalloproteinase 3: A Promoting and Destabilizing Factor in the Pathogenesis of Disease and Cell Differentiation. *Front Physiol.* 2021;12:663978. doi: [10.3389/fphys.2021.663978](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.663978)
 13. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):883-90. doi: [10.1007/s40618-020-01477-1](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1)
 14. Pérez AR, Maya-Monteiro CM, Carvalho VF. Editorial: Neuroendocrine-Immunological Interactions in Health and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:718893. doi: [10.3389/fendo.2021.718893](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718893)
 15. Gothié JD, Vancamp P, Demeneix B, Remaud S. Thyroid hormone regulation of neural stem cell fate: From development to ageing. *Acta Physiol (Oxf).* 2020;228(1):e13316. doi: [10.1111/apha.13316](https://doi.org/10.1111/apha.13316)
 16. Glombik K, Detka J, Budziszewska B. Hormonal Regulation of Oxidative Phosphorylation in the Brain in Health and Disease. *Cells.* 2021;10(11):2937. doi: [10.3390/cells10112937](https://doi.org/10.3390/cells10112937)
 17. Ganti L, Serrano E, Toklu HZ. Can Neuron Specific Enolase Be a Diagnostic Biomarker for Neuronal Injury in COVID-19? *Cureus.* 2020;12(10):e11033. doi: [10.7759/cureus.11033](https://doi.org/10.7759/cureus.11033)
 18. Camats N, Baz-Redón N, Fernández-Cancio M, Clemente M, Campos-Martorell A, Jaimes N, et al. Phenotypic Variability of Patients With PAX8 Variants Presenting With Congenital Hypothyroidism and Eutopic Thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e152-70. doi: [10.1210/clinem/dgaa711](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa711)
 19. Lu Y, Qin J, Xiang Y, Sun R, Feng Y, Zhang H, et al. Experimental evidence for alpha enolase as one potential autoantigen in the pathogenesis of both autoimmune thyroiditis and its related encephalopathy. *Int Immunopharmacol.* 2020;85:106563. doi: [10.1016/j.intimp.2020.106563](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106563)
 20. Lin YH, Satani N, Hammoudi N, Yan VC, Barekatin Y, Khadka S, et al. An enolase inhibitor for the targeted treatment of ENO1-deleted cancers. *Nat Metab.* 2020;2(12):1413-1426. doi: [10.1038/s42255-020-00313-3](https://doi.org/10.1038/s42255-020-00313-3)
 21. Pisetsky DS, Garza Reyna A, Belina ME, Spencer DM. The Interaction of Anti-DNA Antibodies with DNA: Evidence for Unconventional Binding Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5227. doi: [10.3390/ijms23095227](https://doi.org/10.3390/ijms23095227)
 22. Ząbczyńska M, Link-Lenczowski P, Novokmet M, Martin T, Turek-Jabrocka R, Trofimiuk-Möldner M, et al. Altered N-glycan profile of IgG-depleted serum proteins in Hashimoto's thyroiditis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2020;1864(3):129464. doi: [10.1016/j.bbagen.2019.129464](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.129464)
 23. Granito A, Muratori L, Tovoli F, Muratori P. Diagnostic role of anti-dsDNA antibodies: do not forget autoimmune hepatitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(4):244. doi: [10.1038/s41584-021-00573-7](https://doi.org/10.1038/s41584-021-00573-7)
 24. Ivković I, Limani Z, Jakovčević A, Huić D, Prgomet D. Role of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Locally Invasive Papillary Thyroid Cancer. *Biomedicines.* 2022;10(12):3178. doi: [10.3390/biomedicines10123178](https://doi.org/10.3390/biomedicines10123178)
 25. He L, Kang Q, Chan KI, Zhang Y, Zhong Z, Tan W. The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis-associated cancer. *Front Immunol.* 2023;13:1093990. doi: [10.3389/fimmu.2022.1093990](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1093990)
 26. Zipfel P, Rochais C, Baranger K, Rivera S, Dallemagne P. Matrix Metalloproteinases as New Targets in Alzheimer's Disease: Opportunities and Challenges. *J Med Chem.* 2020;63(19):10705-25. doi: [10.1021/acs.jmedchem.0c00352](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00352)
 27. Xu CM, Luo YL, Li S, Li ZX, Jiang L, et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci Rep.* 2019;39(11):BSR20192732. doi: [10.1042/BSR20192732](https://doi.org/10.1042/BSR20192732)

Comparison between intraperitoneal onlay mesh repair with closure of fascial defect (IPOM plus) and intraperitoneal onlay mesh repair (IPOM) for ventral hernias

H. O. Havrylov^{1,B,F}, O. V. Shulyarenko^{2,A,B,C,D,F}, M. O. Yosypenko^{3,A-F}

¹Private Enterprise Clinic Medicom, Kyiv, Ukraine, ²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ³Shupyk National Healthcare University 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

Aim. To evaluate the intraperitoneal onlay mesh repair with closure of fascial defect (IPOM plus) versus intraperitoneal onlay mesh (IPOM) for ventral hernias (VHs).

Materials and methods. A total of 89 patients with VHs with a defect between 3–12 cm who underwent a surgery from 2018 to 2023 years were enrolled in this study. All of them were randomly assigned to two groups. Group 1 included 45 patients after intraperitoneal onlay mesh repair with closure of fascial defect (IPOM plus), Group 2 – 44 patients after intraperitoneal onlay mesh (IPOM). The distribution of patients by age, sex, body mass index (BMI), hernia type (primary VH, incisional hernia), American Society of Anesthesiologists (ASA) score was studied.

Results. The differences in sex, mean age, patient distribution based on hernia type, BMI, ASA score and hernia orifice size were not statistically significant between the two groups. Therefore, both groups were comparable. The operative time in minutes was 73.17 ± 7.43 in Group 1 and 70.93 ± 8.84 in Group 2 (not statistically significant). The pain score 12 hours after surgery was 5.24 ± 0.60 in Group 1 comparing to 5.02 ± 0.45 in Group 2 (not statistically significant). The pain score 8 days after surgery was 2.88 ± 0.31 in Group 1 comparing to 2.75 ± 0.43 in Group 2 (not statistically significant).

There was no significant difference concerning the incidence of early complications between the two groups. 41 (91.11 %) patients of Group 1 and 40 (90.9 %) patients of Group 2 were examined during a 22-month follow-up period. No complications were noted.

Conclusions. Laparoscopic ventral hernia repair provides satisfactory results in terms of safety and efficacy. Thus, IPOM plus repair is safe, feasible and offers possible advantages over the standard IPOM technique as reported in the literature. Poor outcomes described in the literature are probably related to independent variables such as mesh and suture types as well as closure technique.

Keywords:

ventral hernia, incisional hernia, fascial defect closure with intraperitoneal onlay, intraperitoneal onlay mesh, laparoscopy.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(2):123-126

*E-mail:

surgeryproctology@nuozu.edu.ua

Порівняння внутрішньоочеревинної пластики сітчастим імплантом із закриттям фасціального дефекту (IPOM plus) і внутрішньоочеревинної пластики сітчастим імплантом (IPOM) у хірургії вентральних гриж

Г. О. Гаврилов, О. В. Шуляренко, М. О. Йосипенко

Мета роботи – оцінити внутрішньоочеревинну пластику сітчастим імплантом із закриттям фасціального дефекту (IPOM plus) порівняно з внутрішньоочеревинною пластикою сітчастим імплантом (IPOM) в хірургії вентральних гриж.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 89 пацієнтів із вентральними грижами з дефектом 3–12 см, які були прооперовані у період з 2018 до 2023 року. Пацієнтів випадковим чином поділили на дві групи. У 1 групі 45 хворим виконано внутрішньоочеревинну пластику сітчастим імплантом із закриттям фасціального дефекту (IPOM plus); у групі 2 – 44 пацієнтам виконано внутрішньоочеревинну пластику сітчастим імплантом (IPOM). Вивчали розподіл пацієнтів за віком, статтю, індексом маси тіла, типом грижі (первинна вентральна, післяопераційна), розподіл пацієнтів за шкалою ризиків Американського товариства анестезіологів (ASA).

Результати. Групи дослідження вірогідно не відрізнялися за статтю, середнім віком, розподілом за типом грижі, індексом маси тіла хворих, результатами за шкалою ASA, розміром грижового отвору. Отже, групи дослідження зіставні. Тривалість операції у 1 групі становила $73,17 \pm 7,43$ хвилини, у 2 групі – $70,93 \pm 8,84$ хвилини, різниця статистично не достовірна. Інтенсивність болю через 12 годин після операції в 1 групі становила $5,24 \pm 0,60$ бала, у 2 групі – $5,02 \pm 0,45$ бала, відмінності статистично не вірогідні. Інтенсивність болю через 8 днів після операції у 1 групі становила $2,88 \pm 0,31$ бала, у 2 групі – $2,75 \pm 0,43$ бала, різниця статистично не достовірна.

Вірогідна різниця за частотою виникнення ранніх ускладнень не виявлена. Протягом 22 місяців спостереження обстежили 41 (91,11 %) пацієнта з 1 групи та 40 (90,9 %) хворих із 2 групи, ускладнень не виявлено.

Висновки. Лапароскопічна пластика вентральної грижі забезпечує задовільні результати в аспекті безпеки й ефективності. Операція IPOM plus є безпечною, доступною у виконанні та має можливі переваги порівняно зі стандартною операцією IPOM. Незадовільні результати, що описані в науковій літературі, ймовірно, пов'язані з незалежними змінними, як-от тип сітки, тип шва та техніка виконання операції.

Ключові слова:

вентральна грижа, післяопераційна грижа, внутрішньоочеревинна пластика сітчастим імплантом із закриттям фасціального дефекту, герніопластика, лапароскопія.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 2(143). С. 123-126

Abdominal wall defects are a common surgical presentation and indication for surgery worldwide with an estimated prevalence of about 5 % in the general population [1,2].

The rising incidence of ventral hernias (VHs), basically, is driven by an increasingly obese population, a larger number of abdominal surgeries and ageing. VHs may be asymptomatic. VH symptoms such as pain and discomfort can significantly impact quality of life and definitely be associated with impaired body image. In addition, there are risks of bowel obstruction, incarceration, and strangulation.

Since Karl Leblanc introduced laparoscopic VH repair (LVHR) in 1993 [3], it has steadily gained recognition as an alternative to open VH repair due to better postoperative outcomes [4,5].

Aim

To evaluate the intraperitoneal onlay mesh repair with closure of fascial defect (IPOM plus) versus intraperitoneal onlay mesh (IPOM) for VH.

Materials and methods

A total of 89 patients with VHs with a defect between 3-12 cm who underwent a surgery in Private Enterprise "Clinic "Medicom" (Kyiv) from 2018 to 2023 years were enrolled in this study. All of them were randomly assigned to two groups. Group 1 included 45 patients who underwent intraperitoneal onlay mesh repair with closure of fascial defect (IPOM plus), Group 2 – 44 patients who underwent intraperitoneal onlay mesh (IPOM). The distribution of patients by age, sex, body mass index (BMI), hernia type (primary VH, incisional hernia), American Society of Anesthesiologists (ASA) score was studied. The patients with other serious underlying diseases as well as incarcerated hernia or emergency cases were excluded in this study. Before a surgery, each patient was evaluated by physical examination and abdominal sonography to measure the size of the defect. The width of the hernia orifice was measured as the maximum distance between the medial edges of the fascial defect in the supine position of patients at rest.

The most common was incisional hernia. Previous open repair using anatomical non-mesh techniques was applied for 45 recurrent incisional hernias.

All procedures were performed under general anesthesia. We evaluated operative time, postoperative pain level, complications. We used Visual Analogue Scale (VAS) to grade the pain level from 0 to 10 points (painless to severe pain). The pain scores were assessed in 12 hours and on day 8 after surgery. Ketorolac 30 mg intravenous drip was administered for postoperative pain relief if the pain score was 4 points or less; an opioid analgesic was used if the pain score was more than 4 points.

The IPOM plus procedure was performed according to Patent of Ukraine No. 119299, the hernia orifice was sutured, the Parietene Composite mesh overlapping the defect by at least 5 cm in all directions was intraperitoneally placed using an onlay technique and fixed to the abdominal wall using two transmural 2/0 prolene sutures, the mesh fixation was performed with absorbable tacks. The IPOM procedure in Group 2 was performed according to the LeBlanc technique [3], the Parietene Composite mesh overlapping the

defect by at least 5 cm in all directions was intraperitoneally placed using an onlay technique and fixed to the abdominal wall using two transmural 2/0 prolene sutures, the mesh fixation was performed by absorbable tacks.

Post-discharge follow-up visits for the patients were appointed on day 8, month 1 and month 3. The patients were informed about their follow-up visits via telephone, that ensured monitoring all the operated patients. The follow-up of the patients ranged from 4 months to 22 months.

Chronic pain was defined as pain that lasted for >6 months with a need for analgesic medication.

The independent t-test was used to compare age, BMI, hernia orifice size, operative time, severity of postoperative pain 12 hours and 8 days after the surgery. Descriptive statistics included mean, median, standard deviation (SD). The distribution of patient by sex, hernia type, ASA score, postoperative complications was analyzed by Chi-square test (χ^2). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

There were 45 males and 44 females. *Table 1* shows that differences in sex, mean age, distribution of patients based on hernia type, BMI, ASA score, hernia orifice size were not statistically significant between the two groups. Therefore, both groups were comparable.

Surgical outcomes are shown in *Table 2*.

The operative time in minutes was 73.17 ± 7.43 in Group 1 and 70.93 ± 8.84 in Group 2, demonstrating a statistically non-significant difference. It means that the IPOM plus approach takes up an average equivalent time to the IPOM technique. The pain score 12 hours after the surgery was 5.24 ± 0.60 in Group 1 as compared to 5.02 ± 0.45 in Group 2, showing a statistically non-significant difference. The pain score 8 days after the surgery was 2.88 ± 0.31 in Group 1 as compared to 2.75 ± 0.43 in Group 2, also indicating a statistically non-significant difference.

There were no significant differences in the incidence of early complications between the two groups. In Group 1, 1 (2.22 %) patient developed port-site seroma, it was punctured under sonographic guidance. In Group 2, postoperative complications occurred in 2 (4.55 %) cases, in one of these, a patient developed port-site hematoma, which was punctured under sonographic guidance and coagulated; the other one developed port-site infiltrate, which was successfully treated conservatively. There were no cases of conversions to open surgery in both groups.

41 (91.11 %) patients of Group 1 and 40 (90.9 %) patients of Group 2 were evaluated over 22 months follow-up period. No complications were recorded.

Discussion

Older adults are at increased risk of developing VH due to weak anterior abdominal wall and impaired mechanisms of tissue repair.

Hence, S. G. Parker et al. [6] have identified three patient variables (female sex, age 65 years or less, and BMI higher than 25 kg/m^2 , 30 kg/m^2 , 35 kg/m^2 or 40 kg/m^2), 5 patient co-morbidities (smoking, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, ASA grade III–IV, steroid

Table 1. Patient demographics and hernia characteristics

Parameter, units of measurement	Group 1, n = 45	Group 2, n = 44	p-value
Male / female	23 / 22	22 / 22	0.9170
Age, years	48.84 ± 6.73	50.02 ± 5.99	0.3850
Primary linea alba / primary umbilical / incisional hernia	3 / 19 / 23	4 / 18 / 22	0.9130
BMI, kg/m ²	27.99 ± 1.92	28.8 ± 2.36	0.0789
ASA I / II / III	11 / 27 / 7	10 / 26 / 8	0.9400
Hernia orifice size, width in cm	5.88 ± 1.78	5.22 ± 1.42	0.0567

Table 2. Surgical outcomes

Parameter, units of measurement	Group 1, n = 45	Group 2, n = 44	p-value
Operative time, min	73.17 ± 7.43	70.93 ± 8.84	0.1987
VAS score 12 h after the surgery	5.24 ± 0.60	5.02 ± 0.45	0.0540
VAS score 8 days after the surgery	2.88 ± 0.31	2.75 ± 0.43	0.1049
Short-term postoperative complications	Developed port site seroma – 1	Developed port site hematoma – 1; Developed port site infiltrate – 1	0.4795

usage), two hernia-related variables (incisional / primary, recurrent / primary), six intraoperative variables (biological mesh, bridged repair, open as opposed to laparoscopic surgery, suture as opposed to mesh repair, onlay / retrorectus, intraperitoneal / retrorectus) and six postoperative variables (any complication, surgical-site rate, wound infection, seroma, hematoma, wound dehiscence) as significant prognostic factors for VH recurrence. Progressively increasing risk of VH formation with each increase in BMI above 25 kg/m² has also been documented [7].

However, there is some controversy over different approaches to LVHR. The popular laparoscopic approach is IPOM repair, when IPOM is placed with at least a 5 cm overlap to cover the hernia defect (without a defect closure) [3]. Nevertheless, this approach creates space between the mesh and the overlying hernial sac, which is believed to be the cause of seroma formation [8]. Age had no effect neither on seroma nor on recurrence in the study of F. Muysoms et al. [9], but was associated with a longer length of hospital stay in patients over 65 years.

In a study by Dimitrios Prassas et al. [10], laparoscopic IPOM combined with electric cauterization of the hernia sac significantly reduced the rate of postoperative seroma compared to the IPOM technique in patients with ventral and incisional hernias, which is inconsistent with our study results.

Postoperative hematomas are considered among the most serious complications. In our study, we have observed one port-site hematoma case (1.12 %) in an obese patient who was successfully managed by cauterization. Hematoma prevalence is estimated to be between 0.4 % and 4.0 % in the literature [11,12].

We agree with S. G. Parker [13] that a significant increase in VH defect width is positively correlated with higher recurrence rates.

LVHR is a preferred procedure to correct abdominal wall defects. Seroma and recurrence are the main postoperative complications which are related to obesity. Other complications, such as chronic pain, ileus, and hematoma occur less frequently and can be avoided by following the guidelines for LVHR.

Closure of fascial defect appears to decrease postoperative morbidity and give chance for good mesh fixation. Several reports have indicated the effectiveness

of IPOM plus [14,15,16], and a recent systematic review has concluded that IPOM-plus was more effective than IPOM [17,18].

The underlying mechanism that causes tension on the suture line of the fascial closure is the nonfunctioning central portion of the abdominal wall that can protrude into the hernia sac due to intraabdominal pressure. To circumvent these problems, the International Endohernia Society guidelines suggest that IPOM-plus may produce less tension on the suture line of the fascial closure [19,20].

Conclusions

1. Laparoscopic ventral hernia repair provides satisfactory results in terms of safety and efficacy. Thus, IPOM plus repair is safe, feasible and offers possible advantages over the standard IPOM repair as reported in the literature.

2. Inconsistent results in the literature are probably related to independent variables such as the type of mesh, suture and closure techniques.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 02.01.2024
Після доопрацювання / Revised: 31.01.2024
Схвалено до друку / Accepted: 19.02.2024

Information about the authors:

Havrylov H. O., MD, Head of the Surgical Department, Private Enterprise Clinic Medicom, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-8425-8134

Shulyarenko O. V., MD, PhD, Associate Professor, Assistant of the Department of General Surgery No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-6780-8587

Yosypenko M. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery and Proctology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
ORCID ID: 0000-0002-2659-1238

Відомості про авторів:

Гаврилов Г. О., зав. хірургічного відділення,
Приватне підприємство «Клініка «Медіком», м. Київ,
Україна.

Шуляренко О. В., канд. мед. наук, доцент, асистент каф. загальної хірургії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
Йосипенко М. О., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії і проктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

20. Bittner R, Bain K, Bansal VK, Berrevoet F, Bingener-Casey J, Chen D, et al. Update of Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS))-Part A. *Surg Endosc.* 2019;33(10):3069-139. doi: [10.1007/s00464-019-06907-7](https://doi.org/10.1007/s00464-019-06907-7)

References

- Ezeme C, Mackenzie P, Newton RC. Ventral hernias: understanding the pathogenesis, prevention and repair. *Surgery (Oxford)*. 2023;42(1):22-32. doi: [10.1016/j.mpsur.2023.11.007](https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2023.11.007)
- Grubnik VV, Nikitenko RP, Koichev EA, Makarenko AO, Shalashnyi MO, Mazur ND. [Expediency of the compressive hosiery application as a preventive method for the ventral hernias occurrence in patients after laparotomy]. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2023;90(1):35-9. Ukrainian. doi: [10.26779/2786-832X.2023.1.35](https://doi.org/10.26779/2786-832X.2023.1.35)
- LeBlanc KA, Booth WV. Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expanded polytetrafluoroethylene: preliminary findings. *Surg Laparosc Endosc.* 1993;3(1):39-41.
- Campanile FC, Podda M, Pecchini F, Inama M, Molfino S, Bonino MA, et al. Laparoscopic treatment of ventral hernias: the Italian national guidelines. *Updates Surg.* 2023;75(5):1305-36. doi: [10.1007/s13304-023-01534-3](https://doi.org/10.1007/s13304-023-01534-3)
- Feleshtynsky YP, Derkach KD. Surgical treatment optimisation of recurrent abdominal wall hernias associated with ligature fistula. *Wiad Lek.* 2023;76(3):515-9. doi: [10.36740/WLek202303108](https://doi.org/10.36740/WLek202303108)
- Parker SG, Mallett S, Quinn L, Wood CPJ, Boulton RW, Jamshaid S, et al. Identifying predictors of ventral hernia recurrence: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2021;5(2):zraa071. doi: [10.1093/bjsopen/zraa071](https://doi.org/10.1093/bjsopen/zraa071)
- Liu JK, Purdy AC, Moazzez A, La Riva A, Ozao-Choy J. Defining a Body Mass Index Threshold for Preventing Recurrence in Ventral Hernia Repairs. *Am Surg.* 2022;88(10):2514-8. doi: [10.1177/00031348221102608](https://doi.org/10.1177/00031348221102608)
- He C, Lu J, Ong MW, Lee DJK, Tan KY, Chia CLK. Seroma prevention strategies in laparoscopic ventral hernia repair: a systematic review. *Hernia.* 2020;24(4):717-31. doi: [10.1007/s10029-019-02098-1](https://doi.org/10.1007/s10029-019-02098-1)
- Muysoms F, Vander Mijnsbrugge G, Pletinckx P, Boldo E, Jacobs I, Michiels M, et al. Randomized clinical trial of mesh fixation with «double crown» versus «sutures and tackers» in laparoscopic ventral hernia repair. *Hernia.* 2013;17(5):603-12. doi: [10.1007/s10029-013-1084-9](https://doi.org/10.1007/s10029-013-1084-9)
- Prassas D, Schumacher FJ. Electric cauterization of the hernia sac in laparoscopic ventral hernia repair reduces the incidence of postoperative seroma: a propensity score-matched analysis. *Hernia.* 2018;22(5):747-50. doi: [10.1007/s10029-018-1790-4](https://doi.org/10.1007/s10029-018-1790-4)
- Li J, Shao X, Cheng T. Comparison of Different Weight Meshes in Ventral/Incisional Hernia Repair, the Outcomes of Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2023;33(4):402-10. doi: [10.1097/SLE.0000000000001191](https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000001191)
- Chen F, Yang H, Wang F, Zhu Y, Chen J. Outcomes of recurrent incisional hernia repair by open and laparoscopic approaches: a propensity score-matched comparison. *Hernia.* 2023;27(5):1289-98. doi: [10.1007/s10029-023-02833-9](https://doi.org/10.1007/s10029-023-02833-9)
- Parker SG. Abdominal Wall Reconstruction: Improving Research Quality and Identifying the Predictors of Ventral Hernia Recurrence [dissertation]. University College London; 2021.
- Haque MR, Alam M, Hossain SS, Khan L, Islam MA. Laparoscopic Intra Peritoneal Onlay Mesh Plus (IPOM Plus) repair of Ventral Hernias—Experience in a Tertiary Hospital. *J. Bangladesh Coll Phys.* 2023;41(2):150-5. doi: [10.3329/jbcps.v41i2.64567](https://doi.org/10.3329/jbcps.v41i2.64567)
- Chelala E, Baraké H, Estievenart J, Dessily M, Charara F, Allé JL. Long-term outcomes of 1326 laparoscopic incisional and ventral hernia repair with the routine suturing concept: a single institution experience. *Hernia.* 2016;20(1):101-10. doi: [10.1007/s10029-015-1397-y](https://doi.org/10.1007/s10029-015-1397-y)
- Havrylov HO, Shulyarenko OV, Yosypenko MO, Prepodobnyi VV, Vatamaniuk VF. Laparoscopic intraperitoneal onlay mesh with fascial repair (IPOM plus) for ventral and incisional hernia. *Pathologia.* 2023;20(3):257-60. doi: [10.14739/23101237.2023.3.283821](https://doi.org/10.14739/23101237.2023.3.283821)
- Satish Kumar R, Dhruva H, Tejasvi C Kumar. Comparative Study between Intraperitoneal Onlay Mesh Repair (IPOM) vs Intraperitoneal Onlay Mesh Repair with Closure of Fascial Defect (IPOM PLUS) for Ventral Hernias. *SAS J Surg.* 2021;7(11):708-18. doi: [10.36347/sasjs.2021.v07i11.015](https://doi.org/10.36347/sasjs.2021.v07i11.015)
- Dey S, Parthasarathi R, Sabnis SC, Jain R, Praveen Raj P, Senthilnathan P, et al. Laparoscopic management of recurrent ventral hernia: an experience of 222 patients. *Hernia.* 2019;23(5):927-34. doi: [10.1007/s10029-019-01912-0](https://doi.org/10.1007/s10029-019-01912-0)
- Bittner R, Bingener-Casey J, Dietz U, Fabian M, Ferzli GS, Fortelny RH, et al. Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS))-part 1. *Surg Endosc.* 2014;28(1):2-29. doi: [10.1007/s00464-013-3170-6](https://doi.org/10.1007/s00464-013-3170-6)

Імуногістохімічна характеристика епітеліально-мезенхімальної трансформації в протоковій аденокарциномі підшлункової залози

М. А. Шишкін^{id}*^{A,E,F}, В. О. Кабаченко^{id}^{A,B,C,D,E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Вирішальну роль у розвитку протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПАПЗ) відіграє епітеліально-мезенхімальна трансформація (ЕМТ). В науковій літературі наведено недостатні й суперечливі дані щодо особливостей експресії епітеліальних і мезенхімальних маркерів у протоках ПАПЗ і зоні ЕМТ. Це актуалізує дослідження ролі ЕМТ у розвитку та прогресуванні ПАПЗ.

Мета роботи – здійснити комплексне оцінювання епітеліальних і мезенхімальних маркерів ЕМТ у протоках ПАПЗ і зоні ЕМТ при різних ступенях диференціювання.

Матеріали і методи. Виконали комплексне патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження 49 випадків операційного матеріалу хворих на ПАПЗ, який поділили на групи помірного (G2) та низького ступеня диференціювання (G3) пухлин.

Результати. ПАПЗ характеризується низьким рівнем експресії E-кадгерину і в протоках, і в ЕМТ – Me = 22,58 % [12,81; 36,23] та Me = 25,17 % [19,04; 35,37] відповідно ($p > 0,05$). У протоках виявлена тільки мембранна експресія, у зоні ЕМТ – мембрано-цитоплазматична експресія маркера без достовірної різниці в групах. Встановили вірогідне зниження експресії β -катеніну в протоках ($p < 0,05$) при G2 із мембрано-цитоплазматичним забарвленням (Me = 15,58 % [10,42; 26,24]), при G3 – з мембранним (Me = 4,42 % [2,35; 5,93]). У зоні ЕМТ в обох групах виявили тільки мембрано-цитоплазматичну експресію без достовірної різниці ($p > 0,05$). У 100 % ПАПЗ визначена мембранна експресія CK7, достовірно нижча при G2 (Me = 19,51 % [10,70; 27,24] проти Me = 26,19 % [20,93; 30,05] при G3, $p < 0,05$), та CK18 (Me = 21,34 % [9,68; 29,96] – при G2, Me = 22,50 % [8,24; 40,08] – при G3, $p > 0,05$). Експресію α -SMA та Vim виявили у веретеноподібних клітинах строми, навколо тубулярних і трабекулярних структур із мембрано-цитоплазматичним забарвленням. Не встановили вірогідну різницю за α -SMA при G2 і G3, а рівень віментину достовірно нижчий при G3 ($p < 0,05$).

Висновки. Особливості експресії маркерів E-кадгерину, β -катеніну, CK7 та CK18 при ПАПЗ свідчить про більш виражений процес епітеліально-мезенхімальної трансформації на периферії пухлини, вираженість якого зростає з прогресуванням пухлини. Оптимальними маркерами мезенхімального фенотипу клітин протокової аденокарциноми підшлункової залози є α -SMA та віментин.

Ключові слова: аденокарцинома протоки підшлункової залози, підшлункова залоза, епітеліально-мезенхімальна трансформація, імуногістохімія, E-кадгерин, β -катенін, alpha-SMA, віментин, цитокератин 7 (CK7), цитокератин 18 (CK18).

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 2(143). С. 127-133

*E-mail: shishkin.stomat@gmail.com

Immunohistochemical characteristics of epithelial-mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma

M. A. Shyshkin, V. O. Kabachenko

The epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays a crucial role in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). There are insufficient and contradictory data in the scientific literature on the peculiarities of epithelial and mesenchymal marker expression in PDAC ducts and EMT zone, which requires further research on the role of EMT in the development and progression of PDAC.

Aim: to conduct a comprehensive assessment of epithelial and mesenchymal markers of EMT in the PDAC ducts and EMT zone at different degrees of differentiation.

Materials and methods. A comprehensive pathomorphological and immunohistochemical examination including 49 cases of surgical material from patients with PDAC, divided into groups of moderate (G2) and low degree of tumor differentiation (G3).

Results. PDAC was characterized by low levels of E-cadherin expression in both ducts and EMT – Me = 22.58 % [12.81; 36.23] and Me = 25.17 % [19.04; 35.37], respectively ($p > 0.05$). Only membrane expression of the marker was detected in the ducts and membrane-cytoplasmic one – in the EMT zone without significant differences in the groups. There was a significant decrease in the ductal β -catenin expression ($p < 0.05$) in G2 with membrane-cytoplasmic staining (Me = 15.58 % [10.42; 26.24]), in G3 – with membrane (Me = 4.42 % [2.35; 5.93]); in the EMT zone, only membrane-cytoplasmic expression was observed in both groups without significant difference ($p > 0.05$). Membrane expression of CK7 was positive in 100 % of PDAC, significantly lower at G2 (Me = 19.51 % [10.70; 27.24]; Me = 26.19 % [20.93; 30.05], $p < 0.05$), and CK18 (Me = 21.34 % [9.68; 29.96] – in G2, in G3 – Me = 22.50 % [8.24; 40.08], $p > 0.05$). Expression of α -SMA and Vim was seen in spindle-shaped stromal cells, around tubular and trabecular structures with membrane-cytoplasmic staining. There was no significant difference between α -SMA in G2 and G3, the level of vimentin was significantly lower in G3 ($p < 0.05$).

Conclusions. The features of PDAC E-cadherin, β -catenin, CK7 and CK18 marker expression indicate a greater EMT process at the periphery of the tumor and its severity increases with tumor progression. The optimal markers to determine the mesenchymal phenotype of PDAC cells are α -SMA and vimentin.

Keywords: pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreas, epithelial to mesenchymal transition (EMT), immunohistochemistry, E-cadherin, beta-catenin, alpha-SMA, vimentin, cytokeratin 7 (CK7), cytokeratin 18 (CK18).

Zaporozhye medical journal. 2024;26(2):127-133

У розвитку багатьох видів раку, зокрема й протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПАПЗ), провідна роль належить епітеліально-мезенхімальній трансформації (ЕМТ). За даними фахової літератури, агресивність ПАПЗ корелює з ЕМТ [1].

