EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

9 - 3 (2021)

ISSN: 2663-5909 (print)
2664-4231 (online)

© Sumy State University

eumj.med.sumdu.edu.ua

ISSN 2663-5909
93
9 772663 590006

Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 9 № 3’ 2021
Vol. 9 Iss. 3’ 2021

Заснований у 1994 році
Founded in 1994

Суми, Сумський державний університет
Sumy, Sumy State University

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою Сумського державного університету протокол № 16 від 24.06.2021 р.

Адреса редакційної колегії:

board: вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми, Україна 40007

The address of the editorial

2 R.-Korsakova St., Sumy 40007 Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
http://eumj.med.sumdu.edu.ua

Свідоцтво про реєстрацію *КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р*.

Президією ВАК України (наказ № 455 від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано як наукове видання з медичних наук

© Сумський державний університет, 2021

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Сміян О. І. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Науковий консультант

Зімба О. О. (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна);

Редактор з питань наукової сумлінності

Бергілевич О. М. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Відповідальний редактор

Васильєва О. Г. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Редактор з питань розповсюдження в соціальних мережах

Чудаєва Ю. С. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

Редактор англомовного контенту

Алексахіна Т. О. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

Редактор з питань статистики

Васильєв Ю. К. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Smiyan O. I. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Scientific Consultant

Zimba O. O. (Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine);

Research Integrity Editor

Berhilevych O. M. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Managing Editor

Vasyliyeva O. G. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Social Media Editor

Chudaieva Yu. S. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

English Language Editor

Aleksakhina T. O. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

Statistics Editor

Vasyliyev Yu. K. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

Атаман О. В. - д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О. - канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Волосовець О. П. - д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАН України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Каргіна К. - кандидат наук, кафедра громадського здоров'я та клінічної медицини, Університет Умео, Швеція;

Лобода А. М. - д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Мощич О. П. - д-р мед. наук, професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна;

Плудовський П. - канд. мед. наук, доцент, відділ біохімії, радіоімунології та експериментальної медицини Дитячого меморіального інституту здоров'я, Варшава, Польща;

Погорєлов М. В. - д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Резніченко Ю. Г. - д-р мед. наук, професор, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна;

Ataman O. V. – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy Regional Oncology Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Volosovets O. P. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

Karhina K. - PhD in Public Health, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umea University, Sweden;

Loboda A. M. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Moshchych O. P. - M.D., Ph.D., D.M.Sc., Prof., Department of Pediatric Otolaryngology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

Płudowski P. - Assoc. Prof., Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland;

Pogorelov M. V. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Associate Professor, Sumy State University, Ukraine;

Reznychenko Yu. H. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine;

Романюк А. М. - д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б. - канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А. - д-р мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сміян С. І. - д-р мед. наук, професор, Тернопільский медичний університет, Тернопіль, Україна;

Средкова М. П. - д-р мед. наук, професор, Медичний університет, м. Плевен, Болгарія;

Стефан П. - д-р філософії, професор, директор інституту гістології та ембріології, медичний факультет, Університет ім. Коменського, м. Братислава, Словакія;

Усоніс В. - д-р мед. наук, професор, Клініка дитячих хвороб, медичний факультет, Вільнюський університет, Вільнюс, Латвія;

Фал А. М. - д-р мед. наук, професор, відділ алергії, легеневих захворювань та внутрішньої медицини Центральної клінічної лікарні МВС, Варшава, Польща;

Циркунов В. М. - д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь

Romaniuk A. M. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B. – PhD in Medical Sciences, University Duisburg-Essen, Institute of Anatomy, Essen, Germany;

Smiyanov V. A. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Smiyan S. I. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Ternopil Medical University, Ternopil, Ukraine;

Sredkova M. P. – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Pleven Medical University, Pleven, Bulgaria;

Stefan P. - M.D., PhD, Professor, Head of Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia;

Usonis V. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Clinic of Children Diseases, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Department of Allergy, Lung Diseases and Internal Medicine, Central Clinical Hospital of Ministry of Interior, Warszawa, Poland;

Tsyrkunov V. M. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ЗМІСТ CONTENTS

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ LITERATURE REVIEW

Людмила Ф. Горзов, Іван Ю. Гангур, Ігор В. Сорокопуд, Анжеліка С. Слободянюк ІНФЕКЦІЇ АСОЦІЙОВАНІ З МЕДИЧНОЮ ДОПОМОГОЮ В СТОМАТОЛОГІЇ	**202**	**Liudmyla F. Horzov, Ivan Yu. Hanhur, Ihor V. Sorokopud, Anzhelika S. Slobodyanyuk** HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN DENTISTRY
Юрій В. Шкатула, Юрій О. Бадіон, Павло В. Руденко МЕТОДИ ТА МОЖЛИВОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ РОТАЦІЙНО-ТОРСІЙНИХ ЗМІН ХРЕБТА В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СКОЛІОТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ	**209**	**Yuriy V. Shkatula, Yuriy O. Badion, Pavlo V. Rudenko** METHODS AND CAPABILITIES OF DETERMINATION OF ROTATIONAL-TORSIONAL CHANGES IN THE SPINE IN PATIENTS WITH SCOLIOTIC DISEASE
Володимир С. Личко, Микола М. Буртика ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ COVID-19	**219**	**Volodymyr Lychko, Mykola Burtyka** CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS OF COVID-19

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE

Альона А. Антонів, Зоряна Я. Коцюбійчук, Володимир В. Вівсянник, Віталій С. Смандич, Людмила В. Каньовська, Ольга Є. Мандрик, Оксана Д. Ляхович ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК (ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ) У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯ	**228**	**Aliona A. Antoniv, Zoriana Ya. Kotsyubiychuk, Volodymyr V. Vivsyanyk, Vitaliy S. Smandych, Lyudmyla V. Kanyovska, Olga Ye. Mandryk, Oksana D. Liakhovych** THE COURSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (CHRONIC PYELONEPHRITIS) IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OBESITY
Валентина П. Полянська, Віра І. Федорченко, Світлана В. Зачепило, Нелля О. Боброва ВПЛИВ ЕМУЛЬСІЇ ЕВГЕНОЛУ В ПОЛІСОРБАТІ-80 НА КЛІНІЧНІ ШТАМИ ГРИБІВ CANDIDA ALBICANS	**238**	**Valentyna P. Polanska, Vira I. Fedorchenko, Svitlana V. Zachepilo, Nellia A. Bobrova** EFFECT OF EUGENOL EMULSION IN POLYSORBATE-80 ON CLINICAL STRAINS OF CANDIDA ALBICANS
Ольга С. Чиняк, Ольга Є. Дубенко, Олександр О. Потапов ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЗНИЖЕННЯМ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ТА РІВНЕМ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СУДИННОЮ ДЕМЕНЦІЄЮ ТА МАЛИМ КОГНІТИВНИМ РОЗЛАДОМ	**247**	**Olha S. Chyniak, Olga Ye. Dubenko, Olexander O. Potapov** THE RELATIONSHIP BETWEEN DECREASED COGNITIVE FUNCTIONS AND the LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE, VASCULAR DEMENTIA, AND MILD COGNITIVE DISORDER

© Сумський державний університет, 2021 Sumy State University, 2021

Ігор Д. Дужий, Станіслав О. Голубничий, Юрій І. Мірошніченко, Олег М. Ясніковський, Ігор Я. Гресько, Степан Я. Пак РІДКІСНЕ СТОРОННЄ ТІЛО ГРУДНОЇ ПОРОЖНИНИ ЗА УМОВ ЕПІДЕМІЇ COVID-19	**256**	**Ihor D. Duzhyi, Stanislav O. Holubnychyi, Yuriy I. Miroshnichenko, Oleh M. Yasnikovskyi, Ihor Ya. Hresko, Stepan Ya. Pak** A RARE FOREIGN BODY IN THE CHEST UNDER COVID-19 EPIDEMIC CONDITIONS
Олена В. Каушанська, Олена В. Залявська, Ольга М. Ніка ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРИВОЖНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ Х	**262**	**Olena V. Kaushanska, Olena V. Zaliavska, Olha M. Nika** THERAPY OF PATIENTS WITH ANXIETY DISORDERS AND METABOLIC SYNDROME X
Юлія О. Заікіна КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА В ДИНАМІЦІ СТАНДАРТНОГО ЛІКУВАННЯ І СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ, ДОПОВНЕНОЇ КОМПЛЕКСОМ ЗАХОДІВ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ	**268**	**Julia A. Zaikina** CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OVER TIME IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA RECEIVING STANDARD THERAPY VS. STANDARD THERAPY WITH A COMPLEX OF REHABILITATION MEASURES

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL & EXPERIMENTAL MEDICINE

Олена І. Бахолдіна, Олексій Я. Олешко, Сергій Г. Гуща, Наталя О. Ярошенко РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРИГУЮЧОЇ ДІЇ МІНЕРАЛЬНОЇ РОЗВЕДЕНОЇ ХЛОРИДНОЇ НАТРІЄВОЇ ВОДИ СВЕРДЛОВИНИ № 1 МІСТА ОЧАКІВ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	**275**	**Olena I. Bakholdina, Oleksiy Ya. Oleshko, Serhiy H. Gushcha, Natalya O. Yaroshenko** FINDINGS ON THE CORRECTIVE EFFECT OF MINERAL DILUTED SODIUM CHLORIDE WATER FROM WELL NO. 1 OF OCHAKOV CITY UNDER THE CONDITIONS OF METABOLIC SYNDROME SIMULATION
Федір В. Гладких, Микола О. Чиж АНТИУЛЬЦЕРОГЕННА ДІЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ТА ЕФЕКТ ВПЛИВУ НИЗЬКИХ ТЕМПЕРАТУР ПРИ УШКОДЖЕННІ ТРАВНОГО ТРАКТУ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	**284**	**Fedir. V. Hladkykh, Mykola O. Chyzh** ANTIULCEROGENIC EFFECT OF CRYOPRESERVED PLACENTA EXTRACT AND THE EFFECT OF LOW TEMPERATURES ON THE DIGESTIVE TRACT INJURED BY DICLOFENAC SODIUM IN THE EXPERIMENT
Тетяна В. Рябенко ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ НА СТРУКТУРУ ТА ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ ОБМІН ТРАВМОВАНИХ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК СКЕЛЕТУ	**295**	**Tetiana V. Riabenko** INFLUENCE OF ANTITUMOR CHEMOTHERAPEUTICS ON THE STRUCTURE AND PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM OF INJURED LONG TUBULAR SKELETAL BONES

© Сумський державний університет, 2021 Sumy State University, 2021

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):202-208

Abstract

Liudmyla F. Horzov,
Ivan Yu. Hanhur,
Ihor V. Sorokopud,
Anzhelika S. Slobodyanyuk,
Department of Therapeutic Dentistry, Uzhhorod National University,Uzhhorod, Ukraine

HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN DENTISTRY

Introduction. The oral cavity is an ecological niche that is a constant source of opportunistic and pathogenic microorganisms, which in turn pose a risk of cross-contamination and can cause systemic infections. The purpose of the study was to analyze the literature on the occurrence of various infectious diseases associated with the provision of dental care, and to assess the risks of their cross-transmission on the basis of data available in the modern literature.

Materials and methods. Extensive collection and analysis of literature data was conducted. In addition, a survey was conducted involving 14 doctors of University Dental Clinic, LLC on the basis of the dental faculty of Uzhhorod National University, 4 doctors of the Transcarpathian Regional Dental Clinic after signing informed consent for personal data processing using a self-developed questionnaire.

Research results and their discussion. It has been established that dentists, like all healthcare professionals, face an identified risk of occupational exposure to pathogenic microorganisms such as HIV, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), various types of bacteria, so they must ensure proper procedure technique to combat cross-infections. However, despite the high level of awareness, it has been found that practical steps to prevent them are still insufficient.

Conclusions. All viruses and bacteria, including hepatitis B virus that poses the greatest risk of infection, can be transmitted to a patient or dental staff. Dentists must be fully aware of the risk of the spread of infectious agents and ensure effective procedure technique to control cross-infections.

Key words: cross infection, dentistry, viruses, bacteria, survey.

Corresponding author: Liudmyla F. Horzov, Department of Therapeutic Dentistry, Uzhhorod National University,Uzhhorod, Ukraine
e-mail: liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua

Резюме

Людмила Ф. Горзов,
Іван Ю. Гангур,
Ігор В. Сорокопуд,
Анжеліка С. Слободянюк,
кафедра терапевтичної стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

ІНФЕКЦІЇ АСОЦІЙОВАНІ З МЕДИЧНОЮ ДОПОМОГОЮ В СТОМАТОЛОГІЇ

Актуальність. Ротова порожнина – це екологічна ніша, що є постійним джерелом умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, які своєю чергою становлять небезпеку перехресного зараження та можуть спричинити системні інфекції.

Мета дослідження. Проаналізувати літературні джерела, щодо питання виникнення різних інфекційних захворювань, асоційованих з наданням медичної допомоги стоматологічного профілю та оціни-

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

ти ризики їх перехресної передачі на основі даних, наявних у сучасній літературі.

Матеріали та методи. Було проведено широкий збір та аналіз літературних даних досліджень, окрім цього, для дослідження було проведено опитування 14 лікарів ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка» на базі стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 4 лікарів Закарпатської обласної стоматологічної поліклініки після добровільної інформаційної згоди на обробку персональних даних за допомогою самостійно розробленої анкети.

Результати дослідження та їх обговорення. Установлено, що стоматологи, як і всі медичні працівники, стикаються з виявленим ризиком професійного впливу патогенних мікроорганізмів, таких як ВІЛ (HIV), вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV), різноманітні види бактерії, тому вони повинні забезпечувати належне проведення процедур боротьби з перехресними інфекціями. Проте, незважаючи на високий рівень обізнаності, виявлено, що практичні кроки для їх запобігання все ще недостатні.