ЕМТ – морфологічна клітинна програма фенотипового переходу клітин від епітеліального до мезенхімального стану, але в науковій літературі описано і проміжні, гібридні епітеліальні й мезенхімальні фенотипи як часткові ЕМТ [2,3]. Вважають також, що при різних видах раку ЕМТ відрізняється різноманітністю функцій, а також виявлена різна схильність раку до різних станів ЕМТ залежно від стадії. Так, згідно з даними фахової літератури, при ПАПЗ роль ЕМТ відрізняється від інших карцином (як-от раку молочної залози) [3,4,5].

У первинних пухлинах виявляють низьку кількість ракових клітин, що проходять ЕМТ, а більшість клітин, що циркулюють, експресують і епітеліальні, й мезенхімальні маркери. Тому, за результатами наукових досліджень, інфільтрація й дисемінація можуть відбуватися під час ЕМТ, що підтверджує роль ЕМТ в прогресуванні злоякісного процесу [6,7,8]. Втім, окремі автори піддають сумніву думку про те, чи є ЕМТ передумовою метастазування, особливо колонізації [9].

Особливості ЕМТ при різних видах раку вивчають за експресією маркерів епітеліального (Е-кадгерин, β -катенін, цитокератини) і мезенхімального (віментин, α -SMA) фенотипів. У процесі ЕМТ відбувається втрата міжклітинної адгезії, одними з основних компонентів якої в нормальній і пухлинній тканині є кадгерини і катеніни [9,10,11]. Для більшості злоякісних пухлин характерні втрата або різке зниження експресії Е-кадгерину та ядерна транслокація β -катеніну. Вважають, що експресія Е-кадгерину корелює з інвазивністю пухлини та метастазуванням, а отже з поганим клінічним прогнозом [10,11]. Згідно з іншими даними, клітини ПАПЗ підтримують мембранну експресію Е-кадгерину [11].

Роль β -катеніну при злоякісних процесах залишається дискусійною. Експресія маркера може корелювати з клініко-морфологічними особливостями ракового процесу, але інші дослідження не підтверджують залежність рівня експресії від канцерогенезу [12]. Тому вивчення цього маркера залишається актуальним.

Важливу роль у побудові цитоскелету, крім кадгеринів і катенінів, відіграють цитокератини (СК), що є проміжними філаментами. Їхня основна функція полягає у створенні внутрішньоклітинного каркасу, механічній підтримці плазматичної мембрани в місцях стикування з іншими клітинами і позаклітинним матриксом, підтримці ядерної оболонки.

Аденокарциноми експресують передусім цитокератини одношарового епітелію СК8, СК18, СК19 і, часто, СК7. Цитокератин 7 визначений як маркер ідентифікації нормальних і новоутворених протоків підшлункової залози (ПЗ), оскільки його вважають «класичною» проміжною клітиною протокової клітини ПЗ. СК18 відіграє важливу роль у клітинних процесах: апоптозі [13,14], мітозі, прогресуванні клітинного циклу та клітинній сигналізації [14]. За даними наукової літератури, висока концентрація СК18 корелює зі швидким метастазуванням, а також з однорічною виживаністю після хіміотерапії [13,14]. Для диференціації клітин епітеліального похо-

дження пропонують комплексне оцінювання маркерів СК18, СК8 і СК19. Зазначимо, що в доступній фаховій літературі наведено недостатньо даних про діагностичну характеристику комбінації цитокератинів 7 і 18 та їх комплексне оцінювання з іншими епітеліальними маркерами, як-от Е-кадгерином і β -катеніном, при ПАПЗ.

Втрата Е-кадгерину може призвести до переходу певних епітеліальних клітин до мезенхімального стану [15]. За даними наукової літератури, експресія віментин-позитивних клітин у пухлинній стромі корелює з прогресуванням злоякісного процесу, наявністю віддалених метастазів і погіршенням прогнозу. Є також гіпотеза, що віментин є фактором протипухлинного імунітету і пригнічення пухлинного росту, а отже може допомагати в лікуванні раку. Незважаючи на численні дані про важливу роль α -SMA в розвитку злоякісного процесу, є контраргументи про α -SMA як найбільш послідовний і переважаючий мезенхімальний маркер, пов'язаний із програмою ЕМТ [15,16].

Суперечливість відомостей щодо експресії ЕМТ-маркерів при ПАПЗ, відсутність достатніх даних про особливості експресії епітеліальних і мезенхімальних маркерів у протоках ПАПЗ і зоні ЕМТ обґрунтовують актуальність досліджень, спрямованих на вивчення ролі ЕМТ у розвитку та прогресуванні ПАПЗ.

Мета роботи

Здійснити комплексне оцінювання епітеліальних і мезенхімальних маркерів епітеліально-мезенхімальної трансформації у протоках ПАПЗ і зоні ЕМТ при різних ступенях диференціювання.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили комплексне патоморфологічне дослідження 26 випадків операційного матеріалу та 23 випадків інтраопераційних панкреатотрепанобіопсій пацієнтів із ПАПЗ. Пацієнтів поділили на дві групи: у першу залучили хворих із помірним (G2) ступенем диференціювання (26 випадків); у другу – з низьким (G3) ступенем диференціювання пухлини (23 випадки). Вік пацієнтів становив від 39 до 83 років, середній вік – $62,15 \pm 2,34$ року. Як зразки групи контролю використали аутопсійний матеріал підшлункової залози 10 померлих пацієнтів віком 56–73 роки; у цих пацієнтів, за результатами аналізу клініко-морфологічних даних, не було захворювань підшлункової залози.

Матеріал для дослідження – шматочки тканини ПЗ, фіксований у 10 % розчині забуференого формаліну, залитий у парафінові блоки. Серійні парафінові зрізи завтовшки 4 мкм депарафінували за стандартною схемою та забарвлювали гематоксиліном та еозином для вивчення особливостей гістологічної будови ПАПЗ. Гістохімічні характеристики зразків стромы ПЗ вивчали за допомогою забарвлення Массон трихром.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження виконали на депарафінованих і регідрататованих серійних зрізах (завтовшки 4 мкм) за стандартною методикою. Використали первинні антитіла проти Е-кадгерину (Mo a-Hu E-Cadherin, Clone EP 700 Y, «Thermo Scientific», США), β -катеніну (Mo a-Hu Beta-Catenin, Clone E-247,

«Thermo Scientific», США), цитокератину 7 (Mo a-Hu Keratine 7, Clone OV-TL 12/30, «Thermo Scientific», США), цитокератину 18 (Mo a-Hu Cytokeratine 18, Clone DC10, «DAKO», Данія), гладком'язового актину α -SMA (Mo Alpha Smooth Muscle Actin, Clone 1A4, «DAKO», Данія), віментину (Mo a-Hu Vimentin Ab-2, «Thermo Scientific», США). Зрізи дозобарвлювали гематоксиліном Маєра, заключали в бальзам.

Результати ІГХ-дослідження вивчали й оцінювали за допомогою мікроскопа Axioplan 2 (Carl Zeiss, ФРН). Зрізи фотографували (п'ять стандартизованих мікроскопічних полів зору, збільшення $\times 200$) цифровою фотокамерою Ахіосам 105 Color ZEISS (ФРН).

Рівні експресії ІГХ-маркерів оцінювали методом фотоцифрової морфометрії з використанням медичної програми опрацювання цифрового зображення ImageJ [12]. Використовували плагін Colour Deconvolution та схему аналізу забарвлення «HDAB» (hematoxylin + DAB) в автоматичному режимі.

Для морфометричного вимірювання відносної площі імунопозитивних структур (епітеліальні маркери – Е-кадгерин, β -катенін, цитокератин 7 (СК7) та цитокератин 18 (СК18); мезенхімальні маркери – гладком'язовий актин (α SMA), віментин (Vim)) у відфільтрованому DAB-каналі зображення встановлювали стандартизований поріг чутливості (інструмент Threshold) для сегментації зображення, що розподіляє усі пікселі на два типи – білі та чорні. Наступний етап – обчислення відносної площі, яку займають імунопозитивні структури. Обраховували відсоткове співвідношення кількості пікселів цифрового зображення позитивної ІГХ-реакції до загальної кількості пікселів у зображенні. Градували на три групи: низький показник відносної площі ІГХ-позитивних клітин – 0–25%; помірний – від 26% до 75%; високий показник – від 76% до 100% відносної площі імунозабарвлених клітин.

Статистично результати дослідження опрацювали на персональному комп'ютері в програмі Statistica 13.0 (StatSoft Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Обчислювали медіану (Me), нижній і верхній квартилі [Q1; Q3]. Порівняльний аналіз у групах дослідження виконали з використанням критерію Манна–Вітні. Для кореляційного аналізу використали коефіцієнт Пірсона (r) для непараметричних даних: при r від 0,10 до 0,29 вказали слабкий зв'язок, $r = 0,30$ –0,69 – помірний, r понад 0,7 – сильний зв'язок сполучення ознак. Результати вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати

ПАПЗ відрізняється помірним і низьким ступенем диференціації. В матеріалі, що дослідили, помірний ступінь диференціювання (G2) встановили у 45,65%, низький (G3) – у 54,35% випадків.

ІГХ-аналіз зразків ПАПЗ показав мембрано-цитоплазматичну експресію Е-кадгерину в 100% випадків. ПАПЗ характеризується низьким рівнем експресії маркера і в протоках (Me = 22,58% [12,81; 36,23]), і в зоні ЕМТ (25,17% [19,04; 35,37]). Тільки мембранне забарвлення визначили в дрібних тубулярних і трабекулярних комплексах у пухлинах із G2 і G3 рівнями диференціювання. Мембрано-цитоплазматичне забарвлення

виявили в окремих дрібних ракових клітинах у пухлинах із G2 рівнем диференціювання (рис. 1) та в пластах, що сформовані дрібними раковими клітинами, у пухлинах із G3 рівнем диференціювання (рис. 2). У першій групі експресія Е-кадгерину в протоках становила Me = 22,48% [12,82; 37,81], у зоні ЕМТ – Me = 26,23% [19,29; 35,79]; у другій групі – Me = 22,68% [12,79; 31,23] у протоках, Me = 24,55% [16,71; 30,37] у зоні ЕМТ.

Паралельне ІГХ-дослідження β -катеніну показало також мембрано-цитоплазматичну експресію в трабекулярних і тубулярних структурах при G2 ПАПЗ. При G3 визначали тільки мембранну експресію в тубулярних і трабекулярних структурах, а в пластах із ракових клітин – мембрано-цитоплазматичну експресію. У протоках ПАПЗ експресія маркера становила Me = 13,97% [5,72; 24,28], у зоні ЕМТ – Me = 11,71% [6,29; 24,44]. У першій групі рівень експресії β -катеніну в протоках становив Me = 15,58% [10,42; 26,24], у зоні ЕМТ – Me = 11,41% [6,72; 24,19]. У другій групі експресія β -катеніну в зоні ЕМТ пухлин становила Me = 13,42% [2,90; 25,97], а в протоках – Me = 4,42% [2,35; 5,93], це понад утричі нижче за показник в ЕМТ ($p < 0,001$).

ІГХ-аналіз епітеліальних маркерів СК7 і СК18 показав дифузну мембранну експресію в 100% випадків. Експресія СК7 становила Me = 13,03% [8,40; 19,52], СК18 – Me = 8,54% [5,99; 10,23], це в 1,52 рази нижче за показник експресії СК7 ($p < 0,05$). Експресію СК7 виявили тільки в тубулярних і трабекулярних структурах: при G2 Me = 19,51% [10,70; 27,24], при G3 – Me = 26,19% [20,93; 30,05], $p > 0,05$. Експресію СК18 визначили тільки в тубулярних і трабекулярних структурах: при G2 Me = 21,34% [9,68; 29,96], при G3 – Me = 22,50% [8,24; 40,08], $p > 0,05$.

Експресія віментину виявлена в 100% випадків, мембрано-цитоплазматична – в веретеноподібних клітинах строми пухлини, що щільно оточують дрібні тубулярні комплекси та трабекули. Цей показник становив Me = 25,10% [15,06; 35,09], характеризувався достовірним зниженням у пухлинах G2 порівняно з таким про ступені диференціювання G3: Me = 18,27% [10,94; 30,63] проти Me = 27,04% [19,59; 36,77], $p < 0,05$. У пухлинах G2 імунопозитивні ракові клітини веретеноподібної форми скупчувалися навколо дрібних раковозмінених тубулярних і трабекулярних комплексів, при G3 – навколо крупних аналогічних комплексів.

Експресія гладком'язового актину також у 100% випадків мембрано-цитоплазматична в клітинах строми, становила Me = 25,35% [15,19; 34,36]. Пухлини різних ступенів диференціювання не відрізнялися за рівнями експресії маркера. При G2 площа маркера становила Me = 25,69% [14,15; 33,88], при G3 – Me = 25,66% [19,95; 34,36] (рис. 3). Скупчення імунопозитивних веретеноподібних клітин виявили навколо дрібних раковозмінених тубулярних і трабекулярних комплексів при G2 і навколо крупних аналогічних комплексів при G3.

Кореляційний аналіз показав слабкий прямиий кореляційний зв'язок між рівнями експресії Е-кадгерину і β -катеніну в центрі пухлини (коефіцієнт Пірсона $r = +0,24$), сильний – у зоні ЕМТ (коефіцієнт Пірсона $r = +0,87$). У пухлинах із помірним ступенем диференціювання також виявлено слабкий прямиий кореляційний зв'язок між рівнями експресії Е-кадгерину і β -катеніну в

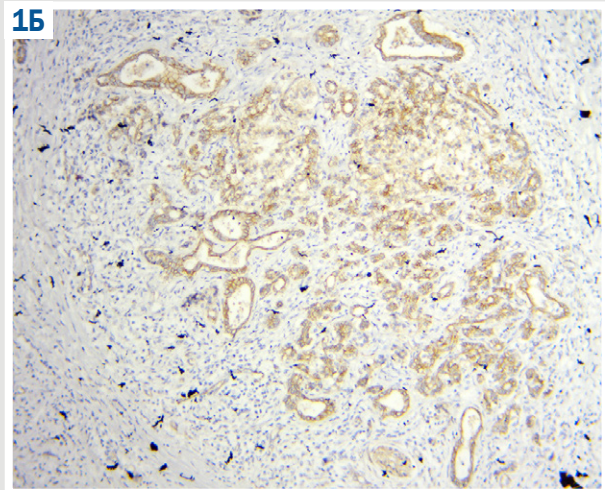
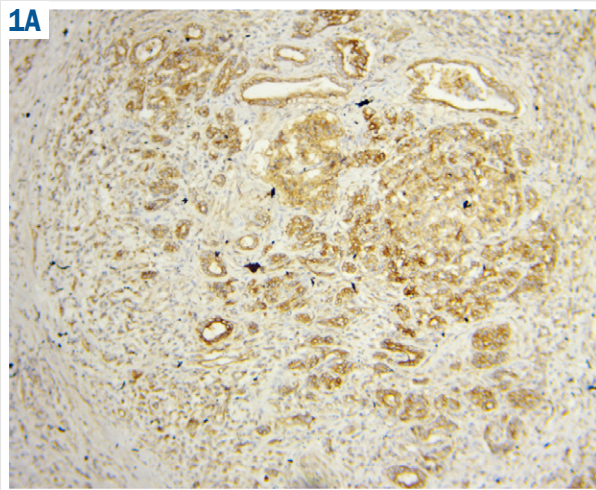


Рис. 1. А, Б: Протокова аденокарцинома підшлункової залози, помірний (G2) ступінь диференціювання. **А:** мембранна експресія Е-кадгерину в клітинах тубулярних і трабекулярних структур ПАПЗ. **Б:** мембрано-цитоплазматична експресія β-катеніну в клітинах тубулярних і трабекулярних структур ПАПЗ. **Забарвлення:** А: Мо a-Hu E-Cadherin, Clone EP 700Y; Б: Мо a-Hu Beta-Catenin, Clone E-247. **36. А, Б:** ×200.

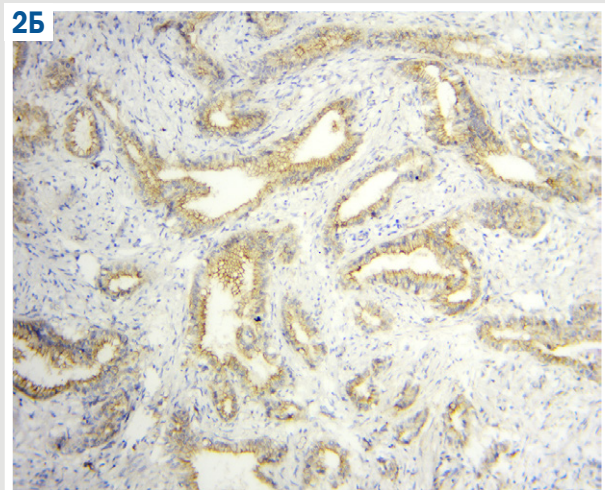
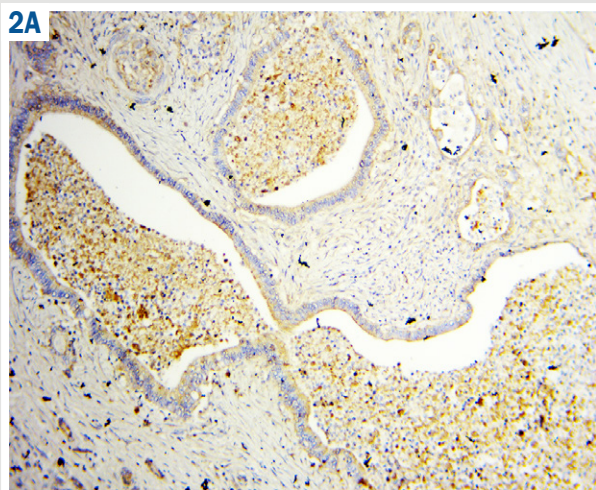


Рис. 2. А, Б: Протокова аденокарцинома підшлункової залози, низький ступінь диференціювання. **А:** мембранна експресія Е-кадгерину в клітинах тубулярних і трабекулярних структур ПАПЗ. **Б:** мембранна експресія β-катеніну в клітинах тубулярних і трабекулярних структур ПАПЗ. **Забарвлення:** А: Мо a-Hu E-Cadherin, Clone EP 700Y; Б: Мо a-Hu Beta-Catenin, Clone E-247. **36. А, Б:** ×200.

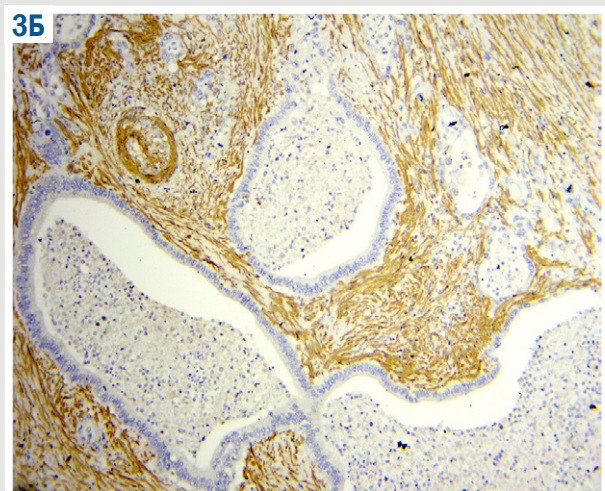
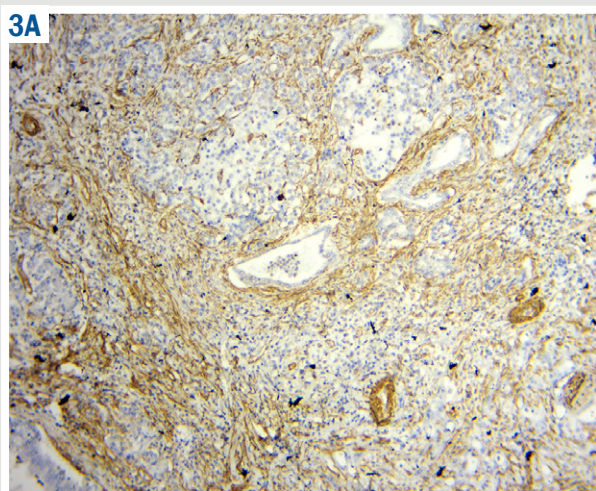


Рис. 3. Експресія гладком'язового актину в веретеноподібних клітинах строми ПАПЗ при помірному (А) та низькому (Б) ступенях диференціювання. **Забарвлення А,Б:** Мо Alpha Smooth Muscle Actin, Clone 1A4. **36. А, Б:** ×200.

центрі пухлини (коефіцієнт Пірсона $r = +0,10$), помірний – у зоні ЕМТ (коефіцієнт Пірсона $r = +0,36$), а також прямий кореляційний зв'язок у центрі і на периферії пухлини при низькому ступені диференціювання (коефіцієнт Пірсона $r = +0,36$).

Кореляційний аналіз Пірсона між СК7 і СК18 у пухлинах із помірним ступенем диференціювання показав прямий помірний зв'язок ($r = +0,60$, $p < 0,05$), у пухлинах із низьким ступенем диференціювання – зворотний помірний зв'язок ($r = -0,41$, $p > 0,05$).

Встановили помірний прямий кореляційний зв'язок між мезенхімальними маркерами a-SMA та віментином при G2-ступені диференціювання ($r = 0,62$, $p < 0,05$), слабкий зворотний ($r = -0,12$, $p > 0,05$) – при низькодиференційованій ПАПЗ. Аналіз кореляційних зв'язків між епітеліальними і мезенхімальними маркерами показав при G2 помірний прямий зв'язок між a-SMA і СК7, a-SMA і СК18, між віментином і СК18; слабкий прямий зв'язок – між віментином і СК7. При G3 мезенхімальні маркери мали помірний прямий зв'язок із СК18 (a-SMA – $r = 0,35$, $p < 0,05$; віментин – $r = 0,51$, $p < 0,05$), а з СК7 – слабкий негативний ($r = -0,29$, $p > 0,05$; $r = -0,11$, $p > 0,05$). У зоні ЕМТ при G2 визначено помірний прямий зв'язок між епітеліальними і мезенхімальними маркерами, а в протоках – слабкий прямий. При G3 у зоні ЕМТ між a-SMA і E-кадгерином встановлено помірний прямий ($r = 0,38$, $p < 0,05$), а з β -катеніном – слабкий прямий зв'язок ($r = 0,18$, $p > 0,05$); у протоках a-SMA з обома епітеліальними маркерами визначено слабкий зворотний зв'язок. Віментин при G3 мав у зоні ЕМТ і протоках з E-кадгерином слабкий зворотний зв'язок, а з β -катеніном – слабкий прямий зв'язок.

Обговорення

Результати дослідження підтверджують, що ранньою важливою подією ЕМТ є втрата епітеліального фенотипу та полярності, адгезії клітин, і при ПАПЗ характеризується зниженням експресії E-кадгерину, що може свідчити про активацію інвазивного росту і поганий прогноз для життя. Ці дані збігаються з відомостями наукової літератури [15,16]. Повна чи часткова втрата експресії E-кадгерину відбувається, за деякими даними, в 43 % випадків, впливає не тільки на прогноз виживаності, але й розвиток хіміорезистентності [11].

На відміну від ПАПЗ, при інших карциномах, як-от при раку молочної залози, стравоходу, шлунка, товстої кишки, гепатокарциномах, спостерігають різке зниження експресії E-кадгерину. За даними фахової літератури, при ПАПЗ відбувається редукція і зміна полярності експресії E-кадгерину з мембранної локалізації на повну цитоплазматичну [11]. У наших дослідженнях, навпаки, виявлена дифузна мембрано-цитоплазматична та мембранна експресія маркера.

Змінна експресія E-кадгерину в раку підшлункової залози людини підтверджена в дослідженні, де виявили, що в деяких зразках цей маркер було втрачено, а в інших виявлена виражена мембранна експресія. В останньому випадку, як і в проведених дослідженнях, ПАПЗ вирізнялася диференційованим фенотипом: низькодиференційований рак характеризувався повною втратою E-кадгерину [12] і поганим прогнозом [11].

Тільки мембранна локалізація маркера, виявлена під час дослідження, може характеризувати прогресування злоякісного процесу [10,11], оскільки така морфологічна характеристика не виключає інвазивної поведінки, коли клітини пухлини можуть «вторгнутися» в навколишні тканини, приймаючи різні морфологічні та міграційні схеми. Це зумовлено також клітинною неоднорідністю більшості пухлин людини і, відповідно, відсутністю домінування певного фенотипу. Крім того, збереження E-кадгерину не виключає, що клітини не пройшли ЕМТ, оскільки цей процес може бути сильно локалізованим і тимчасовим, може функціонувати як коротка програма перетворення проінвазії, обмежена певними етапами та термінами метастазування [10,11,12].

У результаті дослідження не виявили абсолютної зворотної кореляції між маркером і агресивністю ПАПЗ. Це може підтверджувати факт високоінвазивної, агресивної поведінки клітин ПАПЗ при збереженні диференційованого фенотипу [7,8]. Ця невідповідність може підтверджувати також гіпотезу про те, що ЕМТ є багатоступеневим процесом, який передбачає кілька фенотипових змін і є проявом часткового фенотипу ЕМТ [6,7,8].

Отже, виявлені особливості експресії E-кадгерину можуть свідчити про відмінність ролі ЕМТ при ПАПЗ порівняно з іншими карциномами [5,8].

Одночасну мембранну експресію E-кадгерину і β -катеніну при холангіоцелюлярному раку виявили в 37,8 % і 41,94 % спостережень відповідно [9,10]. В інших дослідженнях встановили позитивну мембранну експресію β -катеніну, асоційовану з його цитоплазматичною або ядерною експресією, в 78 % і навіть 97 % злоякісних клітин гепатоцелюлярного раку, при цьому локалізація маркера залежала від ступеня диференціації пухлини [13,14]. Відповідні зміни епітеліальних маркерів, за даними фахових джерел, корелюють з інвазивністю і поганим прогнозом [13,14]. Наші результати збігаються з відомими даними.

Слабкий прямий кореляційний зв'язок між маркерами в центрі пухлини ($r = +0,24$) і сильний у зоні ЕМТ ($r = +0,87$) свідчить про взаємопов'язаний процес втрати експресії E-кадгерину і накопичення β -катеніну, більш виражений у протоках пухлини, що спричиняє швидку інвазію та метастазування ПАПЗ. Виявили посилення прямого кореляційного зв'язку між епітеліальними маркерами в зоні ЕМТ і послаблення кореляції від сильної до слабкої в протоках при зниженні диференціації пухлини. Дані наукової літератури підтверджують залежність кореляції між епітеліальними маркерами від ступеня диференціації пухлини. При низькій диференціації ПАПЗ вирізняється суттєвим підвищенням експресії β -катеніну на фоні зниження експресії E-кадгерину, а при помірному ступені диференціювання спостерігають зворотну імуногістохімічну реакцію епітеліальних маркерів [13,14]. Підтверджено значущий зв'язок між епітеліальними маркерами в первинних пухлинах, залежність маркерів від гістологічного ступеня [15,16]. Це відповідає даним про те, що клітини первинної пухлини ПАПЗ проходять ЕМТ [10,15].

ІГХ-аналіз підтвердив роль СК7 як оптимального маркера протоково-ракового компартменту, в якому спостерігали дифузну мембранну експресію білка.

Експресія СК18 також очікувана. Згідно з даними фахової літератури, втрата експресії цитокератинів недостатня для індукції ЕМТ, а отже й підвищення інвазивності, метастазування [10]. Вважають, що клітини, які експресують Е-кадгерин, експресують і СК18. Це характерно для клітин просвітнього епітелію залозистої тканини. Аберантна експресія епітеліальних маркерів Е-кадгерину, СК7, СК18 зумовлює підвищення рухливості й інвазивності клітин, а регуляція цих маркерів спричиняє зворотний процес [13,14]. У кількох ракових захворюваннях людини, включаючи ПАПЗ, аберантна передача сигналів Wnt/ β -катеніну є одним з основних чинників прогресування раку [15,16].

Дослідження, що здійснили, підтверджують зв'язок між аналізованими епітеліальними маркерами. Зростання експресії СК18 асоціюється з прогресуванням різних видів раку, корелює з поганою диференціацією, занедбанною стадією при плоскоклітинному раку стравоходу, нирково-клітинному раку, карциномі ротової порожнини, раку легенів. При деяких аденокарциномах (рак молочної залози, колоректальний рак, носоглоткова карцинома) зниження експресії СК18 навпаки корелює з прогресуванням процесу, низькою диференціацією [13,14]. Повідомляли, що змінена схема експресії кератину під час та після злоякісної трансформації модулює різні сигнальні шляхи, що беруть участь у прогресуванні пухлини, залежно від контексту [14].

Експресія мезенхімальних маркерів віментину та α -SMA характеризує стромальний компонент пухлини. Її виявляють у веретеноподібних клітинах: активованих зірчастих клітинах, тумор-асоційованих фібробластах. Вважають, що віментин сприяє міграції клітин, які зазнали ЕМТ, шляхом інтеграції механічного надходження з навколишнього середовища та модуляції динаміки мікротрубочок і мережі актоміозину. Відомо, що віментин є не тільки структурним білком, але й активним учасником різних сигнальних каскадів [14,15,16].

Імунопозитивні α -SMA міофібробластоподібні клітини визначають як репрезентативну форму активованих канцер-асоційованих фібробластів. Однак більшість веретеноподібних клітин у стромі пухлини також експресували α -SMA. Згідно з відомостями наукової літератури, канцер-асоційовані міофібробласти з α -SMA-позитивним фенотипом спричиняють прогресування пухлини, а експресія маркера корелює з низьким рівнем виживання [15,16].

Висновки

1. У протоковій аденокарциномі підшлункової залози виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між епітеліальними маркерами в центрі пухлини ($r = +0,24$), сильний – у зоні ЕМТ ($r = +0,87$). Це свідчить про взаємопов'язаний процес втрати експресії Е-кадгерину і накопичення β -катеніну, більш виражений у протоках пухлини.

2. Виявили посилення прямого кореляційного зв'язку між епітеліальними маркерами в зоні ЕМТ і послаблення кореляції від сильної до слабкої в протоках при зниженні диференціації пухлини.

3. Оптимальним маркером для визначення ракового залозисто-протокового компартменту протокової адено-

карциноми підшлункової залози є СК7, експресія якого чітко визначає залозистоподібні та протокові пухлинні структури, а також відокремлені ракові клітини та їх скупчення в пухлині.