Висновки. Усі віруси та бактерії, серед яких вірус гепатиту В представляє найбільший ризик виникнення інфекції, можуть

передаватися пацієнту або персоналу в стоматологічній практиці. Стоматологи повинні повністю усвідомлювати ризик розповсюдження інфекційних агентів та забезпечувати належне проведення ефективних процедур боротьби з перехресними інфекціями.

Ключові слова: перехресна інфекція, стоматологія, віруси, бактерії, опитування.

Автор, відповідальний за листування: Людмила Ф. Горзов**,** кафедра терапевтичної стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна
e-mail: liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Horzov LF, Hanhur IYu, Sorokopud IV, Slobodyanyuk AS. [Healthcare-associated infections in dentistry]. *EUMJ*. 2021;9(3):202-208
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):202-208

Introduction/Вступ

Ротова порожнина – це екологічна ніша, що є постійним джерелом умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, які своєю чергою становлять небезпеку перехресного зараження та можуть спричинити системні інфекції. Особливо це стосується стоматологічного профілю, оскільки ризик через відкритий та інвазивний характер процедур значно зростає. Інфекційні збудники можуть передаватися від пацієнта до персоналу та навпаки, наприклад: непрямим шляхом під час контакту з поверхнями, через обладнання та інструменти у разі недостатньої їх дезінфекції та стерилізації або безпосередньо контактуванням із джерелом інфекції через рукостискання між пацієнтами [1]. Також існує припущення про ймовірність поширення патогенів з гідроблока через аерозолі за допомогою стоматологічних наконечників. Відомо ряд біологічних рідин, через які можлива передача вірусних та бактеріальних збудників, зокрема, слина та кров пацієнта вважаються основними векторами поширення. Контамінація через кров відбувається парентерально через ураження шкіри та слизової оболонки внаслідок випадкових проколів забрудненими голками чи травмування гострим інструментарієм. Інфекції, що передаються повітрям, можуть також певною мірою виникати через неефективну вентиляційну систему в стоматологічному кабінеті. Загалом, ризик передачі залежить від дози збудника, його вірулентності, а також частоти впливу інфекційного матеріалу та стан імунної системи [2].

За останні роки в Україні констатується суттєве зростання захворюваності на СНІД, туберкульоз, вірусні гепатити. Ці інфекції несуть за-

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

грозу не тільки населенню, але й медичним працівникам, що працюють з хворими. Стоматологічна галузь унікальна тим, що персонал щодня безпосередньо або опосередковано контактує з травмованими тканинами, слиною та кров'ю. Всі учасники маніпуляцій ризикують заразитися такими серйозними інфекційними захворюваннями як вірус гепатиту В (HBV), А (HAV), С (HCV), ВІЛ-інфекція (HIV) і т.д. Так, до прикладу, у Великобританії, ймовірність передачі вірусу гепатиту В у загальній популяції становить 0,5 %, тоді як у стоматологів цей рівень становить приблизно 1,6 % [3].

Таблиця 1 – Інфекційні агенти, що становлять загрозу здоров'ю [2, 3, 5, 8-11, 13, 14, 16, 18]

Категорія	**Інфекційний агент**	**Шляхи передачі до людини**	**Спричинені патології**
Віруси (Coronaviridae)	*Coronaviridae*	Повітряно-крапельний	І – легкі захворювання верхніх дихальних шляхів
Віруси (Flaviviridae)	*Вірус гепатиту С (HCV)*	Контактний (через порізи), парентеральний, трансмісивний (через кров)	І – гепатит С, цироз печінки; К - карцинома печінки
Віруси (Flaviviridae)	*Вірус гепатиту G (HGV)*	Контактний (через порізи), парентеральний (через кров, плазму крові)	І – гепатит G
Віруси (Hepadnaviridae)	*Вірус гепатиту В (HBV)*	Контактний (через порізи), статевий, парентеральний (через кров, вагінальний секрет), вертикальний	І – гепатит В, цироз печінки; К - карцинома печінки
Віруси (Hepadnaviridae)	*Вірус гепатиту D (HDV)*	Контактний (через порізи), парентеральний (через кров, плазму крові)	І – гепатит G, який часто зустрічається у вигляді хронічного цирозу печінки
Віруси (Herpesviridae)	*Простий вірус герпесу (типи HSV-1, HSV-2)*	Контактний (порізи, рукопотискання, поцілунки (HSV-1)), статевий (HSV-2)	І – везикулярне висипання ротової порожнини та статевих органів, кератит, енцефаліт
Віруси (Retroviridae)	*Вірус імунодефіциту людини (типи HIV-1, HIV-2)*	Контактний, парентеральний (через кров), статевий, вертикальний	І – СНІД з летальним результатом; К – виникнення новоутворень
Віруси (Retroviridae)	*Т-лімфотропний вірус людини (типи HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5)*	Аліментарний, парентеральний (через кров), статевий	І, К - лейкемія, енцефаліт
Бактерії (Грам-негативні анаероби)	*Bacteroides fragilis*	Контактний (через порізи) через операції та укуси	І – пневмонія, пародонтит, дерматит, запалення жіночих статевих органів
Бактерії (Грам-негативні аеробні коки)	*Neisseria meningitidis*	Повітряно-крапельний	І – менінгіт
Гриби (Deuteromycetes)	*Candida albicans* та *Candida tropicalis*	Фекально-оральний, статевий	І – кандидоз шкіри, нігтів, ротової порожнини, піхви, рідко кандидоз внутрішніх органів
Bacteria (Грам-негативні аеробні бактерії)	*Fusobacterium necrophorum*	Контактний, аліментарний	І – інфекції порожнини рота, шкіри, сполучної тканини, кісток
Пріони	*Прогресуюча підкіркова дегенеративна енцефалопатія*	Аліментарний, контактний, вертикальний	І – Хвороба Кройцфельда–Якоба

Примітка: І - інфекційна або інвазивна активність; К - канцерогенна активність

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Мета дослідження. Проаналізувати літературні джерела щодо питання виникнення різних інфекційних захворювань, асоційованих з наданням медичної допомоги стоматологічного профілю, та оцінити ризики їх перехресної передачі на основі даних, наявних у сучасній літературі, а також провести опитування у формі анкетування серед стоматологів щодо обізнаності з професійними ризиками та застосування запобіжних заходів щодо поширення інфекційних хвороб.

Матеріали та методи. Було проведено широкий збір та аналіз літературних даних досліджень, що стосуються теми інфекційних захворювань асоційованих зі стоматологічною допомогою за методикою систематичного огляду у базах PubMed та Google Schoolar з використанням ключових слів: інфекція, віруси, бактерії, стоматологія, перехресна інфекція, infections, dentistry, dental practice, viruses, bacteria, cross-infection. Окрім цього, для дослідження було проведено опитування 14 лікарів ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка» на базі стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 4 лікарів Закарпатської обласної стоматологічної поліклініки після добровільної інформаційної згоди на обробку персональних даних за допомогою самостійно розробленої анкети, яка містила питання щодо обізнаності персоналу з професійними ризиками, відвідування відповідних тематичних семінарів, застосування запобіжних заходів з безпеки та досвіду виникнення ризиків у особистій практиці, тощо. Дані аналізувались за допомогою частотних таблиць для відображення відповідей стоматологічного персоналу.

Результати дослідження. Провівши опитування серед лікарів-стоматологів м. Ужгород за допомогою самостійно розробленої анкети ми отримали наступні результати. Весь стоматологічний персонал (18 осіб або 100 %) знав про можливі інфекційні захворювання, асоційовані з наданням стоматологічної допомоги, тому можна стверджувати про надзвичайно високий рівень обізнаності. Однак цей рівень не відобразився на кількості працівників, яка відвідувала тематичні семінари, згідно з табл. 2, третина працівників (6 осіб або 33,3 %) не брала участі у відповідних семінарах, незважаючи на те, що безперервна освіта є однією з найважливіших стратегій запобігання виробничим травматизмам та професійним захворюванням. П’ятнадцять лікарів (83,3%) були вакциновані проти гепатиту В, оскільки важливо, щоб всі працівники були належним чином щеплені, що підтверджується майже третиною випадків травмування від гострого інструменту за останні шість місяців (27,8 %).

Таблиця 2 – Відповіді лікарів-стоматологів

Запитання	Кількість відповідей	Відсоткове співвідношення (%)
Попереднє відвідування семінарів на тему професійних шкідливих факторів		
Так	27	71,1
Ні	11	28,9
Випадкові травми за останні 6 місяців		
Так	14	36,8
Ні	24	63,2
Попереднє вакцинування від гепатиту В		
Так	26	68,4
Ні	12	31,6

Контроль за поширенням перехресних інфекцій серед лікарів можна оцінити вище середнього. Виявилося, що дуже мало працівників використовують захисні окуляри чи щиток під час прийому пацієнтів (рис. 1). Використання захисних окулярів є важливим засобом запобігання виробничим травмам та зараженням, пов'язаними із використанням високошвидкісних обертових інструментів. Механізм боротьби з перехресними інфекціями, що застосовуються більшістю лікарів включає забезпечення стерилізації всіх інструментів перед використанням, зміну рукавичок перед кожним пацієнтом, використання масок для обличчя та миття рук до і після вдягання рукавичок. Результати опитування вказують на те, що рівень застосування всіх необхідних механізмів боротьби з інфекціями не досягає оптимального рівня, тому необхідно заохочувати лікарів до його вдосконалення.

Обговорення. Стоматологи, як і всі медичні працівники, стикаються з виявленим ризиком професійного впливу патогенних мікроорганізмів, таких як ВІЛ (HIV), вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV), різноманітні види бактерії, гриби та пріони, що можуть передаватися під час стоматологічних процедур (табл. 1) та спричиняють значні зміни в мікробіологічному середовищі на робочому місці лікаря [4]. Ці інфекційні агенти можуть бути присутніми в слині, крові та повітрі навколо інфікованих осіб [5].

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Рисунок 1 – Механізми боротьби з перехресною інфекцією

Перкутанний спосіб передачі інфекцій між пацієнтами та медичними працівниками є найнебезпечнішим, причиною цьому є проведення процедур у полі з обмеженим доступом та обмеженою видимістю, часто з використанням гострих інструментів, які є підставою повідомлень стоматологів про пошкодження рукавичок [6]. Нещодавнє дослідження в Квінсленді, Австралія, результат якого підтверджується іншими дослідженнями з Великобританії, показало, що 2 % латексних рукавичок і 5 % нітрилових рукавичок зазнали проколів після звичайних стоматологічних процедур, тому випадковий контакт зараженої крові зі шкірними покривами може становити небезпеку зараження для лікаря [7].

У період з червня 1995 р. по серпень 2001 р. Центром з контролю та профілактики захворювань (CDC) було зареєстровано 208 інцидентів з високим ризиком інфікування (199 випадків перкутанних ушкоджень, третина з яких була викликана голками шприців, 9 – попадання біоматеріалу на слизові оболонки та шкіру через інструменти). Двадцять сім пацієнтів (13 %) з відомих джерел були ВІЛ-позитивними, з яких 14 осіб мали клінічні симптоми ВІЛ-інфекції або високе вірусне навантаження. В ході дослідження виявилося, що три з чотирьох стоматологів контактували з біоматеріалом ВІЛ-позитивного пацієнта, решта 49 лікарів (24 %) проводили маніпуляції в осіб, яких надалі визнали ВІЛ-негативними. Всі лікарі пройшли курс пост-експозиційної профілактики ВІЛ (PEP) на протязі 9–25 днів. Жоден випадок не призвів до зараження ВІЛ. Ризик передачі вірусу гепатиту В (HBV) становить 1,8 % і є найсерйознішою вірусною гепатитною інфекцією через здатність викликати хронічну інфекцію у 85 % заражених [8]. Рекомендації Служби охорони здоров'я США щодо профілактики HBV передбачають подальше планування заходів та направлення на відповідну лікувальну терапію у разі зараження. Таким чином, важливо, щоб стоматологи залишались пильними щодо таких видів небезпеки, щоб запобігти інфікуванню пацієнтів [9,10].

Conclusions/Висновки

Усі віруси та бактерії, серед яких вірус гепатиту В представляє найбільший ризик виникнення інфекції, можуть передаватися пацієнту або персоналу в стоматологічній практиці. Деякі пацієнти не знають про свій інфекційний статус, оскільки передача збудників може призвести до тривалої безсимптомної інфекції, тому кожного пацієнта слід розглядати, як потенційно небезпечного. Стоматологи повинні повністю усвідомлювати ризик розповсюдження інфекційних агентів та забезпечувати належне проведення ефективних процедур боротьби з перехресними інфекціями, наприклад: гігієна рук, особистий захисний бар'єр, протоколи дезінфекції та стерилізації інструментів, знезараження поверхні. Незважаючи на те, що існує високий рівень обізнаності серед стоматологів стосовно інфекцій, асоційованих з наданням медичної допомоги, практичні кроки для їх запобігання все ще недостатні. Тому рекомендується періодично проводити семінари з питань професійних ризиків для всього стоматологічного персоналу для оновлення знань та введення рекомендацій у практику.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

В час пандемії COVID-19 доцільно вивчати шляхи профілактики, щодо поширення коронавірусної хвороби серед лікарів-стоматологів та пацієнтів.