4. Епітеліально-мезенхімальна трансформація при протоковій аденокарциномі підшлункової залози характеризується накопиченням α -SMA і віментин-позитивних веретеноподібних клітин у стромі. При цьому не виявлена різниця за α -SMA при різних ступенях диференціації пухлин, але встановлено достовірне зниження віментину з градацією злоякісності процесу ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні мікроскопічного та імуногістохімічного профілів епітеліально-мезенхімальної трансформації в залозисто-протоковому компартменті та в зоні ЕМТ у розвитку протокової аденокарциноми підшлункової залози помірного (G2) та низького (G3) ступенів диференціювання.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Коморбідні стани, серцево-судинні та онкологічні захворювання в загальноклінічній практиці: розробка сучасних діагностичних та лікувальних заходів», держреєстрація № 0120U101587 (2020–2023).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 08.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.02.2024

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-8979-8463

Кабаченко В. О., асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7219-6634

Information about the authors:

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

Kabachenko V. O., MD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Safa AR. Epithelial-mesenchymal transition: a hallmark in pancreatic cancer stem cell migration, metastasis formation, and drug resistance. *J Cancer Metastasis Treat.* 2020;6:36. doi: [10.20517/2394-4722.2020.55](https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.55)
2. Ribatti D, Tamma R, Annesse T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Transl Oncol.* 2020;13(6):100773. doi: [10.1016/j.tranon.2020.100773](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100773)
3. Lee AYL, Dubois CL, Sarai K, Zarei S, Schaeffer DF, Sander M, et al. Cell of origin affects tumour development and phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut.* 2019;68(3):487-98. doi: [10.1136/gutjnl-2017-314426](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314426)
4. Romeo E, Caserta CA, Rumio C, Marcucci F. The Vicious Cross-Talk between Tumor Cells with an EMT Phenotype and Cells of the Immune System. *Cells.* 2019;8(5):460. doi: [10.3390/cells8050460](https://doi.org/10.3390/cells8050460)

5. Liao TT, Yang MH. Hybrid Epithelial/Mesenchymal State in Cancer Metastasis: Clinical Significance and Regulatory Mechanisms. *Cells*. 2020;9(3):623. doi: [10.3390/cells9030623](https://doi.org/10.3390/cells9030623)
6. Monkman JH, Thompson EW, Nagaraj SH. Targeting Epithelial Mesenchymal Plasticity in Pancreatic Cancer: A Compendium of Preclinical Discovery in a Heterogeneous Disease. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1745. doi: [10.3390/cancers11111745](https://doi.org/10.3390/cancers11111745)
7. Rodríguez Gil Y, Jiménez Sánchez P, Muñoz Velasco R, García García A, Sánchez-Arévalo Lobo VJ. Molecular Alterations in Pancreatic Cancer: Transfer to the Clinic. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2077. doi: [10.3390/ijms22042077](https://doi.org/10.3390/ijms22042077)
8. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(2):69-84. doi: [10.1038/s41580-018-0080-4](https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4)
9. Loh CY, Chai JY, Tang TF, Wong WF, Sethi G, Shanmugam MK, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells*. 2019;8(10):1118. doi: [10.3390/cells8101118](https://doi.org/10.3390/cells8101118)
10. Yu W, Yang L, Li T, Zhang Y. Cadherin Signaling in Cancer: Its Functions and Role as a Therapeutic Target. *Front Oncol*. 2019;9:989. doi: [10.3389/fonc.2019.00989](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00989)
11. Sommariva M, Gagliano N. E-Cadherin in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multifaceted Actor during EMT. *Cells*. 2020;9(4):1040. doi: [10.3390/cells9041040](https://doi.org/10.3390/cells9041040)
12. Dmello C, Srivastava SS, Tiwari R, Chaudhari PR, Sawant S, Vaidya MM. Multifaceted role of keratins in epithelial cell differentiation and transformation. *J Biosci*. 2019;44(2):33
13. Cheng Y, Qin K, Huang N, Zhou Z, Xiong H, Zhao J, et al. Cytokeratin 18 regulates the transcription and alternative splicing of apoptotic-related genes and pathways in HeLa cells. *Oncol Rep*. 2019;42(1):301-12. doi: [10.3892/or.2019.7166](https://doi.org/10.3892/or.2019.7166)
14. Sousa B, Pereira J, Paredes J. The Crosstalk Between Cell Adhesion and Cancer Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1933. doi: [10.3390/ijms20081933](https://doi.org/10.3390/ijms20081933)
15. Palamaris K, Felekouras E, Sakellariou S. Epithelial to Mesenchymal Transition: Key Regulator of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression and Chemoresistance. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5532. doi: [10.3390/cancers13215532](https://doi.org/10.3390/cancers13215532)
16. Sánchez-Ramírez D, Medrano-Guzmán R, Candanedo-González F, De Anda-González J, García-Ríos LE, Pérez-Koldenkova V, et al. High expression of both desmoplastic stroma and epithelial to mesenchymal transition markers associate with shorter survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Histochem*. 2022;66(1):3360. doi: [10.4081/ejh.2022.3360](https://doi.org/10.4081/ejh.2022.3360)

Optimisation of the composition of safe dental gel with IL-1 β antagonist for the treatment of inflammatory periodontal diseases

O. O. Dmytriieva^{B,D}, I. F. Bielenichev^{E,F}, B. S. Burlaka^{A,C}

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:

IL-1 β , oromucosal gel, pharmaceutical development, pharmacological studies, acute toxicity test.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(2):134-143

*E-mail: burlakabogdan@gmail.com

Aim. The study aims to develop the composition of the oromucosal gel with the IL-1 β interleukin antagonist for complex treatment of inflammatory periodontal diseases.

Materials and methods. Experimental studies were conducted based on the Department of Medicines Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine.

As an active component, in the recipe of oromucosal gel, used antagonist of the interleukin IL-1 β . Excipients: D-panthenol (the plasticizer), carboxymethylcellulose sodium salt (the viscosity modifier and mucoadhesive component), Tween-80 (the enhancer absorption), benzalkonium chloride (the preservative), sodium hydrophosphate + citric acid (the phosphate buffer solution), purified water. The experiments used existing and auxiliary ingredients of pharmaceutical purity, which were obtained from Sinbias LLC, Istok-Plus LLC, LLC "Mobile Medical". For the design of the experiment, the methodology of the response surface (Box-Behnken Design) is used: Na CMC, Tween-80, D-panthenol; and four answers: pH, viscosity test, system type, mucoadhesive properties.

Research methods: rheological research (viscosity test, amplitude test, frequency test, mucoadhesive test, thixotropy test) performed in oscillation mode on the modular compact Rheometer Anton Paar MCR 302 (CP50-1 SN71317), which, compared to cylindrical devices, requires a much smaller amount of gel sample and allows the planned tests in the oscillation mode, the temperature in the experiments was provided with a built-in thermostat (Peltier Temperature Control, C-PTD 200).

Pharmaco-toxicological studies were conducted on 46 white outbred rats of both sexes, weighing 160–180 grams, which were received from Vivarium by the Institute of Pharmacology and Toxicology. The studies were performed on enough animals, all manipulations were carried out by the provisions on the use of animals in biomedical experiments. The results of the study were calculated using the standard statistical package of the Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J), as well as SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003.

Results. According to the design of the experiment, it is established that the components of the system do not change the value of pH in experimental oromucosal gels (6.5500 ± 0.0334). The Anova for Quadratic Model statistical analysis data certify the significant impact of Na CMC, and Tween-80 factors on the viscous characteristics of oromucosal gels (F-value > p-value). Comparison of mucoadhesive characteristics of the studied samples of oromucosal gels was made using dynamic mechanical analysis and the results of statistical analysis of ANOVA for Quadratic Model highlight the significant influence of Na CMC, D-panthenol, Tween-80. Optimized oromucosal gel test data is obtained that its structure is restored after the applied effort, namely the restoration of the structure after 10 seconds occurs by 69.5 %, after 30 s by 76.1 %, after 180 s by 85.4 %, after 180 s which allows to predict the stability of the dosage form, both after manufacture and after use.

Conclusions. The composition of the oromucosal gel of anti-inflammatory action with the IL-1 β interleukin antagonist for the complex treatment of inflammatory diseases of periodontal is developed. The optimized composition of the oromucosal gel obtained has satisfactory performance of kinetic stability and thixotropic properties. The developed gel for dentistry meets all the requirements for harmlessness and safety for dosage forms of this group toxicity, lack of local irritant and allergic action.

Ключові слова:

IL-1 β , оромукозний гель, фармацевтична розробка, фармакологічні дослідження, гостра токсичність.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 2(143). С. 134-143

Розроблення складу безпечного оромукозного гелю з антагоністом IL-1 β для лікування запальних захворювань пародонта

О. О. Дмитрієва, І. Ф. Беленічев, Б. С. Бурлака

Мета роботи – розроблення складу оромукозного гелю з антагоністом інтерлейкіну IL-1 β для комплексного лікування запальних захворювань пародонта.

Матеріали і методи. Експериментальні дослідження здійснили на базі кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

Як компонент з активною дією в рецептурі оромукозного гелю використали антагоніст інтерлейкіну IL-1 β . Допоміжні речовини: D-пантенол (пластифікатор), карбоксиметилцелюлози натрієва сіль (модифікатор в'язкості, мукоадгезивний компонент), твін-80 (енхасер адсорбції), бензалконію хлорид (консервант), динатрію гідрофосфат + кислота лимонна (фосфатний буферний розчин), вода очищена. В експериментах використані активні й допоміжні інгредієнти фармацевтичної чистоти, які отримано від ТОВ НВФ «СІНБІАС», ТОВ «Исток-Плюс», ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ». Для дизайну експерименту використано методологію поверхні відповіді (Box-Behnken Design) з трьома рівнями факторів (Na CMC, Tween-80, D-panthenol) та чотирма відповідями (pH, тест в'язкості (Viscosity), тип системи (Type system), мукоадгезивні властивості (Mucoadhesive)).

Методи дослідження: реологічні дослідження (тест в'язкості досліджених гелів, амплітудний, частотний, мукоадгезивний тести, тест тиксотропії) виконано в осциляційному режимі на модульному компактному реометрі Anton Paar MCR 302 (CP50-1 SN71317), що порівняно з циліндричними пристроями потребує значно меншої кількості зразка гелю, а також дає змогу в осциляційному режимі проводити заплановані тести. Температуру в досліді забезпечували вбудованим термостатом (Peltier temperature control for concentric cylinder systems, C-PTD 200). Фармако-токсикологічні дослідження здійснили на 46 білих безпородних щурах обох статей із масою тіла 160–180 г, що одержані з віварію Інституту фармакології та токсикології. Дослідження виконали на достатній кількості тварин, всі маніпуляції здійснили відповідно до Положення про використання тварин у біомедичних дослідіах. Результати дослідження опрацювали, використавши стандартний статистичний пакет ліцензійної програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J), а також SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003.

Результати. Відповідно до дизайну експерименту, встановлено, що компоненти системи не змінюють значення рН дослідних оромукозних гелів ($6,5500 \pm 0,0334$). Результати статистичного аналізу (ANOVA for Quadratic model) показали достовірний вплив факторів Na CMC, Tween-80 на в'язкісні характеристики виготовлених зразків оромукозних гелів (F -value $>$ p -value). Мукоадгезивні характеристики досліджених зразків оромукозних гелів порівняли, виконавши динамічний механічний аналіз. У результаті статистичного аналізу з використанням ANOVA for Quadratic model встановили вірогідний вплив факторів Na CMC, D-panthenol, Tween-80 на мукоадгезивні характеристики (F -value $>$ p -value). Дані тесту тиксотропії оптимізованого оромукозного гелю свідчать, що його структура відновлюється після прикладеного зусилля. Так, відновлення структури через 10 секунд відбувається на 69,5 %, через 30 с – на 76,1 %, через 180 с – на 85,4 %. Це дає підстави прогнозувати стабільність лікарської форми після виготовлення та застосування.

Висновки. Розробили склад оромукозного гелю протизапальної дії з антагоністом інтерлейкіну IL-1 β для профілактики та комплексного лікування запальних захворювань пародонта. Цей склад оромукозного гелю забезпечує задовільні показники кінетичної стійкості та тиксотропні властивості. Розроблений оромукозний гель відповідає всім вимогам щодо нешкідливості та безпечності, що ставлять до лікарських форм цієї групи (мають низьку токсичність, не чинять місцевоподрознювальної та алергізуючої дії).

Inflammatory periodontal diseases exhibit extensive distribution, progressive nature, and chronic course of the ailment, thereby acquiring a prominent position in the spectrum of oral cavity diseases. Moreover, chronic inflammatory processes, diminished resistance to microorganisms, and premature tooth loss can lead to an uptick in atypical periodontitis among younger individuals. WHO experts have noted that periodontal disease affects approximately 80 % of school-aged children across various nations, with prevalence reaching 100 % among adults [1,2].

The causes of such pathological processes are exogenous and endogenous factors: accumulation of tartar due to irregular brushing of teeth or metabolic disorders; bacterial infections that lead to inflammation of the gums or deeper tissues, which leads to serious forms of periodontitis, periodontal disease, gingivitis; genetic predisposition to the occurrence of diseases of the oral cavity – susceptibility to bacterial infections, increased sensitivity of the gums; the presence of bad habits, such as tobacco smoking, which leads to poor blood circulation to the gums or a violation of the diet, which contributes to the deterioration of the supply of nutrients and vitamins; hormonal state of the body – hormonal changes such as pregnancy, menstruation, menopause, and others can also contribute to inflammation; the presence of chronic diseases of the body – diabetes, immunodeficiency states, chronic inflammatory processes also affect the occurrence of periodontal inflammation [3,4,5].

Currently, there is a considerable arsenal of pharmaceutical-therapeutic agents that are used for the prevention and treatment of inflammatory processes in periodontal tissues, the use of which is based on influencing the link of the relevant pathological process: antiseptics, antibacterial drugs, anti-inflammatory drugs, enzyme preparations, desensitizers, immunomodulators, sorbents, antioxidants and their various combinations to increase therapeutic effectiveness [6,7].

Given the complex nature of the disease, its chronic progression, the emergence of antibiotic-resistant microor-

ganisms, and the potential for further complications, there is a clear need for a new oromucosal treatment that can deliver active pharmaceutical ingredients (APIs) directly to the affected area without significant systemic absorption. To achieve this, a local treatment with polymeric gelling agents and mucoadhesive properties is proposed, which will help to prolong the concentration of APIs and enhance their efficacy.

Modern views on the pathogenesis of inflammatory diseases of the oral cavity characterize the prospects for the use of metabolic, endothelial, antioxidative and anti-inflammatory agents. Thus, an important link in the pathogenesis of inflammatory processes in the oral mucosa is the expression of pro-inflammatory cytokines – IL-1b, TNF-a, an increase in the activity of iNOS and the activation of nitrosating stress, accompanied by an increase in cytotoxic forms of NO.

There is a selective IL-1b antagonist, the substance of which is obtained biotechnologically from *E.coli* TG1 (pTAC-hIL-1ra), in its structure containing 153 amino acid fragments. This agent interrupts IL-b, the dependent cascade mechanisms of ischemic neurodestruction. This antagonist normalizes glutathione (GSH)-dependent mechanisms of HSP70 expression in mitochondria and brain cytosol in acute ischemia. High neuroprotective, anti-ischemic, antioxidative, anti-apoptotic activity and harmlessness of this agent have been shown. The interleukin antagonist has been successfully used for the treatment of rheumatoid arthritis, cerebrovascular disease, and pericarditis [8,9].

All of the above determines the relevance and prospects of creating a dosage form (oromucous gel) based on it for the treatment of chronic generalized periodontitis.

The selection of excipients in pharmaceutical development requires careful consideration and experimentation to create a stable dosage form with high therapeutic efficacy throughout its shelf life. To streamline this process and ensure quality control, researchers can employ mathematical and *in silico* methods to predict outcomes and conserve resources.

Aim

This research aims to enhance the structure of oromucosal gel containing interleukin antagonist IL-1β to effectively prevent and treat complex inflammatory periodontal diseases.

Materials and methods

Experimental studies were conducted based on the Department of Medicines Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine.

As an active component, in the recipe of oromucosal gel, used antagonist of the interleukin IL-1B. Excipients: D-panthenol (the plasticizer), carboxymethylcellulose sodium salt (the viscosity modifier and mucoadhesive component), Tween-80 (the enhancer absorption), benzalkonium chloride (the preservative), sodium hydrophosphate + citric acid (the phosphate buffer solution), purified water. For the experiments, only pharmaceutical-grade active and auxiliary ingredients were utilized, which were sourced from Ukraine suppliers such as SINBIAS LLC, Istok-Plus LLC, and MOBIL MEDICAL LLC.

Design of experiments. To develop a robust experiment design, we utilized the response surface methodology, specifically the Box-Behnken Design. These statistical techniques are commonly employed to create a model and analyze responses that are influenced by optimization factors [10,11]. The development optimization process was conducted based on three factors (x), each at three levels (low, medium, high), and four distinct answers (y), as detailed in Table 1.

The laboratory technology for producing prototypes of oromucosal gels involves several steps. Firstly, half the amount of prescribed water is measured and purified. Disodium hydrogen phosphate and citric acid are then added to this water, and the resulting mixture is heated to 80 °C while being constantly stirred with a magnetic stirrer. Na CMC is added, and the polymer is left to swell without heating. This mixture is called mixture A. Secondly, the other half of the prescribed water is measured and purified, and it is mixed with benzalkonium chloride, Tween-80, D-panthenol, and IL-1β at a temperature of 25 °C while being constantly stirred with a magnetic stirrer. This mixture is called mixture B. Once mixture A has cooled down to 25 °C, mixture B is added to it and mixed without heating. The resulting gel is then left in a cool place (5 °C) for one day.

Characteristics of the obtained samples of oromucosal gels

pH test. A pH test was conducted by weighing 10.0 g of gel and placing it in a measuring cylinder. This was then mixed with 100 ml of purified water using a magnetic stirrer. Finally, the pH was measured with a 15 OM pH meter device equipped with a glass electrode.

Kinetic stability of oromucosal gel. The gel sample was centrifuged in a centrifuge at 6000 rpm for a duration of 15 minutes. The coefficient of kinetic stability was calculated using the formula:

$$H_k = H_1 / H_{all}$$

where H_1 – the height of the layer of fluid that can be released from the oromucosal gel;

H_{all} – the total height of the gel;

A system is considered kinetically stable if $H_k = 0$.

Rheological studies. The experimental gels underwent rheological studies using the oscillation mode of the Anton Paar modular compact rheometer MCR 302. Measuring devices employed in the study included the CP50-1 cone-plate system with a 50 mm diameter and 1-degree cone angle SN71317. Temperature control was achieved through a built-in thermostat, specifically the Peltier temperature control for concentric cylinder systems (C-PTD 200).

Viscosity test of test gels. A quantity of 5 g of gel was precisely weighed and delicately placed onto the plate. The RheoCompass software was utilized to position the cone a mere 0.1 mm away from the plate, enabling accurate measurements. At a shear rate ($\dot{\gamma}$) of 50 1/s, viscosity values (measured in mPa × s) were recorded. The temperature during the experiment was strictly maintained at 25 °C.

Amplitude test. Weighing 5 g of gel, it was placed on a plate and the cone was positioned 0.1 mm away using the RheoCompass software. An amplitude test was performed with the following parameters: angular frequency of oscillations (ω) – 10 [Rad/s], deformation (%) – logarithm 0.01 – 100, measurement point time (s) – automatically. Throughout the experiment, the RheoCompass software tracked the accumulation module G' and the loss module G'' from deformation ($\dot{\gamma}$), allowing for the determination of the structural transition (yield strength of the sample (τ_0)) at the point of transition to the graph curves G' and G'' . Additionally, the software established the boundary of the linear viscoelastic region (LVER) where the gel sample retained its structure. The amplitude test was carried out under a temperature of 25 °C.

Frequency test. A quantity of 5 g of gel was precisely weighed and delicately placed onto the plate. Using the advanced RheoCompass software, we placed a cone 0.1 mm away from the plate and conducted a frequency test ranging from 100 to 0.1 rad/s, with a strain amplitude of 0.5 % and at a temperature of 25 °C. Throughout the experiment, the software accurately calculated the accumulation modulus G' , loss modulus G'' , and loss factor $\tan \delta$ (also known as the “loss factor”) by dividing G'' by G' .

Mucoadhesive test. The experiment was conducted using a Tack test, which involved the Anton Paar Model MCR 302 device. A solution of 2 % pig’s stomach mucin (M2378, Sigma Aldrich) was prepared in water and used to coat the cone and platinum working surface. The surface was then incubated at 37 °C for 10 minutes and dried until a film was formed [12]. Next, 0.1 g of gel was weighed onto the mucin-coated plate. Using the RheoCompass firmware, the cone was placed 0.1 mm away from the hob and the normal force (N) required to detach the cone from the plate at 25 °C was measured.

Thixotropy test. We weighed 0.5 g of gel and placed it onto a plate. Using the RheoCompass software, we positioned the cone 0.1 mm away from the plate and

Table 1. Factors and their levels used in the design of the oromucosal gel experiment with IL-1β

Factor	Parameter	Levels		
		Low (-)	Medium (0)	High (+)
x1	Na CMC, %	1	1.5	3
x2	D-panthenol, %	1	3	5
x3	Tween-80, %	0.5	0.75	1.5

Table 2. Received the formulation design, along with the factors and responses

Run	Factor 1 A: CMC, %	Factor 2 B: D-panthenol, %	Factor 3 C: Tween-80, %	Response 1 pH	Response 2 Viscosity, mPa × s	Response 3 Type system, 1/0	Response 4 Mucoadhesive, N
1	2	5	0.5	6.5	1429.4	0	6.9
2	2	1	1.5	6.5	1184.5	0	6.6
3	3	5	1.0	6.5	5242.9	1	10.4
4	1	3	1.5	6.5	362.12	0	5.8
5	3	3	0.5	6.5	3864.3	1	9.0
6	2	3	1.0	6.4	1163.7	0	6.8
7	1	1	1.0	6.5	338.71	0	5.4
8	3	1	1.0	6.5	4591	1	9.5
9	3	3	1.5	6.6	8475.1	1	11.5
10	2	3	1.0	6.5	1214.9	0	6.4
11	1	5	1.0	6.5	390.17	0	5.9
12	2	5	1.5	6.6	1005.8	0	6.9
13	2	3	1.0	6.6	1533.3	0	7.2
14	2	1	0.5	6.5	1139.1	0	6.7
15	1	3	0.5	6.6	323.32	0	5.5

studied the restoration rate of a oromucosal gel prototype with three intervals (3ITT) through direct examination. The experiment was conducted in three stages. First, we measured at a low shear rate (0.1 s⁻¹) to observe the sample's behavior at rest. Next, we measured at a shear velocity of 100 s⁻¹, which characterizes the behavior of the sample during application. Finally, we measured at a low shear rate of 0.1 s⁻¹ to determine how quickly the sample regained its structure.

Pharmaco-toxicological research methods. The experiment involved 46 outbred white rats of both sexes, weighing between 160 and 180 grams, sourced from the Institute of Pharmacology and Toxicology's vivarium. All procedures were carried out in compliance with the biomedical experiment animal usage regulations (Strasbourg, 1986, amended in 1998), as well as the "General Ethical Principles of Animal Experiments" [13,14,15]. The acute toxicity studies followed the recommendations of the SFC of the Ministry of Health of Ukraine and other guidelines. Each group had 6 animals, and an oral dose of the test gel was administered using a dosing syringe in an optimal volume of 1.0 ml/100 g of body weight [16]. Over 14 days, changes in the cardiovascular system, respiratory system, central nervous system, and motor activity were monitored, along with the mortality rate of the animals.

The gel's local irritating effect was studied following the recommendations of the SFC of the Ministry of Health of Ukraine. A dispenser was used to apply 0.01 ml of gel to the conjunctiva of both eyes of the animals in the experimental group, while the control group was given purified water. The animals were observed for three days.

To study the gel's active cutaneous anaphylaxis, hair was removed from a 4 × 4 cm area on the lateral surface of the animals' bodies. Then, 0.5 g of gel was applied to the area, and the animals were placed in separate cages for four hours. Sensitization was detected five days after the last application of the drug by applying 0.3 g of gel to the skin of the ear. The intensity of anaphylactic shock was evaluated at 6, 12, and 24 hours, according to the Weigle index. These tests were also conducted following the SFC.

Statistical research methods. The results of the study were calculated using the standard statistical package of the Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc.,

No. JPZ804I382130ARCN10-J), as well as SPSS 16.0, Design Expert, Microsoft Office Excel 2003.

Results

Planning of the optimal composition of the oromucosal gel with IL-1β was carried out using Box-Behnken Design, with three levels of factors: Na CMC, Tween-80, D-panthenol; and four responses: pH, viscosity test, Type system, Mucoadhesive (Table 2).

Organoleptic characteristics. As per the experimental design, oromucosal gel samples were collected, which varied in color from transparent to faint white-yellow, and had different densities, consistency, and no discernible odor. The intensity of coloration was dependent on the amount of tween-80 used in the formulation.

Hydrogen index (pH). The pH index is critical in maintaining the chemical stability of a formulation. It is influenced by several factors and can impact the mucous membranes in the oral cavity, leading to potential health issues. To ensure consistency in pH levels, disodium hydrogen phosphate and citric acid are added to the formulation as phosphate buffer components.

Statistical analysis of the obtained results of the effect of variable factors on the pH of the obtained oromucosal gels is given in Table 3.

As expected, the results obtained for determining the pH of oromucosal gel samples do not change in oromucosal gel formulations, due to the presence of a phosphate buffer solution in the prescription composition.

Rheological characteristics. Viscosity at a given shear stress is one of the rheological characteristics that allows you to compare the consistency properties of experimental gels and identify the possible effect of excipients of the formulation on it. The results of determining the consistency characteristics of oromucosal gels are given in Table 4.

The obtained data of the statistical analysis of the ANOVA for Quadratic model indicate the significant influence of factors A – Na CMC, C – Tween-80 on the viscosity characteristics of the manufactured samples of oromucosal gels (F-value > p-value). The relationship between the viscosity value of the gel preparation and the factors is shown in Fig. 1–3 and is highlighted in the equation:

Table 3. Influence of variable factors on the pH value of oromucosal gels

Source	Sequential p-value	Lack of Fit p-value	Adjusted RBI	Predicted RBI	–
Mean	<0.0001	–	–	–	Suggested
Linear	0.8799	0.9481	-0.2004	-0.5412	
2FI	0.3867	0.9701	-0.1534	-0.4972	
Quadratic	0.7094	0.9630	-0.4318	-0.9318	
Cubic	0.9630	–	-2.1818	–	Aliased

Table 4. Influence of variable factors on the value of viscosity characteristics of oromucosal gels

Source	Sum of squares	df	Mean square	F-value	p-value	
Model	7.330E+07	9	8.144E+06	9.94	0.0105	significant
A: CMC	5.387E+07	1	5.387E+07	65.76	0.0005	–
B: D-Panthenol	83019.98	1	83019.98	0.1013	0.7631	–
C: Tween-80	2.281E+06	1	2.281E+06	2.78	0.1561	–
AB	90132.05	1	90132.05	0.1100	0.7536	–
AC	5.226E+06	1	5.226E+06	6.38	0.0528	–
BC	54990.25	1	54990.25	0.0671	0.8059	–
A ²	1.069E+07	1	1.069E+07	13.05	0.0153	–
B ²	4.916E+05	1	4.916E+05	0.6001	0.4736	–
C ²	2.319E+05	1	2.319E+05	0.2831	0.6175	–
Residual	4.096E+06	5	8.192E+05	–	–	–
Lack of Fit	4.016E+06	3	1.339E+06	33.38	0.0292	significant
Pure Error	80201.39	2	40100.69	–	–	–
Cor Total	7.739E+07	14	–	–	–	–

$$y = 1303.97 + 2594.87 \times A + 101.87 \times B + 533.93 \times C + 150.11 \times AB + 1143.00 \times AC - 117.25 \times BC + 1701.62 \times A^2 - 364.89 \times B^2 + 250.62 \times C^2.$$

The oscillation mode offers distinct benefits over the rotational mode in rheological studies, as it avoids any additional mechanical damage to test samples and ensures measurements consider the initial state of the sample [17,18]. Utilizing the oscillation mode, we conducted rheological studies on experimental samples of anti-inflammatory oromucosal gel (st1-st15), enabling us to accurately determine key indicators such as linear viscoelastic range and loss coefficient (Fig. 4–9).

The sample's behavior can be divided into two parts: the elastic (solid) part characterized by the modulus of elasticity G' and the viscous (liquid) part characterized by the modulus of viscosity G". When the curve for G' goes above the curve for G", it is assumed that the sample has viscoelastic properties within the linear viscoelastic range. The viscous behavior arises from internal friction between the components of the system, which converts the energy obtained from deformation into heat energy. This energy is gradually consumed and cannot be used by the sample. In contrast, the elastic part of the energy characterized by the modulus G' is stored in the deformed material, while the structure of bonds in the system remains intact. As a result, the material returns to its original shape when at rest [19,20,21].

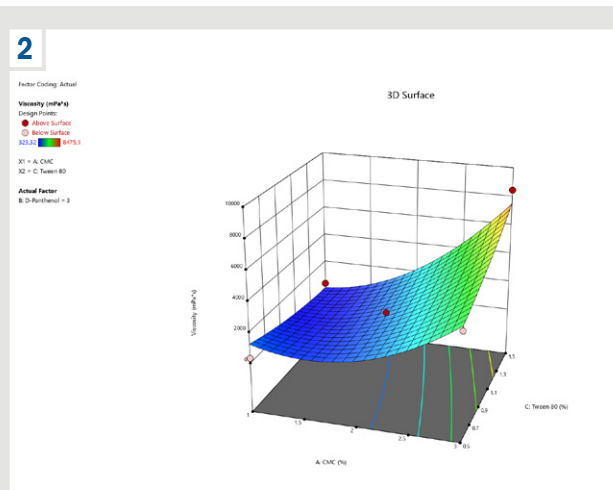
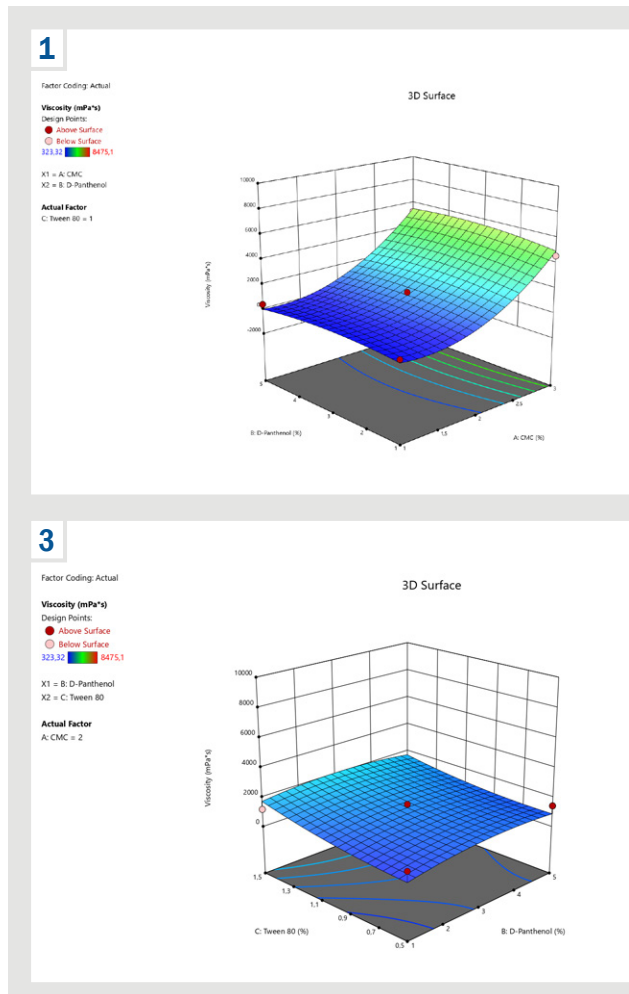


Fig. 1. 3D image of the relationship between variable factors (Na CMC, D-panthenol) and viscosity characteristics of oromucosal gels.

Fig. 2. 3D image of the relationship between variable factors (Na CMC, Tween-80) and viscosity characteristics of oromucosal gels.

Fig. 3. 3D depiction of the relationship between variable factors (D-panthenol, Tween-80) and viscosity characteristics of oromucosal gels.

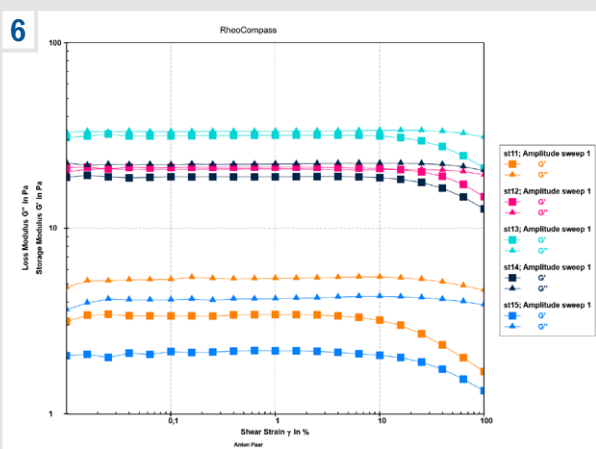
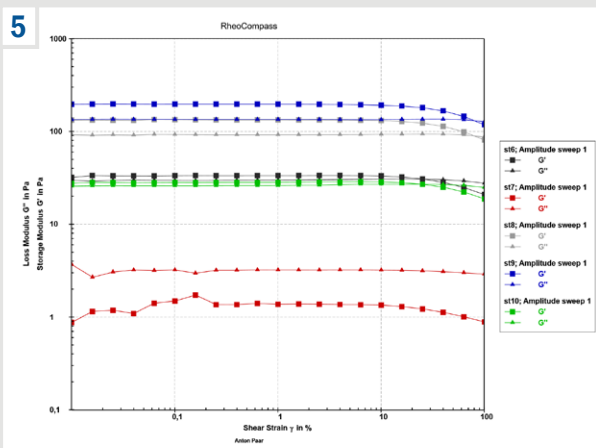
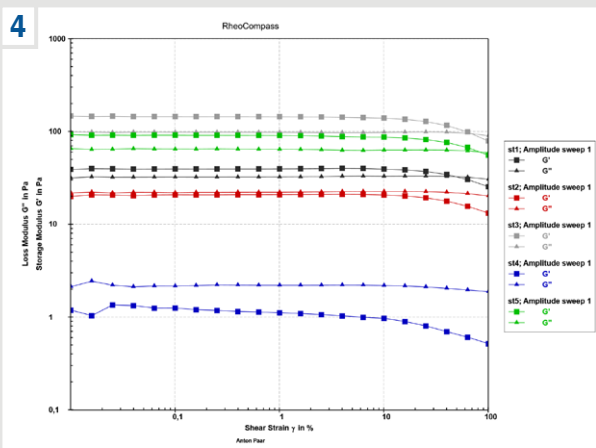


Fig. 4. Linear viscoelastic range (LVER) of oromucosal gels st1-st5.
 Fig. 5. Linear viscoelastic range (LVER) of oromucosal gels st6-st10.
 Fig. 6. Linear viscoelastic range (LVER) of oromucosal gels st11-st15.

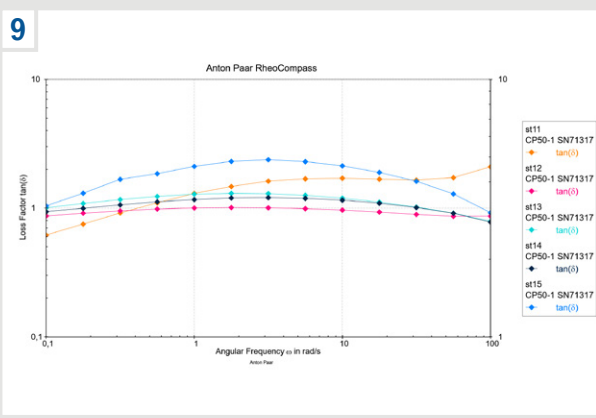
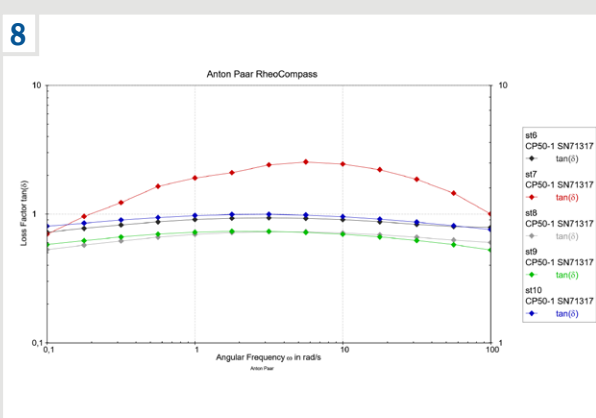
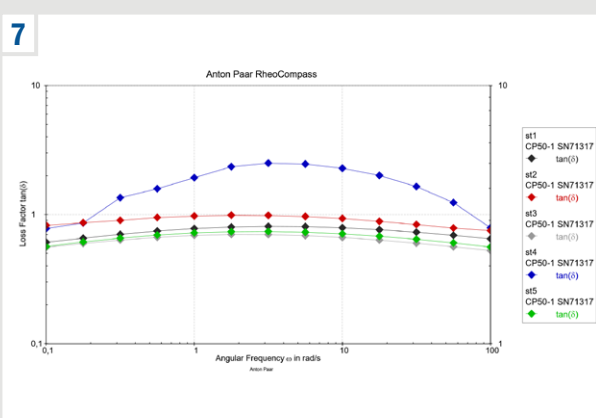
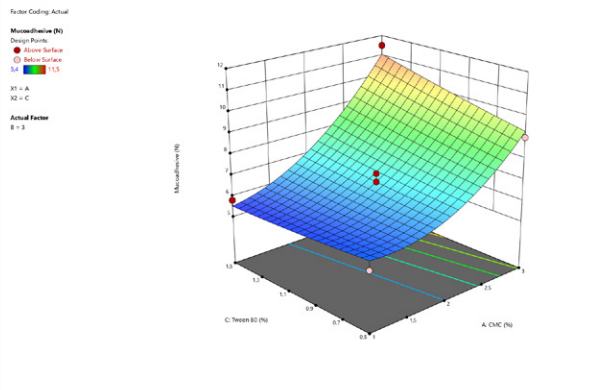
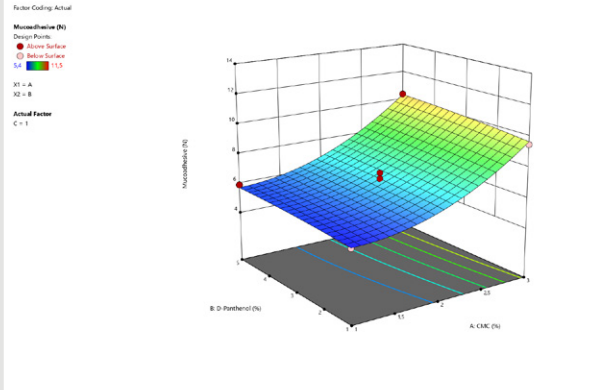


Fig. 7. Mechanical spectrum of dependence of loss coefficient ($\tan\delta$) on frequency (ω), at amplitude constant $\gamma = 0.5\%$ in samples of oromucosal gels st1-st5.
 Fig. 8. Mechanical spectrum of dependence of loss coefficient ($\tan\delta$) on frequency (ω), at amplitude constant $\gamma = 0.5\%$ in samples of oromucosal gels st6-st10.
 Fig. 9. Mechanical spectrum of dependence of loss coefficient ($\tan\delta$) on frequency (ω), at amplitude constant $\gamma = 0.5\%$ in samples of oromucosal gels st11-st15.

10



11



12

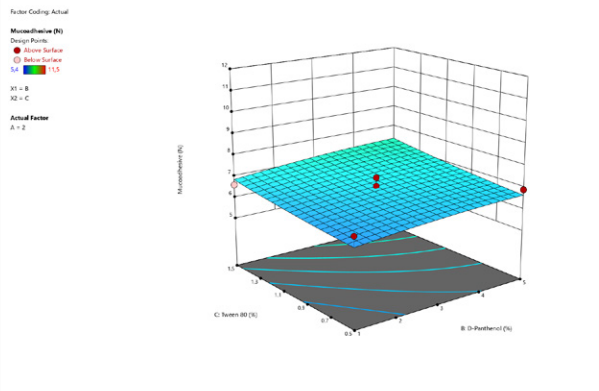


Fig. 10. 3D image of the relationship between variable factors (Na CMC, Tween-80) and mucoadhesive characteristics of oromucosal gels.

Fig. 11. 3D image of the relationship between variable factors (Na CMC, D-panthenol) and mucoadhesive characteristics of oromucosal gels.

Fig. 12. 3D image of the relationship between variable factors (Tween-80, D-panthenol) and mucoadhesive characteristics of oromucosal gels.

Table 5. Influence of variable factors on the value of mucoadhesive characteristics of oromucosal gels

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	46.70	9	5.19	17.10	0.0030	significant
A: CMC	39.60	1	39.60	130.49	< 0.0001	–
B: D-panthenol	0.4513	1	0.4513	1.49	0.2771	–
C: Tween-80	0.9113	1	0.9113	3.00	0.1437	–
AB	0.0400	1	0.0400	0.1318	0.7314	–
AC	1.21	1	1.21	3.99	0.1024	–
BC	0.0025	1	0.0025	0.0082	0.9312	–
A ²	4.37	1	4.37	14.39	0.0127	–
B ²	0.0283	1	0.0283	0.0931	0.7725	–
C ²	0.0144	1	0.0144	0.0475	0.8360	–
Residual	1.52	5	0.3035	–	–	–
Lack of Fit	1.20	3	0.3992	2.49	0.2990	not significant
Pure Error	0.3200	2	0.1600	–	–	–
Cor Total	48.21	14	–	–	–	–

Through rheological studies of oromucosal gels st1-st15 (as shown in Fig. 4–6), the limits of the linear viscoelastic range in the test gels were determined. Additionally, the type of systems present were characterized: those with pseudoplastic flow ($G' > G''$), which regain their structure after force application, and viscoelastic fluids ($G'' > G'$), with greater loss modulus values than elasticity modulus values.

In scientific literature, a useful indicator is employed – the loss factor, or $Tg \delta = G'' / G'$. This tool provides an additional way to evaluate the behavior of a sample. If

$Tg \delta$ is less than 1, the sample is considered viscoelastic; if $Tg \delta$ equals 1, the sample is in a state of gelation; and if $Tg \delta$ is greater than 1, the sample is a viscoelastic liquid [22,23]. For experimental oromucosal gel samples, the mechanical spectra of the loss coefficient ($\tan \delta$) dependence on frequency (ω) (Fig. 7–9) are provided at a constant amplitude.

Analysis of the characteristics of experimental oromucosal samples of st1-st15 gels according to the indicators of amplitude and frequency tests made it possible to classify systems with pseudoplastic and other types of flow, these results are included in Table 2, in the response column (type) marked 1 – a pseudoplastic type of flow, in which G' at rest (frequency $\omega = 0.1 \text{ rad/s}$) $> G''$, 0 – another type.

The effectiveness of a topical oromucosal medication depends on the active ingredients in the dosage and how long they stay in the mouth. This can be challenging due to the constant production of saliva and mechanical actions. Mucoadhesion, or the adhesion of the medication to the oral mucosa, can increase the retention of the active substance and improve its effectiveness [24,25,26]. To compare the mucoadhesive properties of oromucosal gels st1-st15, we used dynamic mechanical analysis.

The results of statistical analysis (Table 5) of the ANOVA for Quadratic model highlight the significant influence of factors A – Na CMC, B – D-panthenol, C – Tween-80 on the mucoadhesive characteristics of oromucosal gels

Table 6. Proposed formulations of prescription oromucosal gel with IL-1 β

Number	CMC, %	D-panthenol, %	Tween-80, %	pH	Viscosity, mPa \times s	Prob (Type system = 1)	Mucoadhesive, N	Desirability, unit
1	3.000	5.000	1.500	6.520	7297.503	1.000	11.337	0.987
2	3.000	4.971	1.500	6.520	7306.290	1.000	11.335	0.986
3	3.000	4.935	1.500	6.520	7316.729	1.000	11.331	0.986
4	3.000	4.914	1.500	6.520	7322.709	1.000	11.329	0.986
5	3.000	5.000	1.496	6.520	7281.275	1.000	11.329	0.986
6	3.000	4.860	1.500	6.520	7337.815	1.000	11.324	0.985
7	3.000	5.000	1.490	6.520	7256.215	1.000	11.316	0.985
8	3.000	4.767	1.500	6.520	7362.068	1.000	11.315	0.985
9	3.000	4.737	1.500	6.520	7369.806	1.000	11.311	0.984
10	3.000	4.699	1.500	6.520	7379.011	1.000	11.307	0.984
11	3.000	5.000	1.485	6.520	7234.593	1.000	11.306	0.984
12	3.000	4.628	1.500	6.520	7395.784	1.000	11.300	0.983
13	3.000	4.573	1.500	6.520	7408.204	1.000	11.293	0.983
14	3.000	4.541	1.500	6.520	7415.132	1.000	11.290	0.983
15	2.993	4.861	1.500	6.520	7284.789	1.000	11.288	0.982
16	3.000	4.392	1.499	6.520	7440.515	1.000	11.270	0.981
17	2.984	5.000	1.500	6.520	7183.620	1.000	11.258	0.980
18	3.000	5.000	1.457	6.520	7123.544	1.000	11.249	0.979
19	3.000	5.000	1.452	6.520	7100.375	1.000	11.237	0.978
20	3.000	4.209	1.481	6.520	7398.133	1.000	11.212	0.976
21	3.000	3.925	1.500	6.520	7512.255	1.000	11.211	0.976
22	3.000	5.000	1.437	6.520	7042.262	1.000	11.208	0.976
23	3.000	3.892	1.500	6.520	7515.527	1.000	11.207	0.976
24	3.000	3.859	1.500	6.520	7518.268	1.000	11.202	0.975
25	3.000	3.718	1.500	6.520	7529.306	1.000	11.181	0.974
26	3.000	3.639	1.500	6.520	7533.754	1.000	11.169	0.973
27	3.000	3.531	1.500	6.520	7538.011	1.000	11.153	0.971
28	3.000	3.509	1.500	6.520	7538.628	1.000	11.149	0.971
29	3.000	3.398	1.500	6.520	7540.321	1.000	11.131	0.969
30	2.984	5.000	1.439	6.520	6933.969	1.000	11.131	0.969
31	3.000	3.177	1.500	6.520	7537.051	1.000	11.094	0.966
32	3.000	5.000	1.367	6.520	6768.538	1.000	11.066	0.964
33	3.000	2.969	1.500	6.520	7525.794	1.000	11.057	0.963
34	3.000	5.000	1.357	6.520	6729.925	1.000	11.046	0.962
35	3.000	5.000	1.347	6.520	6691.711	1.000	11.026	0.960
36	3.000	5.000	1.334	6.520	6641.243	1.000	11.000	0.958
37	3.000	2.622	1.500	6.520	7489.483	1.000	10.991	0.957
38	3.000	5.000	1.315	6.520	6569.181	1.000	10.962	0.955
39	3.000	5.000	1.294	6.520	6491.687	1.000	10.921	0.951
40	3.000	2.111	1.500	6.520	7396.071	1.000	10.884	0.948
41	3.000	2.044	1.500	6.520	7380.188	1.000	10.869	0.947
42	3.000	1.956	1.500	6.520	7358.189	1.000	10.849	0.945
43	3.000	1.720	1.500	6.520	7292.266	1.000	10.795	0.940
44	3.000	1.617	1.500	6.520	7260.403	1.000	10.770	0.938
45	3.000	5.000	1.194	6.520	6128.935	1.000	10.725	0.934
46	3.000	5.000	1.188	6.520	6110.762	1.000	10.715	0.933
47	3.000	1.389	1.500	6.520	7182.837	1.000	10.714	0.933
48	3.000	5.000	1.167	6.520	6034.996	1.000	10.673	0.930
49	3.000	1.065	1.500	6.520	7055.968	1.000	10.630	0.926
50	3.000	2.878	1.284	6.520	6619.360	1.000	10.614	0.925
51	3.000	4.997	1.130	6.520	5911.950	1.000	10.604	0.924
52	3.000	5.000	1.079	6.520	5740.745	1.000	10.509	0.915
53	3.000	1.073	1.403	6.520	6625.196	1.000	10.443	0.909
54	3.000	5.000	0.972	6.520	5399.737	1.000	10.311	0.897
55	3.000	5.000	0.861	6.520	5073.974	1.000	10.114	0.879
56	3.000	5.000	0.847	6.520	5034.596	1.000	10.090	0.877
57	3.000	1.000	1.194	6.520	5718.391	1.000	10.032	0.871
58	3.000	5.000	0.747	6.520	4762.298	1.000	9.917	0.860
59	3.000	5.000	0.741	6.520	4746.112	1.000	9.906	0.859
60	3.000	5.000	0.690	6.520	4617.738	1.000	9.821	0.851
61	3.000	2.593	0.869	6.520	5106.140	1.000	9.814	0.851
62	3.000	5.000	0.635	6.520	4483.658	1.000	9.730	0.843
63	3.000	5.000	0.560	6.520	4308.558	1.000	9.607	0.831
64	3.000	1.320	0.777	6.520	4388.400	1.000	9.393	0.809
65	3.000	1.000	0.634	6.520	3804.097	1.000	9.089	0.778

Table 7. Pharmaceutical characteristics of optimized anti-inflammatory oromucosal gel formulation

Metric type	Characteristics
Appearance	Gel with a thick consistency of yellowish-white color and odorless
pH	6.5500 ± 0.0334
Kinetic stability, H _k	0
Yield strength, Pa	353.4000 ± 4.2107
Restoration of structure (thixotropic properties), %	After 180 seconds after application, not less than 85 %

Table 8. Study of acute toxicity of il-1β blocker oromucosal gel in rats with oral administration

Volume, ml/100 g	Dose, mg/kg	Number of rats			Lethality, %
		total	dead	surviving animals	
1.0	1	6	0	6	0

(F-value > p-value). The relationship between the value of mucoadhesive characteristics and factors is shown in Fig. 10–12 and covered in the equation:

$$y = 6.8 + 2,225 \times A + 0.2375 \times B + 0.3375 \times C + 0.1 \times AB + 0.5 \times AC + 0.025 \times BC + 1.0875 \times A^2 - 0.0875 \times B^2 + 0.0625 \times C^2.$$

Subsequently, the composition of the oromucosal gel formulation was optimized using Box–Behnken Design according to numerical characteristics to predict the optimal characteristics of the oromucosal gel formulation with IL-1β. The optimization procedure was configured in the Design expert software for the following purposes: type system – goal maximize, mucoadhesive – goal maximize, the results of forecast options are shown in Table 6.

To conduct additional research, we opted for Formulation Composition No. 1 (Table 6), as it demonstrated the highest levels of desirability (0.987), mucoadhesive characteristics (11.337), and type system (type system = 1).

Following the production of the anticipated composition for the oromucosal gel formulation, which included IL-1β (1%), Na CMC (3%), D-panthenol (5%), Tween-80 (1.5%), benzalkonium chloride (0.02%), and phosphate buffer (up to 100%), we analyzed its technological attributes.

Based on the results of the thixotropy test, it has been determined that the experimental oromucosal gel possesses thixotropic properties. This means that its structure is able to recover after an applied force. Specifically, the restoration of structure was observed at 69.5% after 10 seconds, 76.1% after 30 seconds, and 85.4% after 180 seconds. These findings provide insight into the stability of the dosage form, both pre and post-application (Table 7).

After conducting pharmacotoxicological studies, it was discovered that administering the oromucosal gel in the appropriate volume did not lead to any animal fatalities during the observation period. Additionally, there were no noted changes in the behavior or appearance of the animals (Table 8).

Based on the results, the experimental oromucosal gel appears to fall into the VI toxicity class. The study of its localized irritant effect revealed that only 1 out of 10 animals exhibited slight redness of the conjunctiva within 2 hours of application, with no further adverse reactions detected in

subsequent observation periods. These findings suggest that the experimental oromucosal gel does not have an irritant effect.

Additionally, the study of its allergizing effect demonstrated that rats did not experience anaphylactic shock after 5 days of application on a sheared skin area. Therefore, it can be concluded that the oromucosal gel with IL-1β does not cause an allergizing effect.

Discussion

In the contemporary understanding of how inflammatory diseases develop in the oral cavity, a hopeful approach involves using medication that has metabolic, endothelial, antioxidative and anti-inflammatory effects. Studies have revealed that a crucial factor in the pathogenesis of inflammation in the oral mucosa is the expression of pro-inflammatory cytokines such as IL-1β and TNF-α, increased activity of iNOS, and the activation of nitrosating stress, resulting in the proliferation of cytotoxic forms of NO [27].

Clinicians and pharmacologists are highly interested in the use of an IL-1β receptor or antibody antagonist. However, medicinal products within this category have a short half-life of only 4–6 hours when administered parenterally. To maintain proper concentration, daily subcutaneous injections are required. Fortunately, our team has developed a gel specifically for dentistry that improves its pharmaco-technological characteristics. The development of new dosage forms for oromucosal medicine involves the use of software and mathematical technologies within pharmaceutical development. These advancements not only reduce the time and resources required by researchers but also allow for the creation of oromucosal medicines with controlled pharmaco-technological properties [28].

Our results are consistent with our previous studies on the development of formulations with the IL-1β antagonist. Thus, the developed 0.5% gel with IL-1β, for intranasal use, highlights the long-term neuroprotective and nootropic effect and has a good safety profile [29,30].

Conclusions

1. The composition of the anti-inflammatory oromucosal gel with the interleukin antagonist IL-1β for the complex treatment of inflammatory periodontal diseases is developed.
2. It has been established that the consistency and mucoadhesive properties of the oromucosal gel are significantly influenced by the components of Na CMC, Tween-80 present in the formulation.
3. The developed composition of the resulting oromucosal gel has satisfactory indicators of kinetic stability and thixotropic properties.
4. The developed gel for dentistry meets all the requirements for harmlessness and safety of dosage forms of this group – low toxicity, absence of locally irritating and allergizing effects.

Prospects for further research. Prospective further research of the new oromucosal gel to study its specific activity.

Funding

The study was carried out in accordance with the research work of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on the topic “The role of the thiol-disulfide system in the implementation of neurodestruction/neuroprotection mechanisms and the development of pharmacological modulation pathways after prenatal hypoxia”, state registration No. 0123U101110 (2023–2025).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 29.11.2023
Після доопрацювання / Revised: 20.12.2023
Схвалено до друку / Accepted: 26.12.2023

Information about authors:

Dmytriieva O. O., PhD student of the Department of Surgical and Propedeutical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0003-5259-2212

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Burlaka B. S., PhD, of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-4539-7331

Відомості про авторів:

Дмитрієва О. О., аспірант 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.

Бурлака Б. С., д-р фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- Ziuzin V, Chernov V, Chernov S, Zyuzin DV, Muntian L. [The incidence of the population of Ukraine of inflammatory periodontal diseases, prediction and prevention of pathology in modern conditions]. *JMBS*. 2021;6(2):125-32. Ukrainian. doi: 10.26693/jmbs06.02.125
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38
- Beck JD, Papapanou PN, Phillips KH, Offenbacher S. Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *J Dent Res*. 2019 Sep;98(10):1053-62. doi: 10.1177/0022034519846113
- Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462-76. doi: 10.1111/idj.12630
- Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:766944. doi: 10.3389/fcimb.2021.766944
- Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol* 2000. 2017;75(1):152-188. doi: 10.1111/prd.12201
- Arias Z, Nizami MZI, Chen X, Chai X, Xu B, Kuang C, et al. Recent Advances in Apical Periodontitis Treatment: A Narrative Review. *Bioengineering*. 2023;1(4):488. doi: 10.3390/bioengineering10040488
- Kaiser C, Knight A, Nordström D, Pettersson T, Fransson J, Florin-Robertsson E, et al. Injection-site reactions upon Kineret (anakinra) administration: experiences and explanations. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):295-9. doi: 10.1007/s00296-011-2096-3
- Cheema AH, Chaludiya K, Khalid M, Nwosu M, Konka S, Agyeman WY, et al. Efficacy of Anakinra in Pericarditis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(10):e29862. doi: 10.7759/cureus.29862
- Tavares Luiz M, Santos Rosa Viegas J, Palma Abriata J, Viegas F, Testa Moura de Carvalho Vicentini F, Lopes Badra Bentley MV, et al. Design of experiments (DoE) to develop and to optimize nanoparticles as drug delivery systems. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;165:127-48. doi: 10.1016/j.ejpb.2021.05.011
- Karmoker JR, Hasan I, Ahmed N, Saifuddin M, Reza MS. Development and Optimization of Acyclovir Loaded Mucoadhesive Microspheres by Box – Behnken Design. *Dhaka Univ J Pharm Sci*. 2019;18(1):1-12. doi: 10.3329/dujps.v18i1.41421
- Lemdani K, Seguin J, Lesieur C, Al Sabbagh C, Doan BT, Richard C, et al. Mucoadhesive thermosensitive hydrogel for the intra-tumoral delivery of immunomodulatory agents, in vivo evidence of adhesion by means of non-invasive imaging techniques. *Int J Pharm*. 2019;567:118421. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.012
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the standard “Guidelines. Drugs. Preclinical studies of safety as a foundation for clinical trials involving humans and licensing of drugs”. Order dated 2014 Sep 19 No. 661] [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 21]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0661282-14#Text>
- European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*, L276/33, 2010.
- Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine. [On approval of the test and experimental procedure carrying out by scientific institutions on animals. Order dated 2012 Mar 1 No. 249] [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 21]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>
- Gad SC, Spainhour CB, Shoemaker C, Pallman DR, Stricker-Krongrad A, Downing PA, et al. Tolerable Levels of Nonclinical Vehicles and Formulations Used in Studies by Multiple Routes in Multiple Species With Notes on Methods to Improve Utility. *Int J Toxicol*. 2016 Mar-Apr;35(2):95-178. doi: 10.1177/1091581815622442
- Ramli H, Zainal N, Hess M, Chan C. Basic principle and good practices of rheology for polymers for teachers and beginners. *Chemistry Teacher International*. 2022;4(4): 307-26. doi: 10.1515/cti-2022-0010
- Mezger T. *The Rheology Handbook: For users of rotational and oscillatory rheometers*. Hannover, Germany: Vincentz Network; 2020. doi: 10.1515/9783748603702
- Kalouta K, Eleni P, Boukouvalas C, Vassilidou K, Krokida M. Dynamic mechanical analysis of novel cosmeceutical facial creams containing nano-encapsulated natural plant and fruit extracts. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(5):1146-54. doi: 10.1111/jocd.13133
- Popova T, Kukhtenko H, Bezn N, Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021;3(3):11-8. doi: 10.15587/2519-4852.2021.234250
- Alghooneh A, Razavi SMA, Kasapis S. Classification of hydrocolloids based on small amplitude oscillatory shear, large amplitude oscillatory shear, and textural properties. *J Texture Stud*. 2019;50(6):520-38. doi: 10.1111/jtxs.12459
- Rao KM, Narayanan KB, Uthappa UT, Park PH, Choi I, Han SS. Tissue Adhesive, Self-Healing, Biocompatible, Hemostasis, and Antibacterial Properties of Fungal-Derived Carboxymethyl Chitosan-Polydopamine Hydrogels. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):1028. doi: 10.3390/pharmaceutics14051028
- Savary G, Gilbert L, Grisel M, Picard C. Instrumental and sensory methodologies to characterize the residual film of topical products applied to skin. *Skin Res Technol*. 2019;25(4):415-23. doi: 10.1111/srt.12667
- Rath R, Tevatia S, Rath A, Behl A, Modgil V, Sharma N. Mucoadhesive systems in dentistry: A review. *Int J Dent Res*. 2016;4(2):25. doi: 10.14419/ijdr.v4i2.6283
- Tanaka A, Furubayashi T, Matsushita A, Inoue D, Kimura S, Katsumi H, et al. Nasal Absorption of Macromolecules from Powder Formulations and Effects of Sodium Carboxymethyl Cellulose on Their Absorption. *PLoS One*. 2016;11(9):e0159150. doi: 10.1371/journal.pone.0159150
- Kulkarni R, Fanse S, Burgess DJ. Mucoadhesive drug delivery systems: a promising non-invasive approach to bioavailability enhancement. Part I: biophysical considerations. *Expert Opin Drug Deliv*. 2023;20(3):395-412. doi: 10.1080/17425247.2023.2181331
- Parkhomenko D, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Kuchkovskiy O, Gorchakova N, Diachenko V, et al. Pharmacocorrection of Disturbances in the no System in Experimental Chronic Generalized Periodontitis. *OAMJMS*. 2023;11(A):47-52. doi: 10.3889/oamjms.2023.10717
- Chekman IS, Bielenichev IF, Ryzhenko VP, Gorchakova NO, Burlaka BS. Programno-matematychni tekhnologii v rozrobski ta stvorenni likarskykh zasobiv [Software and mathematical technologies in the development and creation of medicinal products]. Dnipro, Ukraine: Zhurfond; 2023. Ukrainian.
- Belenichev I, Burlaka B, Puzyrenko A, Ryzhenko O, Kurochkin M, Yusuf J. Management of amnesic and behavioral disorders after ketamine anesthesia. *Georgian medical news*. 2019;9(9):141-5.
- Burlaka BS, Belenichev IF, Ryzhenko OI, Ryzhenko VP, Aliyeva OG, et al. The effect of intranasal administration of an IL-1β antagonist (RAIL) on the state of the nitroxydergic system of the brain during modeling of acute cerebrovascular accident. *Pharmacia*. 2021;68(3):665-70. doi: 10.3897/pharmacia.68.e71243

Інтраопераційна флуоресцентна візуалізація анатомічних структур у ближньому інфрачервоному діапазоні у загальнохірургічній та урологічній практиці

О. М. Чайка^{DB* A-F}, В. Ю. Ільїна-Стогнієнко^{DB D,E}, Давіті Очігава^{DB C}

Одеський національний медичний 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:

інтраопераційна флуоресцентна візуалізація, ближній інфрачервоний діапазон, діагностика, прогнозування, хірургія, урологія.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 2(143).
С. 144-148

*E-mail:
urolog.chaika@gmail.
com

Keywords:

fluorescence imaging, NIR spectroscopy, diagnosis, prognosis, surgery, urology.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(2):144-148

Мета роботи – аналіз сучасної фахової літератури для оцінювання застосування інтраопераційної флуоресцентної візуалізації анатомічних структур у ближньому інфрачервоному діапазоні в загальнохірургічній та урологічній практиці.

Проаналізували досвід застосування інтраопераційної флуоресцентної візуалізації анатомічних структур у ближньому інфрачервоному діапазоні в загальнохірургічній та урологічній практиці. Визначили пріоритетні напрями застосування методу, здійснили аналіз останніх клінічних досліджень у різних галузях хірургії та урології.

Висновки. Найбільш перспективним є застосування флуоресцентної візуалізації анатомічних структур у ближньому інфрачервоному діапазоні насамперед у зонах рясної васкуляризації та під час оцінювання прогнозу при онкопатології.

Intraoperative near-infrared fluorescence visualization of anatomical structures in general surgical and urological practice

O. M. Chaika, V. Yu. Ilyina-Stognienko, Daviti Ochigava

Aim: to analyze current literature on the assessment of intraoperative near-infrared fluorescence visualization of anatomical structures in general surgical and urological practice.

The experience of using intraoperative near-infrared fluorescence visualization of anatomical structures in general surgical and urological practice is analyzed. The priority areas of the method application are defined, the recent clinical studies in various fields of surgery and urology are reviewed.

Conclusions. The method of intraoperative near-infrared fluorescence imaging of anatomical structures with abundant vascularization and for assessing oncological prognosis is the most promising.

Спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні (NIRS) є неінвазивним оптичним методом оцінювання стану оксигенації та гемодинаміки різних органів. Електромагнітні хвилі з довжиною від 650 нм до 1350 нм проникають глибше в тканини і з меншим ослабленням, ніж видиме світло. Хвилі ближнього інфрачервоного діапазону також добре поглинаються багатьма біологічно значущими молекулами, як-от гемоглобіном, а також деякими флуоресцентними сполуками [1,2,3]. Це дає змогу використовувати метод як інструмент моніторингу та діагностики стану мозку та скелетних м'язів. Втім також накопичено досвід застосування NIRS у практиці функціональної урології, зокрема для оцінювання дисфункції нижніх сечових шляхів [4,5].