References/Список літератури

1. Leggat PA, Smith DR. Prevalence of percutaneous exposure incidents among dentists in Queensland. *Aust Dent J*. 2006;51:158-61. doi: 10.1111/j.1834-7819.2006.tb00420
2. Ibrahim NK, Alwafi HA, Sangoof SO, Turkistani AK & Alattas BM. (2017). Cross-infection and infection control in dentistry: Knowledge, attitude and practice of patients attended dental clinics in King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Journal of infection and Public Health*, *10*(4), 438-445. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.06.002
3. Fagan EA, Partridge M, Sowray JH, et. al. Review of hepatitis non-A, non-B: the potential hazards in dental care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988 Feb;65(2):167-71. Review. doi: 10.1016/0030-4220(88)90160-0
4. Berheeva ZM, Garipova RV, Fazyilov VH, Gilmullina FS. *Professionalnyie zabolevaniya ot vozdeystviya biologicheskih faktorov* [Occupational diseases due to the influence of biological factors]. Kazan: 2008. 75 p.
5. Porter K, Scully C, Theyer Y, Porter S. Occupational injuries to dental personnel. *J Dent.* 1990;18:258-62. DOI: 10.1016/0300-5712(90)90025-a
6. Mahasneh AM, Alakhras M, Khabour OF, Al-Sa'di AG, Al-Mousa DS. Practices of Infection Control Among Dental Care Providers: A Cross Sectional Study. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2020;12:281-289. Published 2020 Jul 14. doi:10.2147/CCIDE.S261171
7. Emma Critchley, Michael N. Pemberton, Latex and synthetic rubber glove usage in UK general dental practice: changing trends, Heliyon, Volume 6, Issue 5,2020,e03889,ISSN 2405-8440, https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03889.
8. Cleveland JL, Barker L, Gooch BF, Beltrami EM, Cardo D The National Surveillance System for Health Care Workers Group of the Centers for Disease Control and Prevention. Use of HIV post-exposure prophylaxis by dental health personnel: An overview and updated recommendations. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:1619–26. doi: 10.14219/jada.archive.2002.0109.
9. Akimova GM. [*Prevention of occupational infection of medical workers with viral hepatitis and HIV infection]* Meditsina i zdravoohranenie: materialyi II Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii [*Medicine and health care: materials of the II International scientific conference*] Ufa, 2014, pp.70-72. (In Russian).
10. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2020;98(5):315-329. doi:10.2471/BLT.19.237149
11. Bake MCH. Faktoryi riska zdorovya meditsinskih rabotnikov [Health Risk Factors for Medical Workers] *Meditsina truda i promyishlennaya ekologiya* 2012; 3: 28–33.
12. [*Global health sector strategy on viral hepatitis*] 2016–2021. WHO / HIV / 2016.06 / WHO, 2016. – 56s.
13. Graboviy S, Dyachenko AG, Butenko VM. Poperedzhennia VIL-infikuvannia medychnykh pratsivnykiv vnaslidok profesiinoho kontaktu z patsiientamy [Prevention of HIV infection of healthcare workers due to professional contact with patients]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen.* 2013;1,(2): 226-233.
14. Rostamzadeh M, Afkhamzadeh A , Afrooz S. *et al.* Dentists' knowledge, attitudes and practices regarding Hepatitis B and C and HIV/AIDS in Sanandaj, Iran. *BMC Oral Health*. 18**,**220(2018). https://doi.org/10.1186/s12903-018-0685-1
15. Eggert FM, McLeod MH, Flowerdew G, McIntyre EW, Wasylyk J, Koschzeck L. Periodontitis-associated marker bacteria in an urban North American patient

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

population: Application of a commercial immunoassay. *J Periodontol* 1998; 69:1382-91.

16. Dahiya P, Kamal R, Sharma V, Kaur S. "Hepatitis" - Prevention and management in dental practice. J Educ Health Promot. 2015;4:33. Published 2015 May 19. doi:10.4103/2277-9531.157188
17. Gambhir RS, Singh G, Sharma S, Brar R. Occupational health hazards in current dental profession—A review. *Open Occupational Health Safety J* 2011; 3:57-64. DOI: 10.2174/1876216601103010057
18. Balasubramaniam R, Kuperstein AS, Stoopler ET. Update on oral herpes virus infections. Dent Clin North Am. 2014 Apr;58(2):265-80. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.001. PMID: 24655522.

(received 05.06.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 05.06.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Горзов Людмила Федорівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри терапевтичної стоматології, ДВНЗ «УжНУ», e-mail: liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua, телефон: 050-76-26-129

Гангур Іван Юрійович – старший викладач, кафедра терапевтичної стоматології ДВНЗ «УжНУ», e-mail: navjbb@gmail.com, телефон: 099-02-16-165

Сорокопуд Ігор Володимирович – старший викладач, кафедра терапевтичної стоматології ДВНЗ «УжНУ», e-mail: so680ar@gmail.com, телефон: 0662346607

Слободянюк Анжеліка Сергіївна – лаборант кафедри терапевтичної стоматології, ДВНЗ «УжНУ», e-mail: slobodyanyk2707@gmail.com, телефон: 0508343763

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):209-218

Abstract

Yuriy V. Shkatula
https://orcid.org/0000-0001-5689-6318
Department of Emergency Care and Disaster Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine;
Yuriy O. Badion
https://orcid.org/0000-0002-1646-282X
Department of Emergency Care and Disaster Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine;
Pavlo V. Rudenko
Department of Applied Materials Science and Technology of Structural Materials, Sumy State University, Sumy, Ukraine

METHODS AND CAPABILITIES OF DETERMINATION OF ROTATIONAL-TORSIONAL CHANGES IN THE SPINE IN PATIENTS WITH SCOLIOTIC DISEASE

The article presents an unstructured review of publications which describe methods and technologies for determining the parameters of spinal deformity in the horizontal plane in patients with scoliotic disease. Descriptiveness and clinical suitability of the most well-known and practically significant methods are investigated.

At X-ray investigation, the character and parameters of curvature are studied in three planes. In the frontal plane, the magnitude of the lateral arcs of deformation is determined; in the sagittal plane, the state of the spine profile is assessed. When studying the parameters of spinal deformation in the horizontal plane, there are rotational displacement and torsional deformation. The authors noted that the medical scientists often equal and confuse the two concepts.

Determining the characteristics of spinal deformity in the horizontal plane is an important tool for preoperative planning, while in conservative treatment and dynamic monitoring, the main attention is paid to the parameters of lateral curvature in the frontal plane.

The current trend of comprehensive examination of patients with scoliotic disease is the emergence of new, more informative methods for quantitative evaluation of the parameters of spinal deformity in the horizontal plane, which is primarily due to the development and improvement of technology. It should be noted that the study of the features of anatomical-structural, torsional changes is given insufficient attention. Further study of torsional changes of the vertebrae should lead to a better understanding of the mechanisms that cause scoliotic deformity, which will lead to the development of pathogenetic methods of treatment.

Dynamic assessment of rotational-torsional changes of the spine can be used as a predictor of progression in various types of scoliotic deformities, an indicator of the outcome of conservative and surgical treatment.

Key words: spine, scoliotic disease, rotation, torsion, diagnostics.

Corresponding author:
Yuriy V. Shkatula, Department of Emergency Care and Disaster Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine
e-mail: y.shkatula@med.sumdu.edu.ua

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Резюме

Юрій В. Шкатула
https://orcid.org/0000-0001-5689-6318
кафедра екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, м. Суми, Україна;
Юрій О. Бадіон
https://orcid.org/0000-0002-1646-282X
кафедра екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, м. Суми, Україна;
Павло В. Руденко,
кафедра прикладного матеріалознавства і технології конструкційних матеріалів, СумДУ, м. Суми, Україна

МЕТОДИ ТА МОЖЛИВОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ РОТАЦІЙНО-ТОРСІЙНИХ ЗМІН ХРЕБТА В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СКОЛІОТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ

У статті наведено несистематизований огляд публікацій, у яких описані методи й технології визначення параметрів деформації хребта в горизонтальній площині в пацієнтів зі сколіотичною хворобою. Досліджено інформативність та клінічну придатність найбільш відомих і практично значущих методів.

Під час рентгенологічного обстеження характер та параметри викривлення вивчають у трьох площинах. У фронтальній площині визначають величину латеральних дуг деформації, в сагітальній площині оцінюють стан профілю хребта. Під час вивчення параметрів деформації хребта в горизонтальній площині виділяють ротаційне зміщення і торсійну деформацію. Автори статті звернули увагу, що науковці нерідко ототожнюють та змішують ці два поняття.

Визначення характеристик деформації хребта в горизонтальній площині є важливим інструментом передопераційного планування, тоді як під час консервативного лікування та динамічного спостереження основну увагу приділяють параметрам латерального викривлення у фронтальній площині.

Сучасною тенденцією комплексного обстеження пацієнтів зі сколіотичною хворобою стала поява нових, більш інформативних методів кількісного оцінювання параметрів деформації хребта в горизонтальній площині, що насамперед зумовлено розвитком та вдосконаленням технологій. Необхідно зазначити, що дослідженню особливостей анатомо-структуральних, торсійних змін приділяють недостатню увагу. Подальше вивчення торсійних змін хребців повинно привести до кращого розуміння механізмів, які спричиняють сколіотичну деформацію, що сприятиме розробленню патогенетичних методів лікування.

Динамічне оцінювання ротаційно-торсійних змін хребта може бути використане як предиктор прогресування за різних типів сколіотичних деформацій, індикатор результату консервативного й хірургічного лікування.

Ключові слова: хребет, сколіотична хвороба, ротація, торсія, діагностика.

Автор, відповідальний за листування:
Юрій В. Шкатула, кафедра екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, м. Суми, Україна
e-mail: y.shkatula@med.sumdu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Shkatula YuV, Badion YuO, Rudenko PV**.** [Methods and capabilities of determination of rotational-torsional changes in the spine in patients with scoliotic disease]. *EUMJ*. 2021;9(3):209-218
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):209-218

Introduction/Вступ

Сколіоз – це загальний термін, що об'єднує різноманітну групу станів, які виявляються змінами форми й положення хребта, грудної клітки і тулуба.

Згідно із сучасними уявленнями сколіоз – це хвороба, що характеризується розвитком багатоплощинної деформації хребта, в разі прогресування якої відбуваються дислокація та порушення функції внутрішніх органів, погіршення якості життя й скорочення його тривалості [1, 2].

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Розрізняють «структуральний сколіоз» та «функціональний сколіоз», коли викривлення хребта є вторинним унаслідок певних позаспінальних причин (наприклад, різної довжини нижніх кінцівок або асиметрії тонусу паравертебральних м'язів) [3, 4]. Зазначимо, що функціональний сколіоз не є предметом обговорення цієї статті.

Приблизно у 20 % випадків сколіоз є вторинним щодо іншого патологічного процесу. Решта 80 % – це випадки ідіопатичного сколіозу. Підлітковий ідіопатичний сколіоз (Adolescent Idiopathic Scoliosis – AIS) з величиною деформації (за J. Cobb) понад 10° спостерігається в загальній популяції населення з поширеністю від 0,93 % до 12 % [5, 6].

Етіологія сколіозу не з'ясована, саме тому його називають ідіопатичним. За кілька століть з'явилася низка теорій виникнення сколіотичної хвороби: остеопатична, м'язова, рахітична, теорія статичних порушень, неврогенна, теорія генетичної детермінованості, теорія локальних змін хондрогенезу, теорії системних порушень (синтезу мукополісахаридів, ліпопротеїнів, мелатоніну) та ін. [7, 8, 9, 10, 11, 12]. В останніх рекомендаціях Міжнародного товариства ортопедичного та реабілітаційного лікування сколіозу (The International Scientific Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment – SOSORT) зазначено, що, спираючись на різноманітність теорій про причини розвитку ідіопатичного сколіозу, можна припустити його поліетіологічне походження [5].

Прогресування ідіопатичного сколіозу частіше спостерігається в жінок. У разі якщо величина деформації (за J. Cobb) становить від 10° до 20°, співвідношення серед пацієнтів дівчат і хлопчиків становить 1,3:1, збільшуючись до 5,4:1, якщо кут латерального викривлення 20–30°, та до 7:1 – для значень кута вище від 30° [13, 14, 15].

Існують численні класифікації сколіозу залежно від причини розвитку, характеристик деформації, віку пацієнта тощо [16, 17, 18, 19].

У нашій країні для оцінювання сколіотичної деформації найбільшого поширення набула класифікація, запропонована В. Д. Чаклiним у 1963 р, що характеризує викривлення хребта лише у фронтальній площині: I ступінь – кут деформації до 10°; II ступінь – кут деформації 11–25°; III ступінь – кут деформації 26–50°; IV ступінь – кут деформації понад 50° [20].

Міжнародним товариством ортопедичного та реабілітаційного лікування сколіозу (SOSORT) схвалену таку класифікацію (табл. 1).

Таблиця 1 – Класифікація ідіопатичного сколіозу

За віком		**За величиною деформації**		**За локалізацією**		
Вік на момент установлення діагнозу, років		**Кут деформації за Cobb, градусів**		**Відділ хребта**	**Апікальний хребець**	
					від	**до**
Інфантильний	0–2	Легка	До 20°	Шийний	–	C6–7
Ювенільний	3–9	Помірна	21–35°	Шийно-грудний	C7	T1
Підлітковий	10–17	Помірно тяжка	36–40°	Грудний	T1–2	T11–12
Дорослий	18+	Тяжка	41–50°	Грудо-поперековий	T12	L1
		Від тяжкої до дуже тяжкої	51–55°	Поперековий		L1–2
		Дуже тяжка	Понад 56°			

У системі діагностики сколіотичної деформації хребта обов'язковим є рентгенологічне обстеження пацієнта. Воно об'єктивізує візуальну клінічну картину патології; уточнює інформацію щодо локалізації дуг викривлення та їх параметрів, зміни анатомо-біомеханічних характеристик хребта, реберного каркаса грудної клітки й таза; ілюструє стан росткового кісткового потенціалу і структуральних морфологічних змін ураженого органа. Саме рентгенологічні дані є підставою для встановлення клінічного діагнозу, визначення адекватного коригувального впливу, вирішення експертних питань, оцінювання динаміки розвитку захворювання і ре-

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

зультативності проведеного лікування [21, 22, 23, 24].

Останнім часом набуває широкого використання комп'ютерна оптична топографія (КОТ) – метод тривимірної фотофіксації поверхні спини пацієнта, не пов'язаний із застосуванням іонізувального випромінювання. Цей метод дозволяє дистанційно та безконтактно за допомогою телевізійної камери описувати стан поверхні тулуба і хребетного стовпа пацієнта в трьох площинах [25].