Значно перспективнішою вважають можливість реєстрації флуоресценції деяких речовин у спектрі світлового діапазону, близького до інфрачервоного, для оцінювання наявності метастатичного поширення пухлин [2]. Клінічне застосування ближньої інфрачервоної флуоресценції (NIRF) з технологією індоціаніну зеленого (ICG) швидко розвивається та поширюється. Так, технологію NIRF застосовують в онкоурології: ICG-маркування повністю ендодіфінних пухлин нирок, визначених для часткової нефректомії, оцінювання ступеня стабільності тромбу під час тромбектомії лейоміосаркоми нижньої порожнистої вени рівня III, ідентифікація функціонуючих

аденом під час операції на надниркових залозах, оцінювання васкуляризації сечоводу під час робот-асистованої радикальної цистектомії та під час реімплантації сечоводу, ідентифікація уретри та еякуляційних протоків під час простатектомії за Мадіганом [4,6,7,8].

Мета роботи

Аналіз сучасної фахової літератури для оцінювання застосування інтраопераційної флуоресцентної візуалізації анатомічних структур у ближньому інфрачервоному діапазоні в загальнохірургічній та урологічній практиці.

Технологію NIRF-ICG визначають як безпечну та технічно бездоганну процедуру. Цей метод дає змогу легко ідентифікувати ключові анатомічні орієнтири, даючи інформацію про васкулатуру (судинну мережу) та перфузію тканин. Показано, що техніка NIRF-ICG потенційно покращує функціональні результати робототехнічних процедур, навіть якщо потрібні більші серії з тривалішим спостереженням [2,3,9].

Перші пристрої NIRS передбачали безперервне живлення від лазера, світлові хвилі потрібної частоти генерувалися лазером [2,5]. Ці системи були чутливими завдяки датчикам високої роздільної здатності, але мали обмежене клінічне застосування через великий розмір і високу вартість. З появою систем на основі

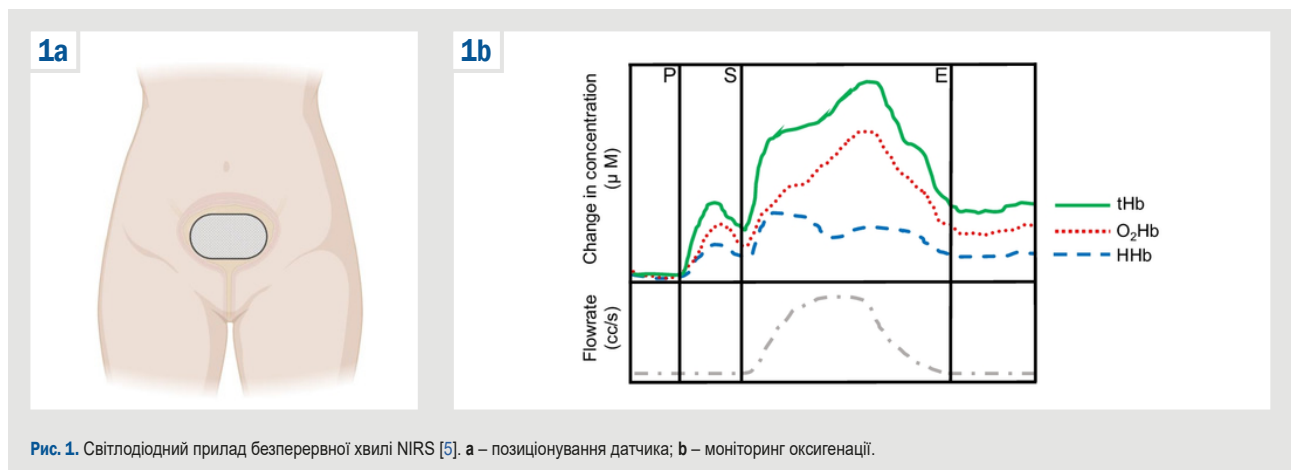


Рис. 1. Світлодіодний прилад безперервної хвилі NIRS [5]. а – позиціонування датчика; б – моніторинг оксигенації.

світлодіодів вдалося досягти оптимальних технічних параметрів із застосуванням телеметричних підходів. Нині розроблено світлодіодні прилади безперервної хвилі NIRS, що застосовують для моніторингу змін оксигенації та гемодинаміки в режимі реального часу під час наповнення та спорожнення сечового міхура. Ці пристрої зазвичай накладають на шкіру, поперек середньої лінії нижньої частини живота вище від симфізу (рис. 1) [5].

Метод можна застосовувати разом з комплексним уродинамічним дослідженням, що значно підвищує його діагностичну цінність при різних видах урологічної патології (обструкція вихідного отвору сечового міхура, гіперактивний сечовий міхур, недостатність детрузора, нейрогенна інконтиненція, інфекції нижніх сечовивідних шляхів, інтерстиціальний цистит тощо) [4,10].

Флуоресцентне зображення NIR має кілька переваг. Першою з-поміж них є низька швидкість всмоктування в тканинах людини. Поглинання світла гемоглобіном і водою може зменшити яскравість і ефективність зображення. Спектр NIR знаходиться в області, де довжина хвилі становить близько 800 нм. Він має мінімальне поглинання порівняно з іншими довжинами хвиль. По-друге, цей діапазон NIR має низьке розсіювання в тканинах, що призводить до глибокого проникнення. По-третє, автофлуоресценція в ближньому інфрачервоному діапазоні низька. Автофлуоресценція особливо висока у світла з довжиною хвилі менше ніж 600 нм. Це відбувається завдяки багатьом ендogenous флуорофорам: гемоглобіну, міоглобіну та цитохромам. Отже, довжини хвиль NIR забезпечують меншу автофлуоресценцію, глибше проникнення в тканини та легше відокремлюються від стандартного відбиття білого світла. Тому він підходить для інтраопераційної візуалізації в реальному часі [1,11].

Барвники NIRF класифікують за кількома категоріями, включаючи ціаніни, аналоги родаміну, 4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-діазо-5-ндацен (BODIPY), скварейни, фталоціаніни, похідні порфірину та інші споріднені барвники [1,2].

Зелений індоціанін – водорозчинний аніонний амфифільний флуорофор, особливо перспективний для інтраопераційної візуалізації завдяки збудженню ($\lambda_{ex} = 778$ нм) і випромінюванню ($\lambda_{em} = 830$ нм). ICG, який має здатність до флуоресценції при 800 нм, є єдиним контрастним агентом ближнього інфрачервоного

випромінювання, що схвалений FDA та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) при невеликій кількості показань у хірургії [12]. ICG розроблений задовго до «єри» інфрачервоної візуалізації – під час Другої світової війни, отримав схвалення FDA у 1959 році. Спочатку його використовували передусім для діагностики функції печінки, пізніше – в офтальмології та кардіології [2,13]. Показано, що ICG має мінімальну токсичність. Клінічний досвід використання ICG для інтраопераційної флуоресцентної візуалізації NIR є досить великим і підтверджує сприятливий профіль безпеки [3,14,15].

Протягом останніх кількох років академічні та промислові групи розробили різні системи для інтраопераційної флуоресцентної візуалізації у спектрі, близькому до інфрачервоного. На додаток до систем для відкритої хірургії, NIR-флуоресцентна візуалізація доступна для лапароскопічної, торакокопічної та роботизованої хірургії, більшість із них є першою ітерацією розробки виробничого рівня. Специфічні проблеми для цих систем включають потребу в оптимізованих джерелах світла для забезпечення достатнього збудження флуоресценції та в оптиці з низьким затуханням світла NIR для виявлення низьких концентрацій флуорофорів [16,17,18].

Нині розроблено кілька доступних камер NIR для отримання зображень для інтраопераційного використання: Artemis (Quest Medical Imaging Inc., Middenmeer, Нідерланди), PINPOINT (Novadaq Inc., Онтаріо, Канада), пристрій Karl Storz PPD і систему Firefly (Intuitive Inc.), Саннівейл, Каліфорнія, США) [2,3].

В останнє десятиліття дослідження звичайного ближнього інфрачервоного вікна (NIR-I, 750–900 нм) поступово зосередилися на другому ближньому інфрачервоному вікні (NIR-II, 1000–1700 нм). Завдяки зменшеному розсіюванню світла, поглинанню фотонів і автофлуоресценції, флуоресцентне зображення NIR-II значно покращує глибину проникнення та співвідношення сигнал / шум у біозображенні. Нещодавно у кількох дослідженнях застосували візуалізацію NIR-II для навігації в хірургії раку, включаючи локалізацію пухлини, оцінювання операційних країв, моніторинг лімфатичних вузлів і картографування важливих анатомічних структур [15].

В ідеалі нові інструменти працюватимуть із кількома довжинами хвиль у діапазоні від видимого до інфрачервоного світла, враховуючи широкий спектр молекулярно націлених зондів, що розробляють, бажаність кон-

трастного забарвлення здорової тканини і можливість радіометричної дискримінації [18,19].

Зазначимо, що більшість із наведених систем мають змогу отримати зображення у ближньому інфрачервоному діапазоні близько 800 нм, що є довжиною хвилі збудження ICG [1,2,3,15].

Системи візуалізації в ближньому інфрачервоному діапазоні, які нині використовують, включають систему Novadaq SPY™, Artemis™, Hamamatsu's Photodynamic Eye (PDE™), Fluobeam® від Fluoptics, функціональні інтраопераційні системи FMI, FLARE™ тощо. Більшість систем об'єднують інфрачервоні відбитки, що виглядають як контрастний колір, накладений на зображення у видимому світлі; система Storz D-light P відображає флуоресценцію NIR як одне зображення [3].

У практиці торакальної хірургії метод використовують для ідентифікації сегментної межі при втручаннях на легенях, для оцінювання перфузії під час операцій з видалення стравоходу, для ідентифікації бульозних уражень при спонтанному пневмотораксі, для візуалізації грудної протоки та лікування хілотораксу, виявлення місць витоку хілусу [1].

Ще одна можливість, яку дає застосування флуоресценції у довгохвильовому інфрачервоному діапазоні, – виявлення легеневих вузликів і солідних пухлинних тканин легенів і органів середостіння, а також ідентифікація симпатичних гангліїв під час операції з симпатектомії [1].

В останні роки спектроскопія ближнього інфрачервоного діапазону поширилася на сферу педіатричної кардіохірургії, її все частіше використовують у кардіологічних відділеннях інтенсивної терапії для моніторингу оксигенації тканин під час операції [20].

В експериментальному дослідженні Y. Suh et al. вивчали можливість застосовувати індоціанін зелений як флуоресцентний агент у ближньому інфрачервоному діапазоні для ідентифікації парашитовидних залоз під час операції на щитовидній залозі [21]. Надалі у клінічних дослідженнях доведено, що автофлуоресценція ближнього інфрачервоного діапазону та ICG-флуоресценція є ефективними інструментами для покращення післяопераційної функції парашитовидної залози під час операції на щитовидній залозі [22,23,24,25].

Нормальні й аномальні тканини надниркових залоз мають природну автофлуоресценцію в ближньому інфрачервоному діапазоні. Найвищі рівні автофлуоресценції пов'язані з пухлинами, що продукують кортизол. Конфокальне зображення показало найвищу інтенсивність у сітчастій зоні. Камери випромінювання, близького за спектром до інфрачервоного, можуть потенційно покращити ідентифікацію тканини надниркових залоз під час операції [8,23].

Індоціанін зелений з флуоресцентною візуалізацією можна безпечно й ефективно використовувати для інтраопераційного лімфатичного картування в режимі реального часу в пацієнтів із раком молочної залози. ICG має подібні до ^{99m}Tc результати щодо кількості ідентифікованих сторожових лімфатичних вузлів, частоти невдалих картувань та ідентифікації лимфовузлів з ознаками метастатичного ураження [19,26,27,28,29,30,31].

Флуоресцентне зображення, одержане у спектрі, що близький до інфрачервоного, за допомогою синього

барвника має переваги для ідентифікації лімфатичних судин, розташування сторожових лімфатичних вузлів і побудови моделей лімфоток молочної залози [19,26,28].

Близька інфрачервона флуоресценція з використанням індоціаніну зеленого є корисною для візуального оцінювання кровеносних судин, кровотоку та перфузії тканин, біопсії сторожових лімфатичних вузлів, картування лімфатичних вузлів, ідентифікації судинної системи навколо великих судин і виявлення сечоводів для визначення можливості зменшити ризик ятрогенного ураження сечоводу в колоректальній хірургії [20,32].

В абдомінальній хірургії основними перевагами від застосування флуоресцентного контрастування є оцінювання перфузії органів при накладанні кишкового анастомозу, краща візуалізація анатомічних структур при втручаннях на структурах гепатобіліарної зони, маркування дефектів шлунково-кишкового тракту [2,33,34,35].

Флуоресцентне зображення в ближньому інфрачервоному діапазоні з ICG є доцільним і актуальним в онкохірургії. Його найбільш релевантним застосуванням у хірургії раку шлунка є навігаційна хірургія сторожових вузлів, картування лімфатичних вузлів під час лімфаденектомії, визначення судинної анатомії та оцінювання анастомотичної перфузії. Зображення NIRF з використанням ICG застосовують також для візуалізації пухлини та жовчного дерева під час втручання із приводу раку жовчного міхура [35], а також пухлин підшлункової залози [36].

В огляді O. Bin-Alamer et al. наведено сучасні підходи до інтраопераційної візуалізації в нейрохірургічній практиці, зокрема застосування ICG та інших вітальних барвників [37].

Флуоресцентна візуалізація NIR/ICG може бути корисною під час трансплантації нирки для інтраопераційного оцінювання перфузії алотрансплантату, особливо у складних випадках з кількома нирковими артеріями та судинними реконструкціями. NIRF-зображення внутрішньовенно введеного ICG дає змогу чітко ідентифікувати ниркові гіляріні судини та допомагає селективно перетискати артерії. Внутрішньовенне застосування ICG у поєднанні з NIRF є безпечним під час відкритих операцій на нирках. Ця технологія дає змогу хірургові відрізнити пухлини ниркової кори від нормальної тканини та показує ниркову судинну мережу з потенціалом для максимального онкологічного контролю, збереження нефронів під час відкритої часткової нефректомії [6,7,8,11,38]. Флуоресцентну візуалізацію в ближньому інфрачервоному діапазоні з індоціаніном зеленим застосовують і в робот-асистованій хірургії [39].

Висновки

Найбільш перспективним є застосування флуоресцентної візуалізації анатомічних структур у ближньому інфрачервоному діапазоні насамперед у зонах рясної васкуляризації та під час оцінювання прогнозу при онкопатології.

Перспективи подальших досліджень пов'язані зі здійсненням клінічного дослідження для оцінювання діагностичної цінності флуоресцентної візуалізації анатомічних структур під час лікування злоякісних пухлин нирок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 14.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 22.12.2023

Відомості про авторів:

Чайка О. М., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7540-143X

Ільїна-Стогнієнко В. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0564-9621

Очігава Давіт, інтерн, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка), Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-6613-6855

Information about the authors:

Chaika O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery, Odessa National Medical University, Ukraine.

Ilyina-Stognienko V. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General, Pediatric and Military Surgery with a course of Urology, Odesa National Medical University, Ukraine.

Ochigava Davit, MD, Intern, Center for Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic), Odessa National Medical University, Ukraine.

References

- Ali J, Cody J, Maldonado Y, Ramakrishna H. Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) for Cerebral and Tissue Oximetry: Analysis of Evolving Applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(8 Pt A):2758-66. doi: 10.1053/j.jvca.2021.07.015
- Bertolaccini L, Ciani O. Editorial: Near-infrared fluorescence guided surgery: State of the evidence from a health technology assessment perspective. *Front Surg.* 2023;10:1176124. doi: 10.3389/fsurg.2023.1176124
- Sakudo A. Near-infrared spectroscopy for medical applications: Current status and future perspectives. *Clin Chim Acta.* 2016;455:181-8. doi: 10.1016/j.cca.2016.02.009
- Kang BI, Kim A, Kim S. Advancing Patient Care: Innovative Use of Near-Infrared Spectroscopy for Monitoring Urine Volume in Neurogenic Bladder. *Int Neurourol J.* 2023;27(Suppl 1):S27-33. doi: 10.5213/inj.2346100.050
- Koven A, Herschorn S. NIRS: Past, Present, and Future in Functional Urology. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2022;17(4):241-9. doi: 10.1007/s11884-022-00665-4
- Dumanskiy UV, Balashova OI, Reshetniak SO, Kavetsky RE. [Retroperitoneoscopic kidney resection with preoperative selective embolization and fluorescent visualization of renal vessels. Analysis of postoperative Complications]. *Hospital Surgery. Journal Named by L.Y. Kovalchuk.* 2020;3:55-62. Ukrainian. doi: 10.11603/2414-4533.2020.3.11214
- Dumanskiy UV, Diachenko AM, Reshetniak SA, Freigofer MV. [The first experience of using super-selective X-ray vascular embolization and intraoperative fluorescence imaging in the surgical treatment of localized kidney cancer]. *Klinichna onkologhiia.* 2019;9(3):175-8. Ukrainian. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.40.23130
- Mastroianni R., Tuderti G., Anceschi U., Bove A., Brassetti A., Ferrero M., et al. V10-07 Near-infrared fluorescence imaging technology applications in urologic surgery. *The Journal of urology.* 2022;207(Suppl 5):e850 doi: 10.1097/JU.0000000000002623.07
- Malinovsky AV, Mayorenko MM, Sergieva AS. [Fluorescence angiography for blood flow assess during right hemicolectomy. Case study]. *Khirurgiia Ukrainy.* 2018;2:78-81. Ukrainian.
- Hafid A, Difallah S, Alves C, Abdullah S, Folke M, Lindén M, et al. State of the Art of Non-Invasive Technologies for Bladder Monitoring: A Scoping Review. *Sensors (Basel).* 2023;23(5):2758. doi: 10.3390/s23052758
- Aslim EJ, Lee FJ, Gan VHL. The Utility of Intraoperative Near Infrared Fluorescence (NIR) Imaging with Indocyanine Green (ICG) for the Assessment of Kidney Allograft Perfusion. *J Transplant.* 2018;2018:6703056. doi: 10.1155/2018/6703056
- Center for Drug Evaluation and Research. *Spy Agency Green Powder for Solution, 25 mg/vial AN211580Orig1s000.* 2018 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211580s000lbl.pdf
- Indocyanine green angiography – EyeWiki [Internet]. Aao.org. [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://eyewiki.aao.org/Indocyanine_Green_Angiography
- Belia F, Biondi A, Agnes A, Santocchi P, Laurino A, Lorenzon L, et al. The Use of Indocyanine Green (ICG) and Near-Infrared (NIR) Fluorescence-Guided Imaging in Gastric Cancer Surgery: A Narrative Review. *Front Surg.* 2022;9:880773. doi: 10.3389/fsurg.2022.880773
- Yang RQ, Lou KL, Wang PY, Gao YY, Zhang YQ, Chen M, et al. Surgical Navigation for Malignancies Guided by Near-Infrared-II Fluorescence Imaging. *Small Methods.* 2021;5(3):e2001066. doi: 10.1002/smid.202001066
- Demarchi MS, Karenovics W, Bédar B, Triponez F. Near-infrared fluorescent imaging techniques for the detection and preservation of parathyroid glands during endocrine surgery. *Innov Surg Sci.* 2021;7(3-4):87-98. doi: 10.1515/iss-2021-0001
- Nourelidine SI, Nazli Avci S, Isiktas G, Ergun O, Elshamy M, Berber E. Detection of near-infrared autofluorescence from adrenal neoplasms: An initial experience. *J Surg Oncol.* 2022;126(2):257-62. doi: 10.1002/jso.26863
- Rajan N, Scoville SD, Zhang T, Dedhia PH, Miller BS, Ringel MD, et al. Adrenal Near-Infrared Autofluorescence. *J Endocr Soc.* 2022;6(10):bvac126. doi: 10.1210/endo/bvac126
- Van Den Hoven P, Verduijn PS, Van Capelle L, Tange FP, Michi M, Corion LUM, et al. Quantification of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in free flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022;75(6):1820-5. doi: 10.1016/j.bjps.2021.12.004
- Ghanayem NS, Hoffman GM. Near Infrared Spectroscopy as a Hemodynamic Monitor in Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(8 Suppl 1):S201-6. doi: 10.1097/PCC.0000000000000780
- Suh YJ, Choi JY, Chai YJ, Kwon H, Woo JW, Kim SJ, et al. Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. *Surg Endosc.* 2015;29(9):2811-7. doi: 10.1007/s00464-014-3971-2
- Moreno-Llorente P, García-González G, Pascua-Solé M, García-Barraza A, Videla S, Muñoz-de-Nova JL, et al. Indocyanine green angiography-guided thyroidectomy versus conventional thyroidectomy for preserving parathyroid function: study protocol for a randomized single-blind controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1193900. doi: 10.3389/fendo.2023.1193900
- Parfentiev R, Grubnik V, Grubnik V, Bugridze Z, Giushvili S, Beselia L. Study of intraoperative indocyanine green angiography effectiveness for identification of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Georgian Med News.* 2021;(314):26-9.
- Quééré J, Potard G, Le Penne R, Marianowski R, Leclere JC. Limited contribution of indocyanine green (ICG) angiography for the detection of parathyroid glands and their vascularization during total thyroidectomy: A STROBE observational study. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2022;139(5):275-9. doi: 10.1016/j.anorl.2022.02.004
- Rossi L, Vasquez MC, Pieroni E, Ambrosini CE, Miccoli M, Cetani F, et al. Indocyanine green fluorescence and near-infrared autofluorescence may improve post-thyroidectomy parathyroid function. *Surgery.* 2023;173(1):124-31. doi: 10.1016/j.surg.2022.06.042
- Nikitenko RP, Vorotyntseva KO. [Preparing sentinel lymph nodes for breast cancer as a marker for prognosis]. In: *Modern ways of solving the latest problems in science. Proceedings of the 37th International scientific and practical conference; 2022 Sep 20-23; Varna, Bulgaria.* 2022. p. 202-4. Ukrainian.
- Budner O, Cwalinski T, Skokowski J, Marano L, Resca L, Cwalina N, Kalinowski L, Hoveling R, Roviello F, Polom K. Methylene Blue Near-Infrared Fluorescence Imaging in Breast Cancer Sentinel Node Biopsy. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1817. doi: 10.3390/cancers14071817
- Jiang L, Liu T, Wang X, Li J, Zhao H. Real-time near-infrared fluorescence imaging mediated by blue dye in breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2020 May;121(6):964-966. doi: 10.1002/jso.25874
- Valente SA, Al-Hilli Z, Radford DM, Yanda C, Tu C, Grobmyer SR. Near Infrared Fluorescent Lymph Node Mapping with Indocyanine Green in Breast Cancer Patients: A Prospective Trial. *J Am Coll Surg.* 2019;228(4):672-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001
- Wang Y, Jiao W, Yin Z, Zhao W, Zhao K, Zhou Y, et al. Application of near-infrared fluorescence imaging in the accurate assessment of surgical margins during breast-conserving surgery. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):357. doi: 10.1186/s12957-022-02827-4
- Yang P, Hu X, Peng S, Wang L, Yang L, Dong Y, et al. Near-infrared laparoscopy with indocyanine green for axillary sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: preliminary experience of a single unit. *Gland Surg.* 2021;10(5):1677-86. doi: 10.21037/gs-21-223
- Bae SU. Near-infrared fluorescence imaging guided surgery in colorectal surgery. *World J Gastroenterol.* 2022;28(12):1284-7. doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1284

33. Savenkov DY. Tactical and technical features of surgical treatment of rectal cancer and their improvement [dissertation on the Internet]. Dnipro: Dnipro State Medical University; 2023 [cited 2024 Jan 14]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0823U100438/>
34. Grubnik VV, Nikitenko RP, Mishchenko VV, Ilyashenko VV, Degtyarenko SP, Parfentiev RS, Kvasha AN. [Possibilities of the indocyanine green dye application for evaluation of peculiarities of lymph outflow and metastasizing of colorectal cancer]. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2021;88(3-4):64-8. Ukrainian. doi: [10.26779/2522-1396.2021.3-4.64](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.64)
35. Yu Y, Xiang L, Bai Y, Maswikiti EP, Gu B, Li X, et al. Attempt of Real-Time Near-Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green (ICG) in Radical Resection of Gallbladder Cancer: A Case Report. *Front Surg*. 2021;8:655805. doi: [10.3389/fsurg.2021.655805](https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.655805)
36. Rompianesi G, Montalti R, Giglio MC, Ceresa CDL, Nasto RA, De Simone G, et al. Systematic review, meta-analysis and single-centre experience of the diagnostic accuracy of intraoperative near-infrared indocyanine green-fluorescence in detecting pancreatic tumours. *HPB (Oxford)*. 2022;24(11):1823-31. doi: [10.1016/j.hpb.2022.05.004](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.05.004)
37. Bin-Alamer O, Abou-Al-Shaar H, Gersey ZC, Huq S, Kallos JA, McCarthy DJ, Head JR, Andrews E, Zhang X, Hadjipanayis CG. Intraoperative Imaging and Optical Visualization Techniques for Brain Tumor Resection: A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4890. doi: [10.3390/cancers15194890](https://doi.org/10.3390/cancers15194890)
38. Ishizawa T, McCulloch P, Stassen L, van den Bos J, Regimbeau JM, Dembinski J, et al. Assessing the development status of intraoperative fluorescence imaging for anatomy visualisation, using the IDEAL framework. *BMJ Surg Interv Health Technol*. 2022;4(1):e000156. doi: [10.1136/bmjsit-2022-000156](https://doi.org/10.1136/bmjsit-2022-000156)
39. Veccia A, Antonelli A, Hampton LJ, Greco F, Perdonà S, Lima E, et al. Near-infrared Fluorescence Imaging with Indocyanine Green in Robot-assisted Partial Nephrectomy: Pooled Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):505-12. doi: [10.1016/j.euf.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.03.005)

Роль кишкової мікробіоти в розвитку дисліпідемії та ризику серцево-судинних захворювань

Т. В. Богослав^{id}*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Мета роботи – узагальнення результатів досліджень з вивчення взаємодії кишкової мікробіоти з організмом людини в аспекті ризику виникнення дисліпідемії та захворювань серцево-судинної системи.

Матеріали і методи. Здійснили описово-порівняльне дослідження на основі аналізу наукової літератури, присвячене ролі кишкової мікробіоти у виникненні дисліпідемії та розвитку серцево-судинних захворювань. Дослідження виконали, використавши такі методи: пошуковий, порівняльний, аналізу наукової літератури, узагальнення, синтезу.

Результати. Кишкова мікробіота відіграє важливу роль у підтриманні здоров'я, а її патологія підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань. В окремих випадках контроль за кишковою мікробіотою та превентивне використання пре- і пробіотиків може знизити ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Висновки. Встановлено, що триметиламін-N-оксид, який є мікробіотозалежним метаболітом, – перший із багатьох бактеріальних продуктів із доведеною роллю в розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Ключові слова:

дисбактеріоз, жовчні кислоти, метаболізм, метаболіти, мікробіом, пребіотики, пробіотики.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 2(143).
С. 149-153

*E-mail:

bogoslavlvt@gmail.com

The role of intestinal microbiota in the development of dyslipidemia and cardiovascular disease risk

T. V. Bogoslav

The aim of the study: to summarize the study results on the interaction between intestinal microbiota and the human body in terms of the risk for dyslipidemia and cardiovascular system diseases.

Material and methods. A descriptive and comparative study was conducted based on the analysis of scientific literature focused on the role of intestinal microbiota in the occurrence of dyslipidemia and the development of cardiovascular diseases. The following research methods were used: search, comparative, analysis of scientific literature, generalization, synthesis.

Results. Gut microbiota plays an important role in maintaining health, and its pathology contributes to the risk for cardiovascular diseases. In some cases, monitoring the intestinal microbiota and the preventive use of pre- and probiotics can reduce the risk for developing cardiovascular system diseases.

Conclusions. It has been found that trimethylamine-N-oxide, a microbiota-dependent metabolite, is the first of many existing bacterial products with the proven role in the development of cardiovascular system diseases.

Keywords:

dysbiosis, bile acids, metabolism, metabolites, microbiome, prebiotics, probiotics.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(2):149-153

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на сьогодні головною причиною смерті в усьому світі є захворювання серцево-судинної системи: інсульт, ішемічна хвороба серця, серцево-судинна недостатність тощо. Це пояснює значне посилення наукового інтересу до цієї групи захворювань і пошуку нових чинників ризику. Останнім часом у патогенезі серцево-судинних захворювань особливу увагу приділяють ролі саме кишкової мікробіоти. Вона є невід'ємною, еволюційно значущою частиною організму людини, що бере участь в низці метаболічних процесів, а відхилення в її життєдіяльності можуть стати поштовхом до розвитку патології.

У дослідженнях, що здійснені протягом останнього десятиріччя, виявили взаємодію між харчовими продуктами, метаболізмом кишкової мікробіоти та механізмом у модифікуванні ризику розвитку дисліпідемії та серцево-судинних захворювань (ССЗ). Вважають, що склад мікробіоти може бути новим чинником ризику ССЗ [1,2].

До 98 % бактерій кишечника людини належать до філотипів *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes*. Визначення «нормальної» мікробіоти ще не усталене. Запропоноване, за даними журналу «Nature», розрізнення трьох енетеротипів із переважанням представників *Bacteroides*, сімейства *Prevotella* чи *Ruminococcus* доволі

суперечливе, оскільки різновидів можливих енетеротипів значно більше [3]. Умови середовища (дієта, вживання антибіотиків, гігієна тощо) стають причиною кількісних і якісних змін мікробіоти.

Кишкову мікробіоту визначають як «ендокринний орган», що впливає на циркулюючі сигнальні молекули всередині макроорганізму [4]. Продукти метаболізму інтестинальних бактерій (триметиламіноксид, ТМАО), коротколанцюгові жирні кислоти пов'язані з виникненням артеріальної гіпертензії (АГ) [5], дисліпідемії [6], ожиріння [7]. У науковій літературі накопичено достатньо інформації, що дає підстави стверджувати: кишкова мікробіота та продукти її метаболізму є незалежними чинниками розвитку ССЗ. Відомо, що метаболіт холіну зумовлює ріст атеросклеротичної бляшки й активацію адгезії тромбоцитів, стимулює збільшення артеріального тиску. Підвищена концентрація попередників ТМАО (L-карнітин, холін чи бетаїн) асоціюється з підвищеним ризиком смертності від усіх причин, беручи до уваги традиційні чинники ризику та виникнення несприятливих серцево-судинних подій [8].

Зважаючи на опубліковані результати досліджень, необхідно продовжувати вивчення ролі кишкової мікробіоти в патогенетичних механізмах розвитку дисліпідемії та ризику ССЗ.

Мета роботи

Узагальнення результатів досліджень з вивчення взаємодії кишкової мікробіоти з організмом людини в аспекті ризику виникнення дисліпідемії та захворювань серцево-судинної системи.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили описово-порівняльне дослідження на основі аналізу наукової літератури, присвячене ролі кишкової мікробіоти у виникненні дисліпідемії та розвитку серцево-судинних захворювань. Дослідження виконали, використавши такі методи: пошуковий, порівняльний, аналізу наукової літератури, узагальнення, синтезу.

Результати

Як кишкову мікробіоту (мікробіота, мікробіом) визначають велику групу мікроорганізмів, що знаходяться в кишечнику людини. Це понад 50 родів і більш ніж 500 видів бактерій, кількість яких у шлунково-кишковому тракті людини перевищує 10^{14} . Мікробіота бере участь у розщепленні їжі та лікарських речовин, що надходять до організму людини, в результаті відбувається вироблення та секреція у кровоносну систему дрібномолекулярних вторинних метаболітів, які можуть впливати на органи і системи [9,10].

З кожним роком з'являється усе більше інформації про вплив мікробіоти на патогенез ССЗ [11]. Так, підвищення рівня триметиламіну-N-оксиду (ТМАО), продукту окиснення в печінці бактеріального метаболіту триметиламіну, прямо корелює із ССЗ [12]. ТМАО збільшує гіперактивність тромбоцитів, підвищує ризик тромбозів і є предиктором розвитку ССЗ.

Метаболізм кишкових мікробів здійснює регулювальний вплив на здоров'я людини, а також на виникнення ССЗ [13,14]. Разом із тим склад кишкової мікробіоти може відрізнятися при різних захворюваннях серцево-судинної системи. Встановили, наприклад, що хворі, у яких виявлено кальцифікацію клапанів серця, та пацієнти з ішемічною хворобою серця відрізняються за характером дисбактеріозу кишечника [15]. Цей факт може бути корисним під час діагностики, профілактики та лікування ССЗ.

Здійснили чимало досліджень мікробіоти в осіб із надмірною масою тіла. Результати цих досліджень неоднозначні. Так, встановили, що хворі на ожиріння мають меншу різноманітність мікробіоти за видовим складом, ніж особи з нормальним індексом маси тіла [16]. Втім, дослідники не мають однозначності щодо того, які саме бактерії асоціюються з розвитком ожиріння.

Перші дослідження в цій галузі свідчили про підвищене співвідношення представників *Firmicutes* / *Bacteroidetes*. У працях з використанням шотган-секвенування це не було підтверджено. Встановлено, що в осіб із надмірною масою тіла знижена кількість представників сімейств *Oscillospira*, *Chistensenellaceae*, *Rikenellaceae*, *Bifidobacterium*, а також значно менше муцин-розщеплюваних бактерій *Akkermansia muciniphila* [16]. Визначили обернено пропорційний зв'язок бактерій *A. muciniphila* з індексом маси тіла та рівнем тригліцеридів у плазмі крові [17].

Один із можливих механізмів впливу мікробіоти на жировий обмін людини – обмін коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК): ацетату, пропіонату, бутирату. Вони утворюються в результаті розщеплення бактеріями кишечника неперетравлюваних ферментами людини складних вуглеводів. Майже всі КЛЖК у плазмі – продукти метаболізму бактерій. Так, у гнотобіотичних мишей їх майже не визначають у крові, а за наявності мікробіоти концентрація зростає у понад 100 разів [18]. КЛЖК можуть забезпечити більше ніж 10 % денної енергії людини [19], тому логічно, що в осіб із надмірною масою тіла визначають підвищений синтез КЛЖК [20].

У жировому обміні людини важливе значення належить також іншим метаболітам бактерій – жовчним кислотам (ЖК). Разом з участю у всмоктуванні жирів вони відіграють роль сигнальних молекул, оскільки є лігандами для фарнезоїдного X рецептора (farnesoid X receptor, FXR), що експресується на клітинах печінки, кишечника, адипоцитах [21]. Через FXR здійснюється ауторегуляція синтезу ЖК: при їх поєднанні з FXR у тонкій кишці активується фактор росту фібробластів 15 у мишей (19 – у людини).

Ще одним рецептором ЖК є Takeda-рецептор, який асоціюється з G-білком 5 (TGR5), що експресується на L-клітинах кишечника та клітинах бурої жирової тканини. Активація цього рецептора призводить до підвищення витрати енергії через індукцію експресії тиреоїдного рецептора [19,22].

Мікробіота внаслідок активності бактеріальних ферментів змінює склад пулу жовчних кислот, а отже призводить до активації / пригнічення функції названих рецепторів, впливаючи на жировий обмін в організмі людини [23].

Дослідження, здійснені в Китаї, показали, що кишкова мікробіота може впливати на виникнення аневризми черевного відділу аорти (АЧВА). В експерименті за допомогою ангіотезину II індукували АЧВА. Через 28 днів відбирали зразки фекалій. У результаті виявилось, що при АЧВА кількість бактерій *Akkermansia* і *Lachnospiraceae* A2 знижена, а кількість *Lachnospiraceae bacterium*, COE1, *Coryne bacterium stationis*, *Firmicutes bacterium* ASF500, *Helicobacter bilis* та *Clostridium leptum* підвищена порівняно з контрольною групою. Встановили також кореляційні зв'язки між тяжкістю АЧВА та мікробіомом кишечника. Бактерії роду *Akkermansia* та *Parvibacter* негативно корелювали з діаметром аневризми, а між *Odoribacter*, *Alistipes*, *Helicobacter*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Megamonas* та *Alloprevotella* встановили позитивний кореляційний зв'язок [24]. Ґрунтуючись на цих даних, припускають, що *Akkermansia* та *Parvibacter* можуть бути важливими для профілактики формування та прогресування АЧВА.

A. Shikata et al. встановили, що приймання антибіотиків протягом трьох тижнів до індукції аневризми та трьох тижнів після цього виснажує різноманітність кишкової мікробіоти, а також значно знижує частоту виникнення аневризми [25].

Внесок мікробіоти у утворення атеросклеротичних бляшок нині пояснюють не тільки і не стільки зміною рівня ліпідів, скільки сигнальним шляхом триметиламіну-N-оксиду, що відіграє важливу роль у патогенезі ССЗ. ТМАО індукує активацію TF-карпаВ та підвищує

експресію прозапальних генів, включаючи запальні цитокіни, молекули адгезії та хемокіни [26]. Виявили, що підвищений рівень ТМАО є чинником ризику серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events) у пацієнтів з атеросклерозом. Надалі можливе використання цього маркера для визначення осіб із групи ризику ССЗ, для діагностики захворювань та терапії [27].

У процесі клінічних досліджень на людях виявили, що в разі застосування пробіотиків спостерігали такі ефекти: зниження рівнів ліпопротеїдів низької щільності та загального холестерину, підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності, зниження систолічного артеріального тиску, підвищення антиоксидантної активності. Визначили, що *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* знижують рівень холестерину *in vitro* та *in vivo* [28].

Крім метаболітів, що впливають на патогенез ССЗ, є й інші шляхи взаємодії. Наприклад, ліпополісахарид (компонент клітинної стінки бактерій) спричиняє ендотоксемию та системне запалення низької інтенсивності, призводячи до розвитку ожиріння та прогресування атеросклерозу, серцевої недостатності. В експерименті показано, що годування через шлунковий зонд живими *B. vulgatus* та *B. dorei* послаблювало формування атеросклеротичного ураження в мишей, схильних до атеросклерозу, значно знижуючи ендотоксемию з наступним зменшенням продукції кишкових ліпополісахаридів, ефективно пригнічуючи прозапальні імунні реакції [29].

Опубліковано дані про здатність ТМАО збільшувати агрегаційну здатність тромбоцитів [30]. Це відбувається за допомогою підвищеного вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинних депо у відповідь на фізіологічні стимулятори. Визначили «дозозалежну» кореляцію між рівнем ТМАО й активністю тромбоцитів.

Доведено зв'язок гіпертонії та зміни складу мікробіоти кишечника [31]. Встановлено, що при гіпертонічній хворобі мікробіом кишечника характеризується меншою різноманітною та багатою флорою з підвищеним співвідношенням бактерій типу *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, зниженням кількості ацетат- і бутиратпродукувальних бактерій, збільшенням кількості бактерій, які продукують лактат [32]. У дослідженні Т. Katsimichas et al. доведено, що кишкове запалення, пов'язане з дисбактеріозом, бере участь у підтримці високого артеріального тиску [33]. В експерименті показано, що приймання пребіотиків і пробіотиків сприяє зменшенню проявів артеріальної гіпертонії [34]. У наступних дослідженнях підтверджено, що приймання пацієнтами пробіотиків діє гіпотензивно [35]. Наприклад, *Lactobacillus casei* сприяють зниженню систолічного й діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з гіпертонією [36].

Регулювання артеріального тиску – складний процес, на який впливають різні чинники, як-от генетика, довіклля і гормональна регуляція. Виявили, що людський травний тракт має зв'язок із центральною нервовою системою через складні сигнальні провідні шляхи, включаючи двоспрямовані нейроендокринні сигнали та імунологічні чинники. Ця так звана вісь «кишечник – мозок» складається з мікробіоти травного тракту, центральної нервової системи, ентєральної нервової системи та парасимпатичних і симпатичних нервових систем. Встановлено також, що зміна складу кишкової

мікробіоти асоційована з виникненням нейродегенерації. Крім регулювання мікроглії, мікробіота здатна спричиняти нейроімунну активацію за допомогою біоактивних метаболітів, зокрема КЛЖК [37].

Згідно з результатами досліджень, при ішемічній хворобі серця (ІХС) різноманітність і багатство мікробіоти знижені [38]. Визначили підвищення кількості *Escherichia*, *Shigella* та *Enterococcus* на тлі зниження кількості *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale*. Аналіз метаболічних шляхів показав, що дисбіоз кишкової мікробіоти впливає на патогенез ІХС [39], а рівні кишкових метаболітів корелюють із тяжкістю захворювання [40]. Крім того, рівні фекальних ліпополісахаридів у хворих на ІХС достовірно вищі та негативно корелювали зі значною кількістю *B. vulgatus* і *B. dorei*.

В одному з досліджень виявили, що споживання *Lactobacillus plantarum* знижує рівень запальних маркерів у хворих на стабільну ІХС [41].

У процесі клінічного дослідження встановлено, що за умови приймання синбіотиків дорослими протягом 6 місяців відбувається зниження рівня ліпопротеїну (є чинником ризику ІХС та інших ССЗ) порівняно з групою осіб, які отримували плацебо [42].

Наукові праці, присвячені вивченню ролі кишкової мікробіоти при інфаркті міокарда, поки обмежені експериментальними дослідженнями на тваринах. Однак результати, що вже одержали, свідчать про роль мікробіоти у формуванні запалення в міокарді, його зменшення при нормалізації складу мікробів за допомогою пробіотиків чи фекальної трансплантації мікробіоти. Мікробне відновлення за допомогою фекальної трансплантації істотно підвищує виживаність. Це підтверджує участь кишкової мікробіоти у ранній репарації міокарда [43].

Lam V. et al. були одними з перших, хто звернув увагу на потенційний вплив мікробів на ремоделювання шлуночків після інфаркту міокарда [44]. У дослідженні показано пероральне введення антибіотика ванкоміцину та пробіотика, що містить *Lactobacillus plantarum* 299v і *Bifidobacterium lactis* Bi-07, перед ішемічно-реперфузійним пошкодженням. Виявлено значне зменшення розміру інфаркту та покращення функції міокарда в щурів [44].

Мікробіота кишечника у людей при серцевій недостатності (СН) характеризується зниженням співвідношення *Firmicutes* / *Bacteroidetes* та зниженням бактеріального розмаїття [45]. Підвищений рівень ТМАО визначили в пацієнтів із несприятливим перебігом СН [46]. Крім того, порушення балансу мікробіоти кишечника зумовлює розвиток серцево-судинних захворювань. Виявлено також, що ССЗ і дисбіози можуть посилювати один одного. Зниження серцевого викиду, пов'язане з СН, призводить до набряку стінки та ішемії кишечника, порушення бар'єрної функції кишечника [47]. Це, своєю чергою, змінюватиме склад мікробіоти, посилюючи серцеву недостатність внаслідок активації системного запалення [48].

Згідно з результатами експериментальних досліджень, розвиток серцевої недостатності після інфаркту міокарда в щурів не впливав на кишкову мікробіоту, на відміну від істотних змін, що зареєстровані у кишковій мікробіоті хворих на СН [49]. Це узгоджується з уявлен-

ням про те, що дисбіоз, який визначають у пацієнтів із СН, може передувати серцево-судинній дисфункції, а тому метод є перспективним для ранньої діагностики та лікування.

Висновки

1. Кишкова мікробіота відіграє важливу роль у підтриманні здоров'я, а її патологія підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

2. Встановлено, що триметиламін-N-оксид, який є мікробіотозалежним метаболітом, – перший із багатьох бактеріальних продуктів із доведеною роллю в розвитку захворювань серцево-судинної системи.

3. В окремих випадках контроль за кишковою мікробіотою та превентивне використання пре- і пробіотиків може знизити ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Перспективи подальших досліджень полягають у клінічному вивченні кишкової мікробіоти пацієнтів для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 27.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 19.12.2023

Відомості про автора:

Богослав Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1932-8893

Information about the author:

Bogoslav T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Ascher S, Reinhardt C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. *Eur J Immunol.* 2018;48(4):564-75. doi: [10.1002/eji.201646879](https://doi.org/10.1002/eji.201646879)
- Fialho A, Fialho A, Kochhar G, Schenone AL, Thota P, McCullough AJ, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(2):412-21. doi: [10.1007/s10620-017-4828-z](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4828-z)
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174-80. doi: [10.1038/nature09944](https://doi.org/10.1038/nature09944)
- Ahmadmehrabi S, & Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(6):761-766. [https://doi:10.1097/HCO.0000000000000445](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000445)
- Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, Han X, Huang Y, Zhao L, Li P, Fang Z, Zhou J, Guan X, Ding Y, Wang S, Khan M, Xin Y, Li S, Ma Y. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:381. doi: [10.3389/fcimb.2017.00381](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00381)
- Gózd-Barszczewska A, Koziol-Montewka M, Barszczewski P, Młodzińska A, Humińska K. Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(3):416-22. doi: [10.26444/aaem/75456](https://doi.org/10.26444/aaem/75456)
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-31. doi: [10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414)
- Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and

- Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e004947. doi: [10.1161/JAHA.116.004947](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004947)
- Yadav M, Verma MK, Chauhan NS. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol.* 2018;200(2):203-17. doi: [10.1007/s00203-017-1459-x](https://doi.org/10.1007/s00203-017-1459-x)
- Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(11):G1288-95. doi: [10.1152/ajpgi.00341.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00341.2012)
- Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2343-50. doi: [10.1111/jcmm.14195](https://doi.org/10.1111/jcmm.14195)
- Nowiński A, Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition.* 2018;46:7-12. doi: [10.1016/j.nut.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.001)
- Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(6):761-6. doi: [10.1097/HCO.0000000000000445](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000445)
- Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1010-6. doi: [10.1038/ki.2012.440](https://doi.org/10.1038/ki.2012.440)
- Liu Z, Li J, Liu H, Tang Y, Zhan Q, Lai W, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2019;284:121-8. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.038](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.038)
- Moran-Ramos S, López-Contreras BE, Canizales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Arch Med Res.* 2017;48(8):735-53. doi: [10.1016/j.arcmed.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.003)
- Fu J, Bonder MJ, Cniet MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA, et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res.* 2015;117(9):817-24. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.115.306807](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306807)
- Pluznick JL. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):25. doi: [10.1007/s11906-017-0722-5](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5)
- Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes.* 2016;2016:7353642. doi: [10.1155/2016/7353642](https://doi.org/10.1155/2016/7353642)
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-96. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.117.309715](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715)
- Kaska L, Sledzinski T, Chomiczewska A, Dettlaff-Pokora A, Swierczynski J. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8698-719. doi: [10.3748/wjg.v22.i39.8698](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i39.8698)
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55-60. doi: [10.1038/nature11450](https://doi.org/10.1038/nature11450)
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 2015;528(7581):262-6. doi: [10.1038/nature15766](https://doi.org/10.1038/nature15766)
- Xie J, Lu W, Zhong L, Hu Y, Li Q, Ding R, et al. Alterations in gut microbiota of abdominal aortic aneurysm mice. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):32. doi: [10.1186/s12872-020-01334-2](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01334-2)
- Shikata F, Shimada K, Sato H, Ikedo T, Kuwabara A, Furukawa H, et al. Potential Influences of Gut Microbiota on the Formation of Intracranial Aneurysm. *Hypertension.* 2019;73(2):491-6. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11804](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11804)
- Yang S, Li X, Yang F, Zhao R, Pan X, Liang J, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2019;10:1360. doi: [10.3389/fphar.2019.01360](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01360)
- Janeiro MH, Ramirez MJ, Milagro FI, Martinez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. doi: [10.3390/nu10101398](https://doi.org/10.3390/nu10101398)
- Antony S, Leon MP de. Probiotics and its relationship with the cardiovascular system. In: *Probiotics – Current Knowledge and Future Prospects.* InTech; 2018. doi: [10.5772/intechopen.75077](https://doi.org/10.5772/intechopen.75077)
- Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation.* 2018;138(22):2486-98. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714)
- Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell.* 2016;165(1):111-24. doi: [10.1016/j.cell.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011)
- Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, Kim S. The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):36. doi: [10.1007/s11906-017-0734-1](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1)

32. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Romero M, et al. Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(6):e1900616. doi: [10.1002/mnfr.201900616](https://doi.org/10.1002/mnfr.201900616)
33. Katsimichas T, Antonopoulos AS, Katsimichas A, Ohtani T, Sakata Y, Tousoulis D. The intestinal microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115(10):1471-86. doi: [10.1093/cvr/cvz135](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz135)
34. Ganesh BP, Nelson JW, Eskew JR, Ganesan A, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Prebiotics, Probiotics, and Acetate Supplementation Prevent Hypertension in a Model of Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. 2018;72(5):1141-50. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11695](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11695)
35. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331-40. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315)
36. Vasquez EC, Pereira TMC, Peotta VA, Baldo MP, Campos-Toimil M. Probiotics as Beneficial Dietary Supplements to Prevent and Treat Cardiovascular Diseases: Uncovering Their Impact on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3086270. doi: [10.1155/2019/3086270](https://doi.org/10.1155/2019/3086270)
37. Kitai T, Tang WH. Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(1):85-91. doi: [10.1042/CS20171090](https://doi.org/10.1042/CS20171090)
38. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*. 2018;50(10):893-903. doi: [10.1152/physiolgenomics.00070.2018](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00070.2018)
39. Amin AM, Mostafa H, Arif NH, Abdul Kader MA, Kah Hay Y. Metabolomics profiling and pathway analysis of human plasma and urine reveal further insights into the multifactorial nature of coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2019;493:112-22. doi: [10.1016/j.cca.2019.02.030](https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.030)
40. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. doi: [10.1186/s40168-019-0683-9](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9)
41. Malik M, Suboc TM, Tyagi S, Salzman N, Wang J, Ying R, et al. Lactobacillus plantarum 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circ Res*. 2018;123(9):1091-102. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313565](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313565)
42. Horvath A, Leber B, Feldbacher N, Tripolt N, Rainer F, Blesl A, et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Eur J Nutr*. 2020;59(7):2969-83. doi: [10.1007/s00394-019-02135-w](https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w)
43. Tang TW, Chen HC, Chen CY, Yen CY, Lin CJ, Prajnamitra RP, et al. Loss of Gut Microbiota Alters Immune System Composition and Cripples Postinfarction Cardiac Repair. *Circulation*. 2019;139(5):647-59. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235)
44. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26(4):1727-35. doi: [10.1096/fj.11-197921](https://doi.org/10.1096/fj.11-197921)
45. Mayerhofer CC, Kummel M, Holm K, Broch K, Awoyemi A, Vestad B, et al. Low fibre intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):456-66. doi: [10.1002/ehf2.12596](https://doi.org/10.1002/ehf2.12596)
46. Kitai T, Kirsop J, Tang WH. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(2):103-9. doi: [10.1007/s11897-016-0285-9](https://doi.org/10.1007/s11897-016-0285-9)
47. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):137-54. doi: [10.1038/s41569-018-0108-7](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0108-7)
48. Liu Z, Liu HY, Zhou H, Zhan Q, Lai W, Zeng Q, et al. Moderate-Intensity Exercise Affects Gut Microbiome Composition and Influences Cardiac Function in Myocardial Infarction Mice. *Front Microbiol*. 2017;8:1687. doi: [10.3389/fmicb.2017.01687](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01687)
49. Lataro RM, Imori PF, Santos ES, Silva LE, Duarte RT, Silva CA, et al. Heart failure developed after myocardial infarction does not affect gut microbiota composition in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(3):G342-8. doi: [10.1152/ajpgi.00018.2019](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00018.2019)

Certain aspects of the systemic etiopathogenesis of dystrophic-inflammatory periodontal diseases (a literature review)

O. M. Nemesh^{A,D,F}, Z. M. Honta^{B,D,E}, I. V. Shylivskiy^{B,C,F}, K. A. Moroz^{B,D}, O. O. Myhal^{C,F}

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

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

Keywords: periodontal disease, pathogenesis, generalized periodontitis, microcirculation, lipid peroxidation, antioxidant protection, immunological changes.

Zaporozhye
medical journal.
2024;26(2):154-158

*E-mail:
zoryanagonta@
gmail.com

Ключові слова: захворювання пародонта, патогенез, генералізований пародонтит, мікроциркуляція, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, імунологічні зміни.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 2(143).
С. 154-158

Aim. To study the main pathogenetic mechanisms in the development of dystrophic-inflammatory periodontal diseases by analyzing scientific research results covered in current specialized literature.

Material and methods. Searching, systematization, processing and analysis of scientific sources, which present modern theories of pathogenesis and development of dystrophic-inflammatory periodontal diseases.

Results. The conducted data analysis from modern literary sources proves that the progression of dystrophic-inflammatory periodontal diseases depends not only on the development of local inflammation in the periodontal tissues caused by the dental plaque microflora, but also it is a reaction to the influence of systemic factors. They lead to profound changes in the body internal environment and, as a result, to structural damage of the periodontal tissues. At the same time, the results obtained do not allow the authors to clearly assess the nature of these relationships and require further in-depth studies.

Conclusions. Understanding the pathogenetic mechanism of periodontal diseases allow developing optimal measures for their diagnosis, prevention and treatment.

Деякі аспекти системного етіопатогенезу дистрофічно-запальних захворювань пародонта (огляд літератури)

O. M. Немеш, З. М. Гонта, І. В. Шилівський, К. А. Мороз, О. О. Мигаль

Мета роботи – вивчення основних патогенетичних механізмів розвитку дистрофічно-запальних захворювань пародонта шляхом аналізу результатів наукових досліджень, що наведені в сучасній фаховій літературі.

Матеріали і методи. Здійснили пошук, систематизацію, опрацювання й аналіз наукових джерел, в яких наведено сучасні теорії патогенезу та розвитку дистрофічно-запальних захворювань пародонта.

Результати. Аналіз відомостей сучасної наукової літератури доводить, що прогресування дистрофічно-запальних захворювань пародонта залежить не тільки від розвитку локального запалення, що спричинене мікрофлорою зубної бляшки, в його тканинах, але є реакцією на вплив системних факторів. Вони призводять до істотних змін внутрішнього середовища організму та, як наслідок, до структурного ураження тканин пародонта. Втім, результати досліджень не дають підстав однозначно оцінити характер цих зв'язків і обґрунтовують необхідність продовжувати роботу у цьому напрямі.

Висновки. Розуміння механізмів патогенезу захворювань пародонта дає можливість розробити оптимальні заходи з їх діагностики, профілактики та лікування.

Numerous studies and observations of recent decades have convincingly shown that chronic periodontal dystrophic-inflammatory diseases belong to the group of multifactorial diseases. An important role in their development is played by impairments in the immune system and metabolism, genetic predisposition, functional disorders of certain organs and systems, and other factors [1,2,3,4].

Aim

To study of the main pathogenetic mechanisms in the development of dystrophic-inflammatory periodontal diseases by analyzing the results of scientific research, covered in current specialized literature.

Insights into the mechanisms of the occurrence and progression of generalized periodontitis (GP) has advanced greatly over the past decades. Influential factors include violations of microcirculation and transcapillary exchange, the imbalance between immunocompetent systems, the

involvement of autoimmunity, and insufficient antioxidant protection [4,5,6,7].

Chronic dystrophic-inflammatory processes in the oral cavity are manifested not only by inflammation of periodontal tissues caused by pathogenic microorganisms, but also by a complex combined imbalance between protective mechanisms in the whole body: immune and endocrine, microcirculation, neurohumoral regulation, mineral metabolism, vitamin deficiency, changes in the connective tissue metabolism, psychosomatic disorders, endotoxocosis. All these leads to a weakened body resistance, and in combination with external factors (dental plaque microbial colonization) – to the GP development [4,6,8].

In the development of periodontal dystrophic-inflammatory diseases, the combined action of three pathogenetic factors has an important role to play: microorganisms, endogenous factors, and exogenous environmental influences. The oral cavity microflora is considered as one of the most important specific stimulants of triggering mucosal

immune response. Strengthened or weakened pathological effects of a pathogen on the periodontal tissues depends on the state of immunity, which regulates the balance between microbiocenosis and the oral mucosa tissues, in particular, through cytotoxic immune response [4,5,7].

One of the determining pathogenetic factors in the development of dystrophic-inflammatory periodontal diseases is violated regional hemodynamics and microcirculation in the gingival tissue. Blood circulation in the periodontal tissues is 3–5 times more intense than in other organs. Periodontal microvessels not only provide the trophic and oxygenizing function, but also constitute its hydraulic apparatus, taking an active role in the biomechanics of the maxillofacial segment. Microcirculation disorders are often a diagnostic sign of early trophic disorders in the oral mucosa tissues. Long-term damage to the endothelium of the vascular wall plays a key role in the pathogenesis of not only generalized diseases of the periodontal tissues, but also a number of systemic diseases [1,5,8].

Scientific studies have defined that a spastic state of arterioles occurred within the gingiva with the development of periodontitis, the number of functioning capillaries decreased, intravascular blood aggregation developed and blood circulation was disturbed. Changes in microcirculation occur already in the early stages of periodontitis development and determine the pathological process progression. Perivascular abnormalities are manifested by changes in connective tissue cells, degranulation of mast cells, transformation of histiocytes into macrophages; biochemical and physical-mechanical changes in the main substance surrounding microvessels. These changes, as a rule, do not arise in isolation, but form an integral part of the inflammatory process complex development, often caused by exogenous factors, including occupational hazards [4,9].

Damage to the vascular wall during periodontal inflammation causes the activation of intravascular adhesion and platelet aggregation, results in local blood coagulation with the possible development of disseminated intravascular coagulation syndrome. Hemostasis system disorders worsen the severity of inflammatory processes in the periodontal tissues. The main factors that change the capillary wall permeability are decreased PO_2 , increased PCO_2 levels, acidosis development due to the accumulation of under-oxidized metabolic products (lactic, pyruvic acid, etc.), as well as such powerful factors of permeability regulation as histamine, serotonin, bradykinin, prostaglandins, lysosomal enzymes, and others. The involvement of inflammation induced by a microbial factor aggravates and accelerates destructive processes in the periodontal tissues [1,4,9].

In the pathogenesis of dystrophic-inflammatory diseases of the periodontium, disordered lipid peroxidation plays an important part. Patients with GP have increased peroxidation processes in saliva and periodontal tissues. Conjugated dienes, trienes and malondialdehyde accumulate, the levels of which correlate with the severity and course of GP. The amount of peroxide oxidation substrates, arachidonic acid, thromboxanes and leukotrienes, increases. These toxic products cause periodontal tissue hypoxia, lead to metabolic changes and dystrophic disorders [10,11,12].

Excessive production of active oxygen species causes hypoxia of the periodontal tissues, leading to activation of free radical oxidation processes. The generation of active

oxygen species in tissues normally induces protective mechanisms – antioxidant and other defensive systems. In an imbalance in the ROS/antioxidant protection system with the prevalence of the former, the level of lipid peroxidation in cell membranes increases with their destruction, breakdown and release of endogenous toxins. Cell division is also impaired and unreactive products of lipid and protein peroxidic denaturation are accumulated. Activation of free radical oxidation in periodontal structures is one of the factors that inhibits its resistance to adverse effects, that sets the stage for unimpeded extension of the inflammatory process [13,14,15].

There is a specific system of antioxidant protection (AOP) in the human body to mitigate processes of lipid and protein peroxidation. The leading place in it is occupied by the intracellular enzyme catalase. The main enzymes of AOP traditionally include, in addition to catalase, superoxide dismutase (SOD), haloperoxidase, glutathione-S-transferase, glutathione reductase, ceruloplasmin, transferrin, and peroxiredoxins. The non-enzymatic link of AOP is represented by a number of low-molecular compounds, the most important among these are glutathione, vitamins E, C, A. Many researchers have demonstrated a decrease in the activity of catalase, SOD, transferrin and the central nervous system overactivity in patients with both initial forms of GP and severe stages of the GP development, especially in case of the disease exacerbation [16,17,18].

The development of dystrophic-inflammatory diseases of the periodontium is also related to an imbalance between biosynthesis and catabolism of the connective tissue intracellular component, especially non-collagen periodontal proteins. In chronic GP with the decreased activity of SOD, catalase, haloperoxidase, and cytochrome oxidase, the level of sulfhydryl groups in the gingiva increases, indicating protein breakdown [19,20]. There is a sharp decrease in the overall antioxidant activity of saliva, i.e. enzymatic systems of antioxidant protection, that causes the development of antioxidant “starvation” in the periodontal tissues. Because of increased processes of lipid peroxidation in the periodontal tissues, there is a decrease in lipoproteins, phospholipids, and triglycerides in dystrophic-inflammatory periodontal diseases. As a result, patients develop significant disorders of protein metabolism, manifested by hypo-, dysproteinaemia, and hypoalbuminemia, which are due to insufficient synthesis of individual proteins in the zone of slow and fast posttransferrins, as well as a decrease in the concentration of anti-inflammatory proteins of the acute phase. This leads to a stress on the entire system of antioxidant protection, which is evidenced by elevated levels of ceruloplasmin and transferrin in the blood of patients. In the midst of this, immune system dysfunction easily occurs [12].

The course of dystrophic-inflammatory periodontal diseases is accompanied by a cascade of immunological alterations in the body of patients. During the progression of dystrophic-inflammatory processes, the spectrum of antibodies to various types of microorganisms and pathologically changed periodontal tissues increases. At the same time, local factors of antimicrobial protection, for example, salivary lysozyme, are greatly reduced. Scientific studies have proven that the interlink between the direct pathogenic action of microorganisms and the immunopathological reaction to the periodontium determines the degree and

character of the damage. In this regard, some researchers note that the pathological process course in the periodontal tissues is driven more by the body immune response than by the microflora pathogenicity [2,5].

More than 530 species and subspecies of microorganisms have been detected in biofilm samples of the oral cavity, but at the moment, not all the periodontopathogens have been identified. It is believed that at the initial stages of periodontal inflammation, microbes act as chemotoxic agents that promote neutrophil, lymphocyte, and monocyte migration to the site of microbial invasion. These cells, under the influence of microbial products, release inflammatory mediators into the environment, causing a reaction of the microcirculatory bed, which is manifested by the dilation and increased permeability of blood vessels. Morphological studies have revealed an increase of the number of neutrophils and lymphocytes in the gingival fluid and exudate, the presence of lymphocytes within the epithelial layer [20,21]. An inflammatory process in chronic obstructive pulmonary disease has also been found to be accompanied by a significant production of interleukin 1 (IL-1). But dental plaque accumulation is accompanied by antibody synthesis to bacterial components and immune complexes formation causing complement activation. Moreover, after 4–7 days, a lymphoplasmacytic infiltrate is formed in the periodontal tissues, which produces mediators to induce the proliferation of lymphocytes. The proliferative response of lymphocytes translates into infiltration predominantly of plasma cells and macrophages. Further formation of a pathological pocket, destruction of the alveolar bone process and the tooth attachment apparatus is observed [1,17].