Необхідно зазначити, що високотехнологічні методики променевого дослідження, такі як мультиспіральна комп'ютерна томографія й магнітно-резонансна томографія, рідко застосовують для вивчення та оцінювання параметрів викривлення хребта, у зв'язку з тим що вони не дозволяють проводити дослідження в положенні стоячи. До них вдаються лише за наявності больового синдрому або в разі підозри на запальні, пухлинні або дегенеративно-дистрофічні зміни хребта і спинного мозку [26, 27, 28].

Під час рентгенологічного обстеження параметри та характер викривлення вивчають у трьох площинах. У фронтальній площині визначають величину латеральних дуг деформації, в сагітальній площині оцінюють стан профілю хребта. Під час вивчення параметрів деформації хребта в горизонтальній площині виділяють ротаційне зміщення і торсійну деформацію [29, 30].

Під час аналітичного огляду літератури ми звернули увагу, що автори нерідко ототожнюють та змішують ці два поняття.

Тіло хребця є ключовим кістковим елементом опорної системи хребта [Pope M. H., 1989]. Воно складається із зовнішнього більш щільного кортикального шару і розміщеної всередині губчастої речовини, що має стільникову структуру. На відміну від кортикальної кістки, що характеризується високою міцністю, але низькою адаптивністю до деформації, губчастий шар може перерозподіляти (амортизувати) навантаження, деформуючись без порушень цілісності [31, 32].

Торсія хребта – це структуральні зміни анатомії хребців, що розвиваються по спіральній осі. Не варто плутати це явище з поняттям ротації, оскільки під час останньої відбувається зміщення хребців один щодо одного. Механізми, що керують обертанням хребців, не з'ясовані і невідомо, чи передує латеральне викривлення обертанню, чи навпаки [33, 34, 35, 36, 37, 38].

На сьогодні визначення характеристик деформації хребта в горизонтальній площині є важливим інструментом передопераційного планування, тоді як під час консервативного лікування та динамічного спостереження основну увагу приділяють параметрам латерального викривлення у фронтальній площині [39, 40, 41, 42, 43, 44].

Потребують подальшого вивчення взаємовідношення ротаційно-торсійних змін хребта з іншими складовими багатоплощинної деформації, їх зв'язок з анатомічним типом та етіологією хвороби. У вітчизняній науковій медичній літературі цим питанням присвячені лише поодинокі публікації.

Матеріали та методи дослідження

Подано несистематизований огляд публікацій, у яких описані методи й технології визначення параметрів деформації хребта в горизонтальній площині в пацієнтів зі сколіотичною хворобою за останні 20 років. Для проведення дослідження виконано пошуковий відбір наукових публікацій на серверах Medline та PubMed за такими ключовими словами: «scoliosis», «rotation», «torsion», «diagnosis». Як результат, у базах даних виявлено 215 повнотекстових статей, із яких 54 наукових праці, що відповідали критеріям включення, були відібрані для подальшого аналізування. У зв'язку з тим що в окремих наукових публікаціях класичні методи наведені з істотними відмінностями, ми вирішили за доцільне звернутися до першоджерел, датованих 1930 роком.

Мета дослідження – вивчення інформативності та клінічної придатності відомих методів визначення й оцінювання параметрів деформації хребта в горизонтальній площині під час обстеження пацієнтів з ідіопатичним сколіозом.

Результати та їх обговорення

Проаналізовано 54 наукових роботи, що відповідали критеріям включення. Ми зосередили увагу на найвідоміших та практично значущих методах обстеження хворих зі сколіотичною хворобою.

Один із найперших відомих методів визначення ротаційного зміщення хребта в разі сколіозу було запропоновано в 1948 році J. Cobb [45, 46] (рис. 1).

Метод полягає в оцінюванні локалізації проєкції остистого відростка щодо вертикального центра тіла хребця. Автор виділив п'ять градацій, де відсутність ротації позначається цифрою 0, ротація залежно від локалізації проєкції остистого відростка знаками від «+» до «+ + + +».

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

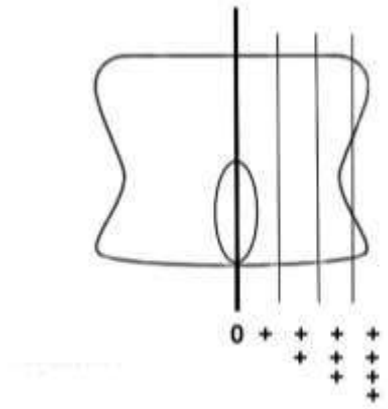


Рисунок 1 – Метод J. Cobb

Схема обмежена п'ятьма градаціями і не дозволяє кількісно визначити кут ротаційного зміщення. Інший недолік полягає в тому, що за наявності торсійно-структуральних змін анатомії хребця і власне остистого відростка відбувається спотворення результатів.

Метод простий у використанні, не потребує додаткового опромінення пацієнта порівняно з більш сучасними методами.

Метод запропонований у 1969 році C. Nash, J. Moe, інша назва – pedicle-метод (від pedicle – ніжка), що полягає у визначенні проєкційного розміщення ніжки дуги хребця стосовно бокової поверхні його тіла на випуклому боці деформації [47]. У нормі за відсутності ротації ніжки дуг хребця розміщені симетрично як до проєкційної тіні остистого відростка, так і до бічних сторін тіла хребця. Через середину тіла хребця проводять вертикальну лінію, після цього половину хребця на випуклому боці дуги умовно поділяють на три рівні частини. Автори зберегли розподіл величини ротації на п'ять стадій, назвавши їх грейдами (grades), які позначили в латинському алфавітному порядку від A до E з додаванням до кожної літери цифри від 0 до 4. Кожний грейд характеризується вираженістю зміщення проєкції ніжки дуги у відповідний сектор тіла хребця. У разі ротаційного зміщення I ступеня відзначається лише асиметрія контурів ніжок дуг за їх звичайного розміщення в межах зовнішньої третини. У разі ротації II і III ступенів ніжка дуги проєктується відповідно на середню й медіальну третини, а за IV ступеня – на контралатеральну половину тіла хребця (рис. 2).