The development of dystrophic-inflammatory diseases of the periodontium leads to a significant immune restructuring of its tissues. In patients, antibodies are detected not only to the microorganisms of periodontal pockets, but also to their own pathologically changed tissues. An important place is given to periodontopathogenic bacteria that induce an increase in the level of pro-inflammatory cytokines with subsequent destruction of the periodontal tissues. Most often, these are *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. An association between dental plaque (biofilm) effect and the host immune response is important for the realization of bacterial pathogenicity. It depends on the number and virulence of periodontopathogenic microorganisms, resistance factors of patients, their immune status, etc. Inflammatory reactions are initiated in tissues, the cells of which secrete pro-inflammatory mediators, including prostaglandin E (PGE_i), IL-1, IL-6, matrix metalloproteinases, cytokines [22].

When studying local immunity, an increase in the concentration of lysozyme, β -lysines, secretory IgA (sIgA), serum IgA and IgG, total protein has been revealed in oral and gingival fluids at the initial phases and at the 1st stage of GP development. And as the severity and intensity of destructive-inflammatory changes in the periodontium increase, the levels of lysozyme and sIgA decrease [20]. Adaptive mechanisms break down at severe degrees of the disease, manifesting in the form of an inadequate regulation of macrophage and lymphocyte number, a decrease in the functional properties of neutrophils, inhibition of IgA and sIgA secretion processes at the local level, and a violation of mechanisms for mobilizing IgG from the bloodstream

[23]. In patients with GP, the content of epithelial cells and leukocytes in oral and gingival fluids increases three times compared to those in healthy people with a large percentage of immature epithelial cells [16].

Modern studies have proven the role of cytokines in the mechanisms of chronic inflammatory process development in the periodontal tissues along with other concepts of pathogenesis (“theory of bacterial plaque”, “theory of tissue trophic disturbance”), that became common as the “cytokine concept”. According to it, cytokines play a leading role in the development of chronic inflammatory processes in the periodontal tissues [24,25]. Proinflammatory cytokines not only adversely affect periodontal tissues, but also cause further activation of cytokine-producing cells, inhibit tissue repair and activate osteoclasts, leading to increased alveolar bone resorption [5,26,27].

Examinations of interleukin levels (IL-2, IL-6, IL-8) in GP patients with different clinical course (conditionally “favorable” and conditionally “unfavorable”), as well as TNF- α , IFN- γ , IL-12 and IL-4, have revealed a direct correlation between their levels and both clinical (inflammatory reaction activity in the periodontal tissues) and laboratory parameters in blood serum and oral fluid [9]. An increased IL-18 levels have been detected in the oral fluid of GP patients only during exacerbation, which may indicate the activation of monocytes / macrophages and dendritic cells, as their main source, in response to microbial aggression. The absence of anti-inflammatory IL-10 leads to elevated cellular bone resorption and reduced bone tissue formation [26].

Recent studies on the pathogenesis of periodontal diseases point to a number of changes in the body metabolic status, in particular, protein and carbohydrate metabolism [1,5,13,16]. Carbohydrates are involved in metabolic processes in the oral cavity, where the conditions for their assimilation by the microflora are almost ideal: constant temperature (~37 °C), moisture, close to the neutral pH value. Oral sucrose influences the composition of oral fluid and oral cavity metabolism. After eating simple carbohydrates, a peculiar burst of metabolic processes occurs due to microflora and dental plaque. Microorganisms very actively use carbohydrates for their needs and accumulate them as a reserve in the form of polysaccharide dextrans. Activation of glycolysis causes the accumulation of lactic, pyruvic and other acids in the oral cavity, the amount of which increases 9–16 times in the next 20 minutes after consuming carbohydrates, returning to the baseline level by 60–90 minutes, which causes acidification of the oral fluid.

Pyruvic acid (pyruvate) is one of the central intermediate metabolites of carbohydrate metabolism, formed in the process of glucose oxidation and glycogen breakdown in tissues, during lactic acid oxidation, and also as a result of the transformation of some amino acids. The content of pyruvic acid in human biological fluids is high, as it is involved in both carbohydrate and protein metabolism. Lactic acid, which is also a product of carbohydrate metabolism, is formed in the body as a result of pyruvic acid reduction as well as is the end product of glycolysis and glycogenolysis in anaerobic conditions. An increase in its concentration is observed in hypoxic conditions of the human body, including cardiovascular and respiratory diseases, blood loss, severe anemia, liver damage, acute purulent damage to tissues,

renal failure, malignant neoplasms, diabetes, significant physical exertion and convulsions, tetanus [27].

The enzyme lactate dehydrogenase (LDH) is a cytosolic enzyme found in all cells of the body, mainly in skeletal muscles, liver, skin, mucous membranes, as well as cells of some malignant tumors. In gingival biopsies from GP patients, the activity of some glycolytic and respiratory enzymes was studied, demonstrating the prevalence of tissue respiratory enzymes over glycolytic ones in clinically healthy periodontal tissues, and in the case of GP, prevailing glycolytic enzymes reduced the activity and disrupted the barrier function of gingival epithelial cells, resulting in epithelial attachment violation and the development of periodontal pockets. Glycogen accumulation in the periodontal tissues indicates abnormalities in glucose metabolism due to chronic inflammation. Metabolic acidosis and a decreased pH are responsible for a decrease in the intensity of carbohydrate oxidation. An increased LDH activity in the oral fluid and neutrophil granulocytes is explained by the fact that its main source is oral microorganisms, the number of which is increased in GP patients [17,28].

An increased LDH activity in the oral fluid may indicate the activation of anaerobic carbohydrate metabolism in periodontal tissue inflammation, the products of which (particularly the lactate) cause microcirculatory disorders with an increased permeability of periodontal vessels for high molecular weight substances. It has been proven that an increase in LGH activity inevitably led to acid-base imbalances, causing a decreased pH of the intracellular environment, and directly affecting other enzyme activities. An increased LDH activity indicates preconditions for an imbalance of carbohydrate metabolism at the cellular level in GP. Therefore, with periodontal dystrophic-inflammatory diseases, certain parameters of carbohydrate metabolism are changed, since hypoxia always develops in this disease, and it is known that any form of hypoxia leads to an increased levels of lactic acid [29].

Conclusions

1. Despite a considerable number of works focused on the study on the pathogenesis of periodontal diseases, mechanisms promoting the development of dystrophic-inflammatory changes in the periodontal tissues have not been fully studied.

2. The analysis of literary sources allows us to conclude that the progression of these processes depends not only on the development of local periodontal inflammation caused by the dental plaque microflora, but also it is a reaction to the influence of systemic factors that lead to profound changes in the body internal environment and, as a result, to structural damage of the periodontal tissues.

3. The results obtained do not allow the authors to clearly assess the nature of these relationships and require further in-depth studies. More detailed analyses of the pathogenetic mechanisms will allow developing optimal complex treatment and providing effective prevention of dystrophic-inflammatory periodontal diseases.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 27.12.2023

Information about the authors:

Nemesh O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1768-8281](https://orcid.org/0000-0002-1768-8281)

Honta Z. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9180-823X](https://orcid.org/0000-0001-9180-823X)

Shylyvskiy I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8544-1398](https://orcid.org/0000-0001-8544-1398)

Moroz K. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2201-2876](https://orcid.org/0000-0002-2201-2876)

Myhal O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8000-8827](https://orcid.org/0000-0001-8000-8827)

Відомості про авторів:

Немеш О. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Гонта З. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Шилівський І. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Мороз К. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Мигаль О. О., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

References

1. Kuzenko YV, Romaniuk AM. (2016). Zapalni zakhvoriuvannia parodontia: pathenez ta morfohenez [Inflammatory periodontal diseases: pathogenesis and morphogenesis]. Sumy: Sumy State University. 136 p. Ukrainian. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/141450435.pdf>
2. Herehuk VI, Dovhanych OV. [The influence of immune status on generalized periodontitis]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2013;13(3):22-6. Ukrainian.
3. Sichkoriz HA, Slaba OM, Minko LYU, & Bumbar ZO. Etiopatohetnychni mekhanizmy rozvytku zakhvoriuvannia parodontu na tli virusnoho urazhenia pechinky [Etiopathogenetic mechanisms of periodontal diseases against the background of viral liver diseases]. Actual problems of modern medicine. 2021;2(21):214-219. Ukrainian. doi: [10.31718/2077-1096.21.2.214](https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.214)
4. Baelum V, López R. Epidemiology of periodontal diseases. In: Textbooks in Contemporary Dentistry. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 57-78. doi: [10.1007/978-3-030-50123-5_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-50123-5_4)
5. Nemesh OM, Honta ZM, Slaba OM, Shylyvskiy IV. Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. Wiad Lek. 2021;74(5):1262-7. doi: [10.36740/WLek202105140](https://doi.org/10.36740/WLek202105140)

6. Ionel A, Lucaciu O, Tăbăran F, Berce C, Toader S, Hurubeanu L, et al. Histopathological and clinical expression of periodontal disease related to the systemic inflammatory response. *Histol Histopathol*. 2017;32(4):379-84. doi: [10.14670/HH-11-803](https://doi.org/10.14670/HH-11-803)
7. Mashchenko IS, Hudarian OO, Kucherenko TO. [Clinical, immunological and metabolic features of accelerated and quickly progressing options of generalized periodontitis]. *Suchasna stomatolohiia*. 2020;4:26-32. Ukrainian. doi: [10.33295/1992-576X-2020-4-26](https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-4-26)
8. Lira-Junior R, Figueredo CM, Bouskela E, Fischer RG. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. *J Periodontol*. 2014;85(12):1648-57. doi: [10.1902/jop.2014.140189](https://doi.org/10.1902/jop.2014.140189)
9. Shylyvskiy IV, Nemesh OM, Honta ZM. [Modern concepts of etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases, their relationship with pathology of urinary system]. *Bukovinian Medical Herald*. 2016;1(20):224-7. Ukrainian. doi: [10.24061/2413-0737.XX.1.77.2016.49](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.1.77.2016.49)
10. Lychkovska OL, Melnychuk GM. [Dynamics of pro- and antioxidant values using the photodynamic therapy in complex treatment of patients with the generalized periodontitis]. *Visnyk stomatolohii*. 2017;1:17-21. Ukrainian.
11. Melnychuk AS, Rozhko MM, Ersteniuk AM. [Indicators of proteins oxidative modification and antioxidant protection in oral fluid of patients with generalized periodontitis with partial teeth loss]. *Novyny stomatolohii*. 2012;4:96-8. Ukrainian.
12. Borysenko AV. [Biochemical grounding of generalized periodontitis complex treatment by scientists of the Dental Therapy Department of National Medical University n. a. O. O. Bogomolets]. *Stomatolohiia: vid nauky do praktyky*. 2014;1:12-20. Ukrainian.
13. Liu Z, Liu Y, Song Y, Zhang X, Wang S, Wang Z. Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: a meta-analysis. *Dis Markers*. 2014;2014:931083. doi: [10.1155/2014/931083](https://doi.org/10.1155/2014/931083)
14. Zaluzniak MS, Sopotnitska VV, Pohoretska KV. [Integral coefficient of the antioxidant protection processes – lipid peroxidation among the patients with generalized periodontitis in combination with osteoarthritis]. *Klinichna stomatolohiia*. 2011;4:11-4. Ukrainian.
15. Hrynovets IS, Kalyniuk TH, Buchkovska AY, Hrynovets VS. Vplyv inhibitoriv vilnoradykalnykh protsesiv na likuvannya khvorob slyzovoi obolonky porozhnyny rota ta parodonta [The effect of inhibitors of free radical processes on the treatment of diseases of the mucous membrane of the oral cavity and periodontium]. *Acta medica leopolensia*. 2012;18(4):61-5. Ukrainian.
16. Yarova SP, Bessmertnyi AA. Izuchenie aktivnosti fermentov rotovoi zhidkosti u bolnykh khronicheskim generalizovannym parodontitom [Study of the activity of oral fluid enzymes in patients with chronic generalized periodontitis]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2013;6:56-8. Russian.
17. Melnychuk HM, Kimak HB. [Dynamics of the antioxidant protection indicators in oral liquid of the young aged patients with generalized periodontitis in different course options, under the influence of complex therapy]. *Visnyk stomatolohii*. 2018;1:31-46. Ukrainian.
18. Kimak HB, Melnychuk HM. [Changes of indexes of peroxidation of lipids and peroxidation of proteins in oral liquid of young adults with generalized periodontitis as a result of complex treatment]. *Innovatsii v stomatolohii*. 2018;1:17-21. Ukrainian.
19. Hodovanets OI, Rozhko MM, Ersteniuk AM. [The state of the prooxidant system and the system of antioxidant protection of the oral fluid in children with clinical manifestations of gingivitis under conditions of excessive entry of nitrates into the organism]. *Bukovinian medical herald*. 2007;11(2):31-3. in Ukrainian.
20. Saveleva NM. Immunological aspects of generalized periodontitis (literature review). *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2018;2:110-5. Ukrainian. doi: [10.11603/2415-8798.2018.2.9122](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9122)
21. Castillo DM, Sánchez-Beltrán MC, Castellanos JE, Sanz I, Mayor-ga-Fayad I, Sanz M, Lafaurie GI. Detection of specific periodontal microorganisms from bacteraemia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *J Clin Periodontol*. 2011 May;38(5):418-27. doi: [10.1111/j.1600-051X.2011.01717.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01717.x)
22. Demkovych AY. [Disorders of immunological reactivity of organism in the pathogenesis of inflammatory parodontium diseases]. *Klinichna stomatolohiia*. 2015;2:30-7. Ukrainian.
23. Pyndus TA. Efficiency of treatment and prevention of complications of parodontitis in patients with metabolic syndrome. *Journal of education, health and sport*. 2017;7(10):170-6. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/5089>
24. Luo Y, Gong Y, Yu Y. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms are associated with cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *Arch Oral Biol*. 2013;58(9):1199-207. doi: [10.1016/j.archoralbio.2013.03.015](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.03.015)
25. Lastukhin YO, Voronov SA. Orhanichna khimiia [Organic chemistry]. Lviv: Tsentr Yevropy; 2009. Ukrainian.
26. Melnychuk GM. [The influence of complex treatment on cytokines in oral liquid at generalized periodontitis]. *World of Medicine and Biology*. 2011;1:134-8. Ukrainian.
27. Sánchez-Hernández PE, Zamora-Perez AL, Fuentes-Lerma M, Robles-Gómez C, Mariaud-Schmidt RP, Guerrero-Velázquez C. IL-12 and IL-18 levels in serum and gingival tissue in aggressive and chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2011;17(5):522-9. doi: [10.1111/j.1601-0825.2011.01798.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01798.x)
28. Melnychuk HM. Generalized periodontitis and parodontosis: markers of genetic predisposition, pathogenetic mechanisms of metabolic disorders and their complex correction [dissertation on the Internet]. Odesa: State Institution «Institute of Dentistry of Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 2008 [cited 2024 Jan 14]. Available from: <https://nra1.ukrintei.ua/en/searchdoc/0508U000245/>
29. Skrypnykov PM, Kolomiets SV, Senchakovych YV, Vitko YM. Korektsiia imunolohichnoho statusu patsientiv iz zakhvoriuvanniamy tkanyh parodonta v pisliaoperatsiyniy period [Correction of the immunological status of patients with periodontal tissue diseases in the postoperative period]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2012;2(2):106. Ukrainian.

Складний фенотип синдрому Туретта у десятирічного хлопця (клінічний випадок)

Т. В. Сорокман^{id}*A,D,E,F, Н. Я. Черней^{id}B,C, І. С. Сокольник^{id}C,E, В. Г. Остапчук^{id}B

Буковинський державний медичний університет, м. 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

Мета роботи – привернути увагу до симптомів, пов'язаних із синдромом Туретта (СТ), і дослідити їх взаємозв'язок із супутніми захворюваннями.

Матеріали і методи. Здійснили огляд наукової літератури щодо синдрому Туретта, пошук виконали за ключовими словами: «тики», «синдром Туретта», «туреттовий obsесивно-компульсивний розлад», «obsесивно-компульсивний розлад», «синдром дефіциту уваги з гіперактивністю». Пошук здійснили, використавши PubMed, MEDLINE, EMBASE. Беручи до уваги дослідження, здійснені за останні 10 років, проаналізували реферати 275 статей. Публікації до аналізу обирали за критерієм близькості до теми дослідження. Детально проаналізували результати досліджень, що наведені в 49 статтях.

Опис клінічного випадку туреттового obsесивно-компульсивного розладу ґрунтується на даних із первинної медичної документації пацієнта. Батьки хворого надали письмову інформовану згоду на участь.

Результати. Поширеність СТ досить варіабельна, залежить від епідеміологічних методів дослідження та становить у світі від 0,3 % до 1,0 %. Враховуючи методологічні обмеження більшості досліджень, справжній рівень поширеності може бути у 10 разів вищим. СТ – прогресивне захворювання, що характеризується закономірною етапністю. Розрізняють синдром Туретта-плюс, який включає, крім базисної симптоматики, obsесивно-компульсивний розлад (ОКР), синдром дефіциту уваги з гіперактивністю й автоагресивні дії. Нині тривають дослідження щодо етіології СТ. Так, вивчають вплив факторів довкілля, як-от інфекція або запалення, перинатальні ускладнення та хронічний психосоціальний стрес у дитинстві. У 70–80 % випадків СТ є спадковим, що робить його одним із найбільш спадкових нейропсихічних розладів, що виникають у дитинстві. Застосовано різні підходи до оцінювання генетичної архітектури СТ, включаючи дослідження генів-кандидатів, аналіз сегрегації та зв'язків, цитогенетику, варіанти кількості копій (CNV), дослідження рідкісних варіацій, вивчення загальногеномних асоціацій (GWAS) і секвенування цілого екзома (WES). Досі немає спеціального лабораторного або генетичного тесту для діагностики СТ. Фармакологічні методи лікування доступні, але часто неефективні; поведінкові та хірургічні методи лікування – на етапі розроблення.

Описано клінічний випадок СТ у хлопчика віком 10 років. Дебют захворювання – у 7-річному віці на фоні частих інфекцій з проявів цефалокаудальних моторних тиків і кількох голосових тиків (копролалія, ехोलалія) з приєднанням obsесивно-компульсивної поведінки (мізофобія, компульсивне збирання шкіри, самоудари, компульсії повторення). Наведений клінічний випадок викликає науковий інтерес в аспекті дещо запізнілої діагностики туреттового obsесивно-компульсивного розладу, а також свідчить про необхідність продовження пошуку ефективних методів діагностики та лікування.

Висновки. Випадок коморбідного ОКР і тикового розладу – унікальний ендотип, що поєднує екстерналізовані розгальмовані рухи СТ паралельно з інтерналізованим дистресом, що нагадує ОКР. Ці особливості необхідно враховувати клініцистам під час визначення методів лікування.

Ключові слова:
синдром Туретта, obsесивно-компульсивний розлад, клінічний випадок.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 2(143).
С. 159-166

*E-mail:
t.sorokman@gmail.com

Complex phenotype of Tourette syndrome in a ten-year-old boy (a clinical case)

T. V. Sorokman, N. Ya. Chernei, I. S. Sokolnyk, V. H. Ostapchuk

Aim. The aim of the work is to draw attention to the symptoms associated with Tourette syndrome and to examine the association with comorbid diseases.

Materials and methods. A review of the scientific literature on Tourette syndrome (TS) was conducted using the following keywords: "tics", "Tourette syndrome", "Tourette obsessive-compulsive disorder, TOCD", "obsessive-compulsive disorder, OCD", "attention deficit hyperactivity disorder, ADHD" using PubMed, MEDLINE, EMBASE as search engines. Taking into account studies conducted in the last 10 years, the abstracts of 275 articles were analyzed. Articles were selected for the study based on the criterion of their close relevance to the topic. The study results covered in 49 articles were examined in more detail. A description of a TOCD clinical case was prepared from primary medical documentation with parental informed consent.

Results. The prevalence of TS is quite variable, depends on epidemiological research methods and ranges from 0.3 % to 1.0 % worldwide. Given the methodological limitations of most studies, the actual prevalence may be 10 times higher. TS is a progressive disease and is characterized by regular stages. Tourette syndrome-plus is distinguished, including autoaggressive actions besides the basic symptoms of OCD and ADHD. The etiology of TS is still being studied. In particular, the impact of environmental factors is considered: infection or inflammation, perinatal complications and chronic psychosocial stress in childhood. In 70–80 % of cases, TS is a hereditary disorder, making it one of the most heritable childhood-onset neuropsychiatric diseases. Various approaches have been applied to assess the genetic architecture of TS, including candidate gene studies, segregation analysis, linkage analysis, cytogenetics, copy number variants (CNV), rare variation studies, genome-wide association studies (GWAS), and whole exome sequencing (WES). Currently, there is no specific laboratory or genetic test for TS diagnosis. Pharmacological

Keywords:
Tourette syndrome, obsessive-compulsive disorder, clinical case.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(2):159-166

treatments are available but often ineffective; behavioral and surgical treatments are under development. The clinical case of TS in a 10-year-old boy is described with an onset at the age of 7 years following frequent infections, manifested as cephalocaudal motor tics and several vocal tics (coprolalia, echolalia) with a progression to obsessive-compulsive behavior (mysophobia, compulsive skin picking, self-hitting, self-biting, repetitive compulsions). The presented clinical case is of great interest from the viewpoint of somewhat belated diagnosis of TOCD syndrome, as well as indicates the need to continue the search for effective methods of diagnosis and treatment.

Conclusions. The case of comorbid OCD and tic disorder is a unique endophenotype combining externalized disinhibited TS movements in parallel with internalized distress reminiscent of OCD. Clinicians should consider these features when choosing treatment methods.

Синдром Туретта – хронічний нервово-психічний розлад, що виникає в дитинстві, характеризується множинними руховими, голосовими тиками та є обтяжливим і для пацієнтів, і для постачальників медичних послуг [1].

Мета роботи

Привернути увагу до симптомів, пов'язаних із синдромом Туретта, і дослідити їх взаємозв'язок із супутніми захворюваннями.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили огляд наукової літератури щодо синдрому Туретта (СТ), пошук виконали за ключовими словами: «тики», «синдром Туретта», «туреттовий обсесивно-компульсивний розлад», «обсесивно-компульсивний розлад», «синдром дефіциту уваги з гіперактивністю». Пошук здійснили, використавши PubMed, MEDLINE, EMBASE. Беручи до уваги дослідження, здійснені за останні 10 років, проаналізували реферати 275 статей. Публікації до аналізу обирали за критерієм близькості до теми дослідження. Детально проаналізували результати досліджень, що наведені в 49 статтях.

Опис клінічного випадку туреттового обсесивно-компульсивного розладу ґрунтується на даних із первинної медичної документації пацієнта. Батьки хворого надали письмову інформовану згоду на участь.

Результати

Поширеність СТ досить варіабельна, залежить від епідеміологічних методів дослідження. За даними наукової літератури, поширеність у світі становить від 0,3 % до 1,0 % [2]. Епідеміологічні дослідження, здійснені в США, показали, що у 20 % дітей виявляють тики у дитинстві. За найкращими оцінками, поширеність СТ становить 4–8 випадків на 1000 дітей [3,4]. Поширеність СТ серед дітей і підлітків у Китаї становила 0,4 % [5], у Південній Кореї середня річна поширеність СТ становила 2,3–2,8 випадку на 1000 населення [6]. Систематичний огляд 21 популяційного дослідження дітей віком від 4 до 18 років показав поширеність СТ на рівні 0,52 % (95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,32–0,85). Втім, в окремих престижних дослідженнях показано, що поширеність може бути у 10 разів вищою [7,8]. Крім того, від 1 % до 3 % дітей і підлітків можуть мати більш легку або неідентифіковану форму патології [9]. На практиці сопіння носом, тики при кашлі інколи помилково діагностують як алергію, синусит або інші проблеми, пов'язані з дихальними шляхами. Тики моргання очима помилково ідентифікують як офтальмологічну проблему.

Останніми роками відбулися зміни у визначеннях тикових розладів. Критерієм діагностики СТ у DSM-IV-TR [10] визначено тривалість тиків не менше ніж один рік, за винятком будь-якого періоду без тиків тривалістю три і більше місяців. Однак цей критерій (про три місяці) вилучено в діагностичному і статистичному посібнику з психічних розладів п'ятого видання (DSM-V-TR) [11]. В МКХ-10 для верифікації СТ наведено такі критерії, як «множинні моторні тики» й один чи більше голосових. Втім, вказівку на наявність більше ніж одного моторного тикоу вилучено в МКХ-11.

В однофакторному метареґресійному аналізі («Рухові розлади: офіційний журнал Товариства рухових розладів») розмір вибірки дослідження ($p = 0,002$) і дата дослідження ($p = 0,03$) були значущими предикторами поширеності СТ [12]. В остаточній багатфакторній моделі, включаючи розмір вибірки, дату дослідження, вік і діагностичні критерії, лише розмір вибірки ($p < 0,001$) та діагностичні критерії (загальний $p = 0,003$), зокрема за DSM-IV-TR ($p = 0,005$), були незалежно пов'язані з варіаціями поширеності СТ у популяції. Враховуючи методологічні обмеження більшості досліджень, поширеність СТ, імовірно, насправді більша. У метааналізі поширеність транзиторного тикового розладу (тепер визначають як тимчасовий тиковий розлад, тики протягом періоду менше ніж 1 рік), хронічних вокальних тиків (фонічні тики тривалістю понад 1 рік, але без моторних тиків), хронічних моторних тиків (моторні тики тривалістю більше ніж рік, але без звукових тиків) і тикового розладу, що не уточнений іншим чином (тики, що не відповідають критеріям інших тикових розладів), оцінювали на рівні 3,0 %, 0,7 %, 1,7 % і 0,8 % відповідно [13].

СТ – прогресивне захворювання, що характеризується закономірною етапністю. Вік початку СТ – від 2 до 20 років, найчастіше патологія клінічно стартує у 7 років із симптомів синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), до 7 років з'являються прості моторні лицеві тики. У період від 8 до 10 років тики поширюються в каудальному напрямі з появою вокалізації. У віці 9–12 років гіперкінетичні розлади ускладнюються, з'являється сенсорний компонент, але діти ще здатні стримувати тики. Симптоми тиків, як правило, змінюються за тяжкістю та частотою, з поєднаннями старих і нових тиків, можуть посилюватися через психологічне або фізичне напруження (наприклад, через тривогу або втому) та зміни в навколишньому середовищі. Далі виникають обсесії та компульсії. Юнацький вік асоціюється з можливістю спонтанної ремісії. У третини пацієнтів тикозна симптоматика стає менш виразною, прояви СДУГ регресують або трансформуються. Інші поведінкові порушення зберігаються та можуть прогресувати. Для визначення тяжкості тиків розроблено

Таблиця 1. Тикозні розлади за МКХ-10 і DSM-V

МКХ-10 (F 95-98)		DSM-V (307)	
Шифр	Розлад	Шифр	Розлад
F95.0	Транзиторний тикозний розлад	307.21	Транзиторний тикозний розлад
F95.1	Хронічний руховий чи голосовий тикозний розлад	307.22	Хронічний руховий чи голосовий тикозний розлад
F95.2	Комбінований вокальний і множинний руховий тикозний розлад (СТ)	307.23	Комбінований вокальний і множинний руховий тикозний розлад (СТ)
F95.8	Інші тикозні розлади	307.20	Not Otherwise Specified (NOS)
F95.9	Невизначені	–	–

Ельську шкалу оцінювання тикозних проявів (YGTSS), переглянуто Ельський список симптомів СТ (TSSL-R) та Шкалу оцінювання тяжкості СТ (TSSS) [14, 15, 16]. Зазначимо, що у багатьох дітей можуть формуватися специфічні відчуття – провісники, що передують тикозним нападам і свідчать про їх виникнення найближчим часом.

Моторні тики варіюють від простих рухів до складних, у тому числі з імітацією рухів інших людей (ехо-праксія), непристойними жестами (копропраксія) та самошкодливими поведінками. Звукові тики також можуть бути простими та складними; в окремих випадках визначають вигукання нецензурних або агресивних слів (копролалія), повторення раніше сказаних слів (палілалія і ехололалія).

Тики можна далі класифікувати як клонічні (різкі, короткі посмикувальні рухи), тонічні (ізометричні скорочення) або дистонічні (стійкі аномальні рухи). Окремі автори розрізняють блокувальні тики, зокрема тимчасові переривання поточної рухової діяльності або мовлення без втрати свідомості. Класифікація тикозних розладів відповідно до діагностичних категорій МКХ-10 та DSM-V наведена у таблиці 1 [17, 18, 19].

СТ, крім основного симптому – тиків, може поєднуватися з іншими коморбідними розладами психіки та поведінки. Тому розрізняють гіперкінетичний, тривожний (генералізований, сепараційний зумовлений розладом адаптації), обсесивно-компульсивний, депресивний розлади.

Крім традиційної форми СТ, розрізняють його гетерогенні варіанти, які у 1998 році класифікували британські вчені Майкл Робертсон і Саймон Барон-Коен [20]. Додатково описано повну (розгорнуту) форму синдрому з наявністю тиків, копро-, ехололалії та паліфеноменів, а також синдром Туретта-плюс, який включає, крім базисної симптоматики, ОКР, СДУГ й автоагресивні дії.

Дослідження щодо етіології СТ тривають. Так, вивчають вплив факторів довкілля: інфекції або запалення [21], перинатальних ускладнень [22] та хронічного психосоціального стресу в дитинстві [23]. Чималий науковий інтерес викликає вивчення ролі запалення в патофізіології тиків. Автори огляду щодо імунологічних механізмів у патофізіології тикових розладів стверджують, що вроджені й адаптивні системні імунні шляхи та нейрозапальні механізми відіграють важливу роль у патогенезі принаймні деяких пацієнтів із СТ [24]. Постулювали також, що гіперреактивні системні імунні шляхи та нейрозапалення можуть допомогти пояснити природні коливання симптомів тикового розладу з часом. Як приклад наслідків інфекцій показано, що симптоми і тики, й ОКР іноді посилюються у зв'язку з інфекцією

SARS-CoV-2. Вважають, що це збільшення пов'язане не тільки з власне інфекційним агентом, але й з підвищеним екологічним стресом у зв'язку з карантинном і впливом соціальних протоколів, що можуть захочувати примусові дії (прибирання, перевірка та миття рук) [25, 26]. Вивчали зв'язок СТ зі стрептококовою інфекцією [27]. Результати Європейського багатоцентрового дослідження тиків у дітей (EMTICS) у 16 європейських центрах не підтвердили зв'язок СТ і стрептококової інфекції [28].

У 70–80 % випадків СТ є спадковим, що робить його одним із найбільш спадкових нейропсихічних розладів, що виникають у дитинстві. Застосовано різні підходи до оцінювання генетичної архітектури СТ, включаючи дослідження генів-кандидатів, аналіз сегрегації та зв'язків, цитогенетику, варіанти кількості копій (CNV), дослідження рідкісних варіацій, загальногеномних асоціацій (GWAS) і секвенування цілого екзома (WES) (рис. 1) [29].

Міжнародний консорціум генетики з асоціації синдрому Туретта (TSAICG) та інші досліджували різні гени сприйнятливості дофамінергічних, серотонінергічних і глутаматергічних шляхів, як-от рецептори та транспортери DRD2, DAT1 (SLC6A3), HTR2A та EAAT1; пізніше здійснювали GWAS- і CNV-дослідження [30]. Кілька генів-кандидатів СТ було ідентифіковано, але не підтверджено. Імовірно, це пов'язано з малим розміром вибірки кожного дослідження та генетичною, фенотиповою гетерогенністю [31]. У результаті загальногеномного дослідження консорціуму Brainstorm ідентифікували три важливі набори генів, що включають передачу сигналів ліганд-керованих іонних каналів, лімфоцитарну та клітинну адгезію, трансинаптичні процеси передачі сигналів [32].

Клінічні критерії СТ за DSM-V включають:

- множинні моторні тики й один або більше голосових тиків протягом певного періоду хвороби, хоча не обов'язково одночасно;
- тики можуть наростати і слабшати за частотою, але зберігаються більше ніж рік з часу першого епізоду;
- початок у віці до 18 років;
- порушення не пов'язане з фізіологічним впливом речовини чи іншим захворюванням.

Досі немає спеціального лабораторного або генетичного тесту для діагностики СТ. Дані МРТ або КТ головного мозку зазвичай нормальні. Результати функціональної магнітно-резонансної томографії (фМРТ) пацієнтів із СТ показали, що додаткова рухова зона передає підготовчі сигнали, пов'язані з тиками, до первинної моторної зони та інших кортикальних ділянок, які пов'язані з моніторингом дій; після цього активація кортико-базальних гангліїв призводить до виникнення тиків [33]. Незважаючи на методологічну неоднорідність,

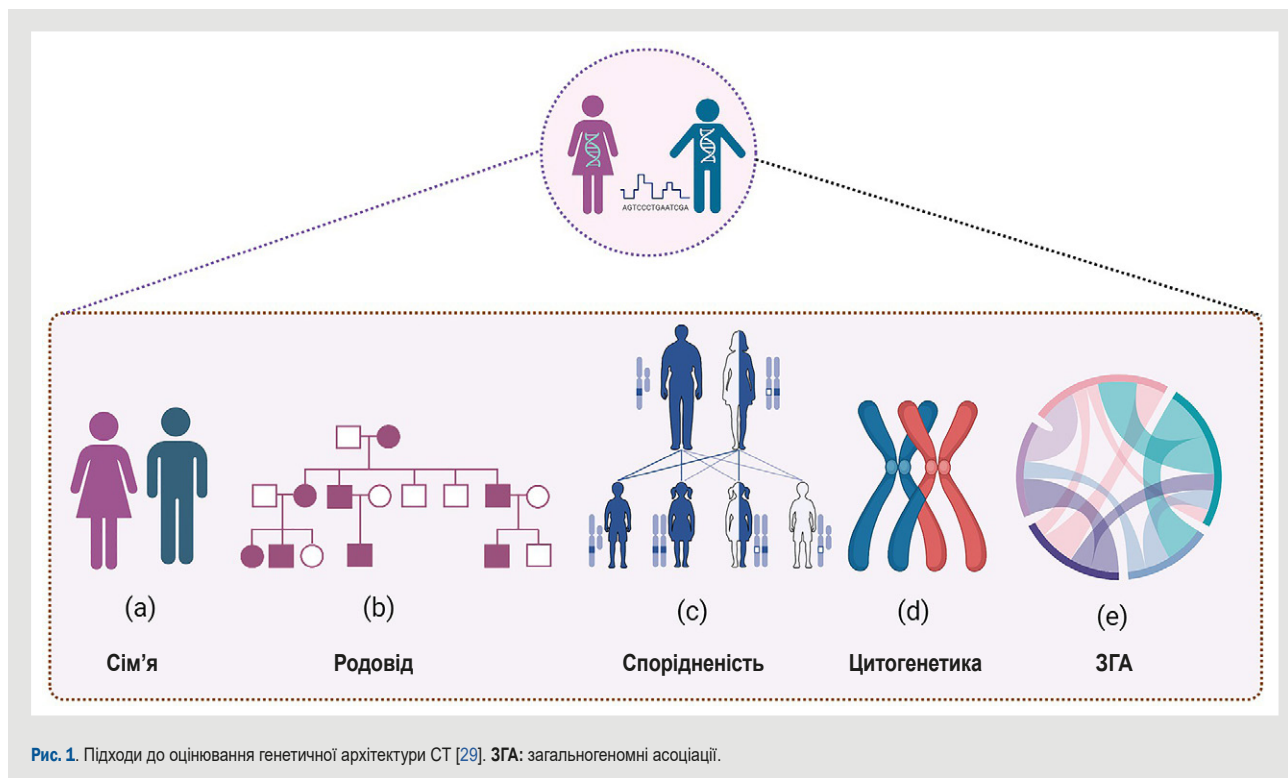


Рис. 1. Підходи до оцінювання генетичної архітектури СТ [29]. ЗГА: загальногеномні асоціації.

структурні дослідження МРТ виявили анатомічні маркери різних субфенотипів спектра СТ. Зауважимо, що ці результати одержали шляхом наукового ретельного вимірювання, і методики залишаються недоступними у клінічній практиці.

Дослідження типу «випадок – контроль» з використанням електроенцефалограми (ЕЕГ) у стані спокою у пацієнтів із СТ виявило ознаки зниження лобово-скронево-потилично-тім'яної зв'язності та дисфункціональну мережу внутрішнього дальнього зв'язку між лобовою та скронево-потилично-тім'яною частками. Ці параметри визначили як потенційні біомаркери для СТ [34].

Диференціювати СТ необхідно з іншими тикоподібними гіперкінезами та близькими до них станами, як-от гіпереклексії, звичні маніпуляції, стереотипії, манірні рухи та фокальні дистонії. Необхідно пам'ятати, що тики можуть мати структурний характер як результат черепно-мозкової травми, отруєння окисом вуглецю, рідше – перенесеного енцефаліту та малої хореї.

У 2011 році Європейське товариство з вивчення СТ (ESSTS) опублікувало перші європейські рекомендації щодо СТ, що ґрунтуються на чинних рекомендаціях, даних метааналізів, оглядів, клінічних випробувань і тематичних досліджень [35]. Фармакологічні методи лікування доступні, але часто не ефективні. Поведінкові та хірургічні методи лікування є перспективними, знаходяться на етапі розроблення. У педіатричній практиці розпочинати фармакотерапію потрібно лише при реальній дезадаптації пацієнта, оскільки більшість таких випадків мають транзиторний характер. Перевагу варто віддавати монотерапії мінімальними дозами таких нейролептиків, як галоперидол, флуфеназин, пімозид, рисперидон, сульпірид, тіаприд й арипіпразол, який особливо ефективний у разі поєднання СДУГ, психотичних розладів і тиків.

Клінічний випадок

Хлопчик віком 10 років. З анамнезу відомо: дитина від першої вагітності; матері на час народження дитини було 25 років, батькові – 26 років, хронічних захворювань не мають. Вагітність, зі слів матері, перебігала без особливостей. Матір під час вагітності курила. Маса тіла дитини при народженні становила 2750 г, довжина – 48 см; оцінка за шкалою Апгар – 6/8 балів. На грудному вигодовуванні дитина перебувала до 1 року. Хлопець перебував на обліку в педіатра як дитина, що часто та тривало хворіє. У віці 5 років – аденоектомія; часто хворів на тонзилофарингіти. У 6 років хлопець почав відвідувати школу.

У 7-річному віці пацієнт відчував лоскит, сверблячку або поколювання ділянках різних м'язових груп, спочатку з'явилися знизування плечима, потім додалися гримаси та посмикування шиею. Батьки не звертали увагу на зміни поведінки дитини та пояснювали це тим, що у класі, в якому навчався хлопчик, учні копіюють один одного. Згодом з'явилися більш складні моторні тики: цмокання губами, потирання обличчя, постукування по тілу, плескання по голові та тупотіння. Батьки звернулися по медичну допомогу. Встановлено діагноз: невроз нав'язливих станів. Однак призначене лікування не покращило стан дитини, навпаки, додалося покашлювання, бурчання, згодом – вимовляння непристойностей. Однокласники почали сторонитися хлопчика, потім на-сміхатися, а батьки дітей-однокласників звернулися до вчительки з вимогою вилучення дитини з класу. Родина це сприйняла як знущання та дискримінацію щодо їхньої дитини, хлопець переведений в іншу школу.

Стан пацієнта погіршувався, з'явився скрегіт зубами, що батьки визначили як прояв гельмінтозу. Матір самостійно лікувала хлопчика протигельмінтними засобами

(4 курси), але стан тільки погіршувався. Додалися компульсивне збирання шкіри, самоудари, самокусання, компульсії повторення (читав окремі абзаци тексту повторно по кілька разів), страх забруднитися (постійне миття рук).

Повторно до педіатра звернулися, коли хлопцю було 10 років. Здійснили обстеження: загальний аналіз крові, сечі – без патологічних змін; біохімічне дослідження крові, зафіксовано підвищення трансаміназ у 1,5 раза, титру АСЛО – 2,2 раза, СРБ – в 1,7 раза; гормональне дослідження (ФСГ, ЛГ, ТТГ, тестостерон) – без відхилень від норми; ЕЕГ, ЕКГ – без відхилень від норми. Консультований в дерматолога, невролога, отоларинголога, офтальмолога.

Направлений у Національну спеціалізовану дитячу лікарню МОЗ України «Охматдит». Здійснили додаткове консультування та обстеження (ЕЕГ, МРТ). Встановлено діагноз: дитячий аутоімунний нервово-психічний розлад, пов'язаний зі стрептококовою інфекцією (PANDAS) (?) Синдром Туретта (?). Надалі за результатами консультацій спеціалістів (психіатр, психолог, імунолог, генетичне дослідження – інверсія гена *SLITRK1* на 13q31.1) та обстеження, включаючи Індекс діагностичної впевненості (Diagnostic Confidence Index), встановлено діагноз: obsесивно-компульсивний розлад; синдром Туретта.

Рекомендовано поетапну фармакологічну та поведінкову терапію під спостереженням невропатолога, психіатра та психолога. Результатів лікування та будь-якої інформації щодо стану пацієнта немає, оскільки сім'я знаходиться за межами України.

Підтвердженням встановленого діагнозу є анамнестичні дані (куріння матері під час вагітності, стать (чоловіча), вік початку (7 років), часті гострі респіраторні вірусні та інші інфекції), наявність моторних тиків, що топографічно є цефалокаудальними, а також кількох голосових тиків (копролалія, ехололія), obsесивно-компульсивна поведінка (мізофобія, компульсивне збирання шкіри, самоудари, самокусання, компульсії повторення).

Дослідження показало, що стигматизація, соціальна дезадаптація, соціальна ізоляція, знущення та дискримінація часто викликані неправильним сприйняттям розладу педагогами й однолітками.

Обговорення

Тикові розлади, включаючи СТ, є нервово-психічними розладами, що часто є причиною звернення до педіатрів, дитячих неврологів і дитячих психіатрів [36]. Можливим поясненням варіабельності даних щодо поширеності СТ є те, що значна кількість пацієнтів із тиками не звертаються по медичну допомогу або не усвідомлюють, що у них є тики, оскільки вони є ледь помітними і не заважають у повсякденній діяльності. Це об'рутовує доцільність здійснення великого популяційного обсерваційного дослідження, щоб оцінити справжню поширеність СТ.

Під час пандемії COVID-19 у клініку зверталися багато підлітків, у яких раптово виникали сильні тики та тикоподібні рухи. Деякі випадки можна пояснити посиленням стресу, що загострює наявні тикові розлади в контексті поширених соціальних стресових факторів,

але інші випадки більше відповідали функціональному тикоподібному розладу. Подібні результати отримали й інші дослідники [37,38].

Вважають, що порівняно з СТ функціональні тики характеризуються відсутністю попереджувальних потягів і придушення, переважно трапляються у жінок, характеризуються наявністю інших функціональних симптомів, резистентністю до ліків проти тиків і відсутністю позитивної сімейної історії тикових розладів. Крім того, незрозуміло, які спеціалісти повинні займатися СТ, і це є причиною наступної фрагментації.

Основні симптоми СТ (тики) можна визначити як неврологічний гіперкінетичний руховий розлад. Втім характер розвитку нервової системи та високий рівень різних супутніх захворювань, як-от СДУГ або ОКР, свідчать про його належність до сфери дитячої та підліткової психіатрії. Це спричиняє активну міждисциплінарну дискусію та може бути ще однією причиною відсутності потужних і великих (між)національних дослідницьких проєктів у цій галузі. Зауважимо, що відрізнити СТ від інших рухових розладів не складно, важливо виявити супутні захворювання та їхній внесок у СТ [39].

Клінічні ознаки тиків і функціональні тикоподібні рухи збігаються та можуть співіснувати. Це може ускладнити диференціацію тиків від функціональних тикоподібних рухів. Серед педіатричних пацієнтів з ОКР понад 50 % мають тики, а в 30–60 % пацієнтів із СТ виявляють симптоми ОКР [40]. ОКР і тикові розлади, як-от СТ, – добре відомі захворювання у педіатричній популяції, що можуть виникати окремо, але часто є супутніми захворюваннями в одного пацієнта. Протягом останніх 10–15 років зростає обізнаність про «перекриття» нейросхем тиків і ОКР, а також визначають проміжний фенотип, відомий як туреттовий ОКР (ТОКР). При ТОКР симптоми залежать від особливостей і ОКР, і СТ, відрізняються від будь-якого розладу окремо. ТОКР існує в континуумі з СТ та ОКР, перетинає межі кожного з них і має специфічні характеристики обох розладів. Розуміння того, чому в одних людей виникає ізольований СТ, в інших – ОКР, пов'язаний із тиками, а в третіх розвивається ТОКР, все ще дуже обмежене.

ТОКР є і зовнішнім, і інтерналізованим розладом. Він поєднує екстерналізовані розгальмовані рухи СТ паралельно з інтерналізованим дистресом, що нагадує ОКР, коли поведінка не завершена «просто так». Цю поведінку названо «імпульсами», а не примусами, щоб допомогти позначити їх особливу феноменологію. Пацієнти з ТОКР мають думки, відчуття та поведінкові потяги на межі компульсії та тиків, що може становити труднощі для клінічного оцінювання, діагностики та лікування. Специфічна поведінка, яку визначають при ТОКР, як правило, складна, схожа на тики, хоча має компульсивний і почасти тривожний характер (табл. 2).

На відміну від DSM-4, який класифікував ОКР у спектрі тривожних розладів, DSM-5 визначає чітку діагностичну класифікацію obsесивно-компульсивних і споріднених розладів, що охоплює ОКР, а також тілесні дисморфічні розлади, трихотиломанію, розлади накопичення та ексцоріаційні розлади. Незважаючи на цю нову класифікацію, в DSM-5 ТОКР не визначено як незалежну діагностичну одиницю. Автори [41] рекомендують включити ТОКР до наступної версії DSM як специфічний

Таблиця 2. Диференційна характеристика синдрому Туретта та обсесивно-компульсивного розладу

Показник	Обсесивно-компульсивний розлад	Синдром Туретта	Туреттовий обсесивно-компульсивний розлад
Вік	11–15 років	6–9 років	7–13 років
Спадковість	37–47 %	58–77 %	Невідомо
Поширеність	1,0–3,0 %	0,4–1,0 %	Невідомо
Динаміка симптомів	Збільшення та зниження частоти симптомів, що зазвичай зберігаються, якщо їх не лікувати	60–75 % зникають у дорослому віці	Невідомо
Характеристика симптомів	Інтерналізація	Екстерналізація	Поєднання
Поведінка	Повторювані багатоступеневі компульсії	Повторювані моторні рухи, що зазвичай включають одну групу м'язів або частин тіла	Комплекс повторювальних рухів певної кількості, включаючи постукування, доторкування
Наслідки	Тривожні думки швидко зникають	Попереджувальний потяг швидко зникає	Попереджувальний потяг швидко зникає, якщо тики виконано «як слід»
Призупинення	Так, із зусиллям	Так, із зусиллям	Складніше зупинити, коли ОКР або СТ окремо

окремий діагноз, який потребує багатогранного терапевтичного підходу. Пропонують кваліфікаційну специфікацію «пов'язаного з тиком» ОКР, хоча ця характеристика просто вказує на будь-яку поточну або минулу історію тикового розладу, але не описує унікальну природу симптомів ТОКР. Це розрізнення є важливим, оскільки симптоми ТОКР не тотожні просто наявності коморбідного тикового розладу. Усе більше доказів свідчать, що ТОКР є проміжним нейропсихіатричним розладом, що відрізняється від СТ або ОКР окремо.

У цій статті описали клінічний випадок ТОКР у хлопця віком 10 років. У наведеному клінічному випадку були залучені невеликі кумулятивні внески кількох генетичних локусів, а також екологічні фактори, зокрема стрептококова інфекція та перинатальна травма.

ТОКР характеризується більш раннім віком початку, переважанням чоловіків і специфічними кластерами симптомів. Доцільне повне психіатричне обстеження з використанням скринінгового інструментарію: Опитувальника дитячої поведінки (CBCL), Опитувальника сильних сторін і труднощів дитини (SDQ) [42], напівструктурованого інтерв'ю для стандартизованого рейтингового оцінювання психічних розладів та визначення їх відповідності діагностичним критеріям МКХ-10 та DSM-5 – Оцінювання розвитку та благополуччя (DAWBA) [43]. У разі необхідності треба виконувати детальне фізичне і неврологічне обстеження, зокрема ЕЕГ. Основною метою обстеження є виключення інших можливих захворювань, що можуть мати подібні симптоми, наприклад фокальної епілепсії. Якщо є припущення про органічне ураження головного мозку, застосовують МРТ. Електрокардіографія, оцінювання функціонування щитоподібної залози або інші процедури (наприклад, метаболічні тести) не рекомендовані, якщо немає ознак відповідних порушень.

Зважаючи на те, що лікування СТ та ОКР відрізняється, комбінована терапія зазвичай потрібна для повної ремісії симптомів ОКР. У 2019 році Американська академія неврології (AAN) оновила настанову з лікування тиків у осіб із СТ та хронічними тиками [44]. Дослідження з удосконалення лікування цієї патології продовжуються [45,46,47,48].

Зуважимо, що у фаховій літературі зростає кількість досліджень, де показано: діти та підлітки із СТ відчують соціальні труднощі та зазнають соціальної стигматизації [49]. Показано, що діти та підлітки із СТ повідомляють про погіршення стосунків з однолітками, мають значно вищий ризик стигматизації та віктимізації

порівняно з однолітками, включаючи обзивання, знущання, глузування, дискримінацію та маргіналізацію [50]. Ці факти зафіксували й в описаному клінічному випадку, вони зумовили необхідність певного втручання психологів і педагогів.

Висновки

1. Поширеність синдрому Туретта доволі варіабельна та залежить від епідеміологічних методів дослідження.
2. Генетична схильність, аутоімунітет і фактори довілля можуть взаємодіяти, створюючи нейробіологічну вразливість до синдрому Туретта.
3. Поєднання синдрому Туретта та обсесивно-компульсивного розладу – унікальний фенотип, що включає екстерналізовані розгальмовані рухи синдрому Туретта паралельно з інтерналізованим дистресом, який схожий на обсесивно-компульсивний розлад.
4. Описаний клінічний випадок треба визначити як коморбідний (синдром Туретта та обсесивно-компульсивний розлад) і враховувати це під час визначення методів лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі ймовірних модифікованих факторів розвитку синдрому Туретта та обсесивно-компульсивного розладу, підвищенні ефективності диференційної діагностики та удосконаленні лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.12.2023

Після доопрацювання / Revised: 12.01.2024

Схвалено до друку / Accepted: 16.01.2024

Відомості про авторів:

Сорокман Т. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7615-3466

Черней Н. Я., асистент каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5649-1548

Сокольник І. С., студентка 6 курсу, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7632-885X

Остапчук В. Г., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-0964-2133

Information about the authors:

Sorokman T. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Chernei N. Ya., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Sokolnyk I. S., 6th-year student, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ostapchuk V. H., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

References

- Set KK, Warner JN. Tourette syndrome in children: An update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2021;51(7):101032. doi: [10.1016/j.cped.2021.101032](https://doi.org/10.1016/j.cped.2021.101032)
- Yang C, Zhang J, Zhao Q, Zhang J, Zhou J, Wang L. Trends of Tourette Syndrome in children from 2011 to 2021: A bibliometric analysis. *Front Behav Neurosci*. 2022;16:991805. doi: [10.3389/fnbeh.2022.991805](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.991805)
- Marino C, Khan K, Groom MJ, Hall SS, Anderson S, McNally E, et al. Patients' experience of accessing support for tics from primary care in the UK: an online mixed-methods survey. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):788. doi: [10.1186/s12913-023-09753-5](https://doi.org/10.1186/s12913-023-09753-5)
- Tinker SC, Bitsko RH, Danielson ML, Newsome K, Kaminski JW. Estimating the number of people with Tourette syndrome and persistent tic disorder in the United States. *Psychiatry Res*. 2022;314:114684. doi: [10.1016/j.psychres.2022.114684](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114684)
- Li Y, Yan JJ, Cui YH. Clinical characteristics of pediatric patients with treatment-refractory Tourette syndrome: An evidence-based survey in a Chinese population. *World J Psychiatry*. 2022;12(7):958-69. doi: [10.5498/wjp.v12.i7.958](https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i7.958)
- Choi S, Lee H, Song DH, Cheon KA. Population-Based Epidemiology of Pediatric Patients with Treated Tic Disorders from Real-World Evidence in Korea. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(10):764-72. doi: [10.1089/cap.2019.0050](https://doi.org/10.1089/cap.2019.0050)
- Ganos C, Münchau A, Bhatia KP. The Semiology of Tics, Tourette's, and Their Associations. *Movement disorders clinical practice*. 2014;1(3):145-153. doi: [10.1002/mdc3.12043](https://doi.org/10.1002/mdc3.12043)
- Abbasi P, Tanhaie S, Kazemian M. Prevalence of depression and anxiety in patients with Tourette syndrome; 1997 to 2022: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):160. doi: [10.1186/s13052-023-01562-0](https://doi.org/10.1186/s13052-023-01562-0)
- Roesner V, Rothenberger A, Rickards H, Hoekstra PJ. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):153-4. doi: [10.1007/s00787-011-0165-5](https://doi.org/10.1007/s00787-011-0165-5)
- Trull TJ, Vergés A, Wood PK, Jahng S, Sher KJ. The structure of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition, text revision) personality disorder symptoms in a large national sample. *Personal Disord*. 2012;3(4):355-69. doi: [10.1037/a0027766](https://doi.org/10.1037/a0027766)
- Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(3):220-3. doi: [10.4103/0019-5545.117131](https://doi.org/10.4103/0019-5545.117131)
- Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, Alabiso J, Mathews CA, Ben-Shlomo Y. Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2015;30(2):221-8. doi: [10.1002/mds.26089](https://doi.org/10.1002/mds.26089)
- Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012;47(2):77-90. doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002)
- Walkup JT, Rosenberg LA, Brown J, Singer HS. The validity of instruments measuring tic severity in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(3):472-7. doi: [10.1097/00004583-199205000-00013](https://doi.org/10.1097/00004583-199205000-00013)
- Martino D, Pringsheim TM, Cavanna AE, Colosimo C, Hartmann A, Leckman JF, et al. Systematic review of severity scales and screening instruments for tics: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2017;32(3):467-73. doi: [10.1002/mds.26891](https://doi.org/10.1002/mds.26891)
- Baumung L, Müller-Vahl K, Dyke K, Jackson G, Jackson S, Golm D, et al. Developing the Premonitory Urges for Tic Disorders Scale-Revised (PUTS-R). *Journal of neuropsychology*. 2021;15(1):129-142. doi: [10.1111/jnp.12216](https://doi.org/10.1111/jnp.12216)
- Ministry of Health of Ukraine. *Klasyfikator khvorob ta sporidnykh problem okhorony zdorovia* [Classification of Diseases and Related Health Problems]. HK 025:2021. Ukrainian. Available from: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/nacjonalnyj-klasyfikator-nk-025.pdf>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. 2013;5(5). doi: [10.1176/appi.books.9780890425596](https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596)
- Martsenkovskiy IA, Dubovyk KV, Pavlenko TS. Tykozni rozlady: osoblyvosti diahnozyky ta terapevtychni stratehii [Tic disorders: diagnostic features and therapeutic strategies]. *NeyroNEWS*. 2017;2:31-6. Ukrainian.
- Baron-Cohen S, Mortimore C, Moriarty J, Izaguirre J, Robertson M. The prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in children and adolescents with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40(2):213-8.
- Orlovska S, Vestergaard CH, Bech BH, Nordentoft M, Vestergaard M, Benros ME. Association of Streptococcal Throat Infection With Mental Disorders: Testing Key Aspects of the PANDAS Hypothesis in a Nationwide Study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):740-6. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2017.0995](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0995)
- Johnson KA, Worbe Y, Foote KD, Butson CR, Gunduz A, Okun MS. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2023;22(2):147-58. doi: [10.1016/S1474-4422\(22\)00303-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00303-9)
- Rizzo R, Gulisano M, Martino D, Robertson MM. Gilles de la Tourette Syndrome, Depression, Depressive Illness, and Correlates in a Child and Adolescent Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(3):243-9. doi: [10.1089/cap.2016.0120](https://doi.org/10.1089/cap.2016.0120)
- La Bella S, Scorrano G, Rinaldi M, Di Ludovico A, Mainieri F, Attanasi M, et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): Myth or Reality? The State of the Art on a Controversial Disease. *Microorganisms*. 2023;11(10):2549. doi: [10.3390/microorganisms11102549](https://doi.org/10.3390/microorganisms11102549)
- Fontenelle LF, Albertella L, Brierley ME, Thompson EM, Destrée L, Chamberlain SR, et al. Correlates of obsessive-compulsive and related disorders symptom severity during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatr Res*. 2021;143:471-80. doi: [10.1016/j.jpsychires.2021.03.046](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.046)
- Khosravani V, Aardema F, Samimi Ardestani SM, Sharifi Bastan F. The impact of the coronavirus pandemic on specific symptom dimensions and severity in OCD: A comparison before and during COVID-19 in the context of stress responses. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2021;29:100626. doi: [10.1016/j.jocrd.2021.100626](https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2021.100626)
- Martino D, Schrag A, Anastasiou Z, Apter A, Benaroya-Milstein N, Buttiglione M, et al. Association of Group A Streptococcus Exposure and Exacerbations of Chronic Tic Disorders: A Multinational Prospective Cohort Study. *Neurology*. 2021;96(12):e1680-93. doi: [10.1212/WNL.00000000000011610](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011610)
- Schrag A, Martino D, Apter A, Ball J, Bartolini E, Benaroya-Milstein N, et al. European Multicentre Tics in Children Studies (EMTICS): protocol for two cohort studies to assess risk factors for tic onset and exacerbation in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(1):91-109. doi: [10.1007/s00787-018-1190-4](https://doi.org/10.1007/s00787-018-1190-4)
- Khodourth MA, Ahammad F, Khan YS, Mohammad F. The shared genetic risk factors between Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Front Neurol*. 2023;14:1283572. doi: [10.3389/fneur.2023.1283572](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1283572)
- Cappi C, Oliphant ME, Péter Z, Zai G, Conceição do Rosário M, Sullivan CAW, et al. De Novo Damaging DNA Coding Mutations Are Associated With Obsessive-Compulsive Disorder and Overlap With Tourette's Disorder and Autism. *Biol Psychiatry*. 2020;87(12):1035-44. doi: [10.1016/j.biopsych.2019.09.029](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.029)
- Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey ME, Colodro-Conde L, Ward J, et al. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):749-57. doi: [10.1038/mp.2016.49](https://doi.org/10.1038/mp.2016.49)
- Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, et al. Analysis of shared heritability in common brain diseases. *Science*. 2018;360(6395):eaap8757. doi: [10.1126/science.aap8757](https://doi.org/10.1126/science.aap8757)
- Martino D, Ganos C, Worbe Y. Neuroimaging Applications in Tourette's Syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 2018;143:65-108. doi: [10.1016/bs.in.2018.09.008](https://doi.org/10.1016/bs.in.2018.09.008)
- Jeda K, Black KJ. Recent progress on Tourette syndrome. *Fac Rev*. 2021;10:70. doi: [10.12703/r/10-70](https://doi.org/10.12703/r/10-70)
- Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, Stern JS, Murphy T, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):155-71. doi: [10.1007/s00787-011-0164-6](https://doi.org/10.1007/s00787-011-0164-6)
- Wu J, Zhou T, Guo Y, Tian Y, Lou Y, Feng J, et al. Video-based evaluation system for tic action in Tourette syndrome: modeling, detection, and evaluation. *Health Inf Sci Syst*. 2023;11(1):39. doi: [10.1007/s13755-023-00240-z](https://doi.org/10.1007/s13755-023-00240-z)
- Pringsheim T, Martino D. Rapid onset of functional tic-like behaviours in young adults during the COVID-19 pandemic. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3805-8. doi: [10.1111/ene.15034](https://doi.org/10.1111/ene.15034)

38. Schneider SA, Hennig A, Martino D. Relationship between COVID-19 and movement disorders: A narrative review. *Eur J Neurol*. 2022;29(4):1243-53. doi: [10.1111/ene.15217](https://doi.org/10.1111/ene.15217)
39. Yu D, Mathews CA, Scharf JM, Neale BM, Davis LK, Gamazon ER, et al. Cross-disorder genome-wide analyses suggest a complex genetic relationship between Tourette's syndrome and OCD. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):82-93. doi: [10.1176/appi.ajp.2014.13101306](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101306)
40. Fichna J P, Borczyk M, Plechota M, Korostynski M, Zekanowski C, Janik P. Genomic variants and inferred biological processes in multiplex families with Tourette syndrome. *Journal of psychiatry & neuroscience*. 2023;48(3):E179–E189. [10.1503/jpn.220206](https://doi.org/10.1503/jpn.220206)
41. Katz TC, Bui TH, Worhach J, Bogut G, Tomczak KK. Tourettic OCD: Current understanding and treatment challenges of a unique endophenotype. *Front Psychiatry*. 2022;13:929526. doi: [10.3389/fpsy.2022.929526](https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.929526)
42. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(5):581-6. doi: [10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x)
43. Marras A, Fineberg N, Pallanti S. Obsessive compulsive and related disorders: comparing DSM-5 and ICD-11. *CNS spectrums*. 2016;21(4):324–333. [10.1017/S1092852916000110](https://doi.org/10.1017/S1092852916000110)
44. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, Martino D, Jankovic J, Cavanna AE, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):896-906. doi: [10.1212/WNL.0000000000007466](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007466)
45. Andrén P, Jakubovski E, Murphy TL, Woitecki K, Tarnok Z, Zimmerman-Brenner S, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part II: psychological interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):403-23. doi: [10.1007/s00787-021-01845-z](https://doi.org/10.1007/s00787-021-01845-z)
46. George T, Emig M, Chand P, Hendry H. Successful Treatment of Tourette Syndrome With a Combination of Guanfacine and Aripiprazole: A Case Series. *Cureus*. 2023;15(5):e39573. doi: [10.7759/cureus.39573](https://doi.org/10.7759/cureus.39573)
47. Maxwell A, Zouki JJ, Eapen V. Integrated cognitive behavioral intervention for functional tics (I-CBIT): case reports and treatment formulation. *Front Pediatr*. 2023;11:1265123. doi: [10.3389/fped.2023.1265123](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1265123)
48. Gong H, Du X, Su A, Du Y. Pharmacological treatment of Tourette's syndrome: from the past to the future. *Neurol Sci*. 2024;45(3):941-62. doi: [10.1007/s10072-023-07172-2](https://doi.org/10.1007/s10072-023-07172-2)
49. Malli MA, Forrester-Jones R. "I'm not being rude, I'd want somebody normal": Adolescents' Perception of their Peers with Tourette's Syndrome: an Exploratory Study. *J Dev Phys Disabil*. 2017;29(2):279-305. doi: [10.1007/s10882-016-9524-y](https://doi.org/10.1007/s10882-016-9524-y)
50. Robertson MM, Banerjee S, Kurlan R, Cohen DJ, Leckman JF, McMahon W, et al. The Tourette syndrome diagnostic confidence index: development and clinical associations. *Neurology*. 1999;53(9):2108-12. doi: [10.1212/wnl.53.9.2108](https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.2108)