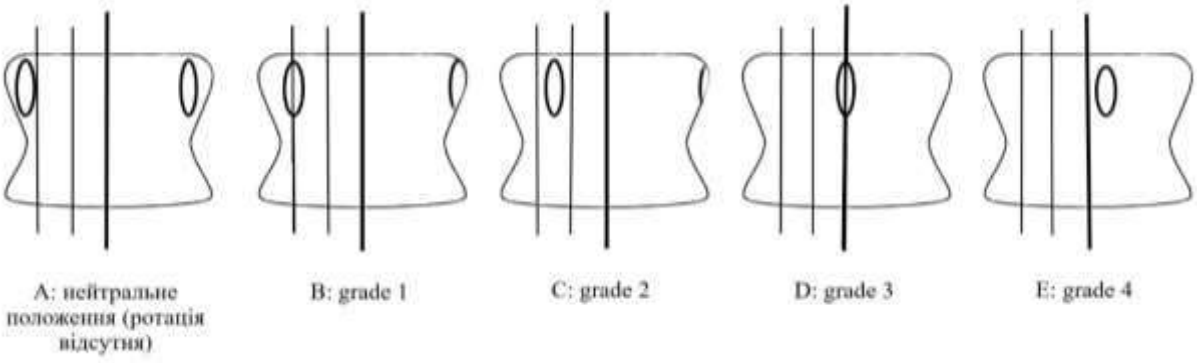


Рисунок 2 – Метод C. Nash, J. Moe

У 1979 році R. Perdriolle запропонував спеціальну лінійку-торсіометр для кількісного оцінювання ротації хребта, використовуючи спондилограму, виконану у фронтальній площині. Метод R. Perdriolle базується на принципах методів J. Cobb і C. Nash, J. Moe та дозволяє визначити величину патологічної ротації в градусах із кроком вимірювання до 5 градусів (рис. 3) [48, 49].

Ще один відомий в ортопедичному співтоваристві метод був запропонований P. Raimondi у 1984 році [50, 51]. Метод полягає в тому, що на передньо-задній рентгенограмі хребта обирають ротований сегмент, на якому визначають два розміри. Перший розмір (а) – це ширина проєкції тіла хребця, яку вимірюють від середини висоти зовнішніх країв хребця. Другим розміром (б) є відстань між серединою краю тіла хребця й центром проєкції ніжки дуги хребця на випуклому боці деформації. Після цього показник ротації хребця обчислюють за спеціальною таблицею, наведеною на рисунку 4. У таблиці в нижньому горизонтальному рядку знаходять цифру, що відповідає розміру (а). Далі в стовпчику, де розміщена ця клітинка, знаходять показник, що збігається або найбільше наближений до розміру (б), після цього визначають кут ротації, зазначений у крайньому правому рядку таблиці (рис. 4).

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

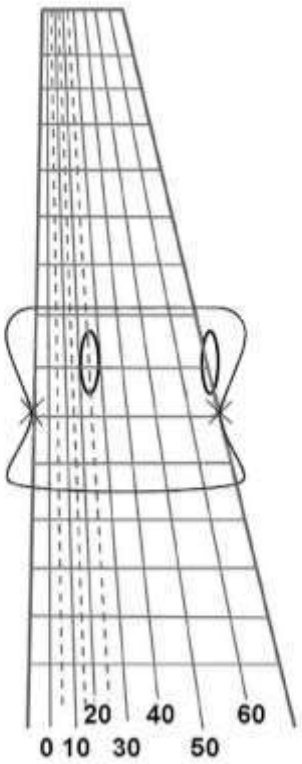


Рисунок 3 – Метод R. Perdriolle

У 1986 році I. Stokes, L. Bigalow та M. Moreland запропонували власний метод визначення ротаційного компонента сколіотичної деформації (рис. 5) [52, 53]. Згідно з цим методом визначають розміщення ніжок дуги хребця щодо центральної точки, а не до країв хребця. На рентгенографічному зображенні вимірюють проєкцію відстані від обох ніжок дуги хребця до його центра (A і B), це значення співвідносять з іншими параметрами – міжпедикулярним розміром (W) та відстанню від ніжок до центра тіла хребця (D). Значення кута ротації хребця обчислюють за допомогою формули Stokes:

$$\tan\theta = \frac{W}{2D} * \frac{A-B}{A+B}.$$

Метод Aaro – Dahlborn. Відмінністю запропонованого методу є використання комп'ютерної томографії. Схематичне зображення визначення ротаційної деформації хребта за методом Aaro – Dahlborn наведено на рисунку 6 [52, 53].

Відрізок AB з'єднує передню середню лінію тіла із середньою точкою дорзальної частини отвору хребця; відрізок BC проходить через середню лінію тіла хребця, кут ротації – це кут між цими двома відрізками.

Недоліком методу є те, що в положенні лежачи на спині, що необхідно для комп'ютерної томографії, деформація хребта змінюється. Крім того, комп'ютерна томографія збільшує променеве навантаження на пацієнта та значно дорожча, ніж рентгенографічне обстеження, що обмежує її використання в клінічних умовах.

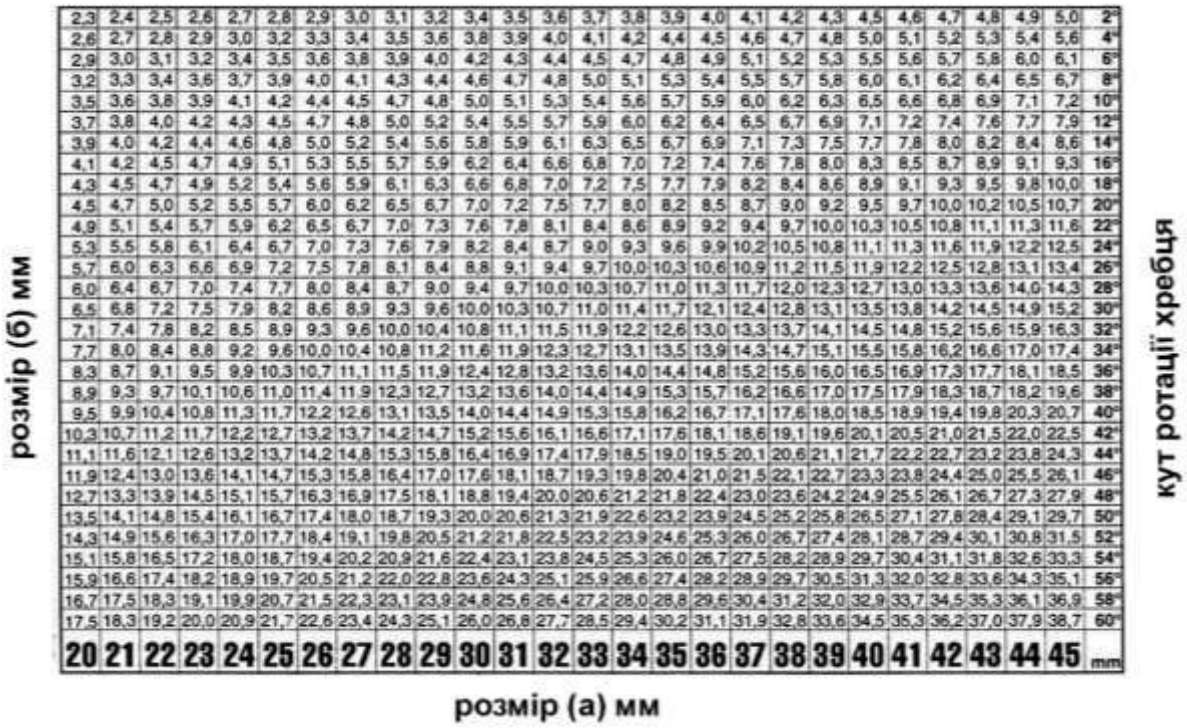


Рисунок 4 – Таблиці кількісного визначення ротаційного зміщення за методом P. Raimondi

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

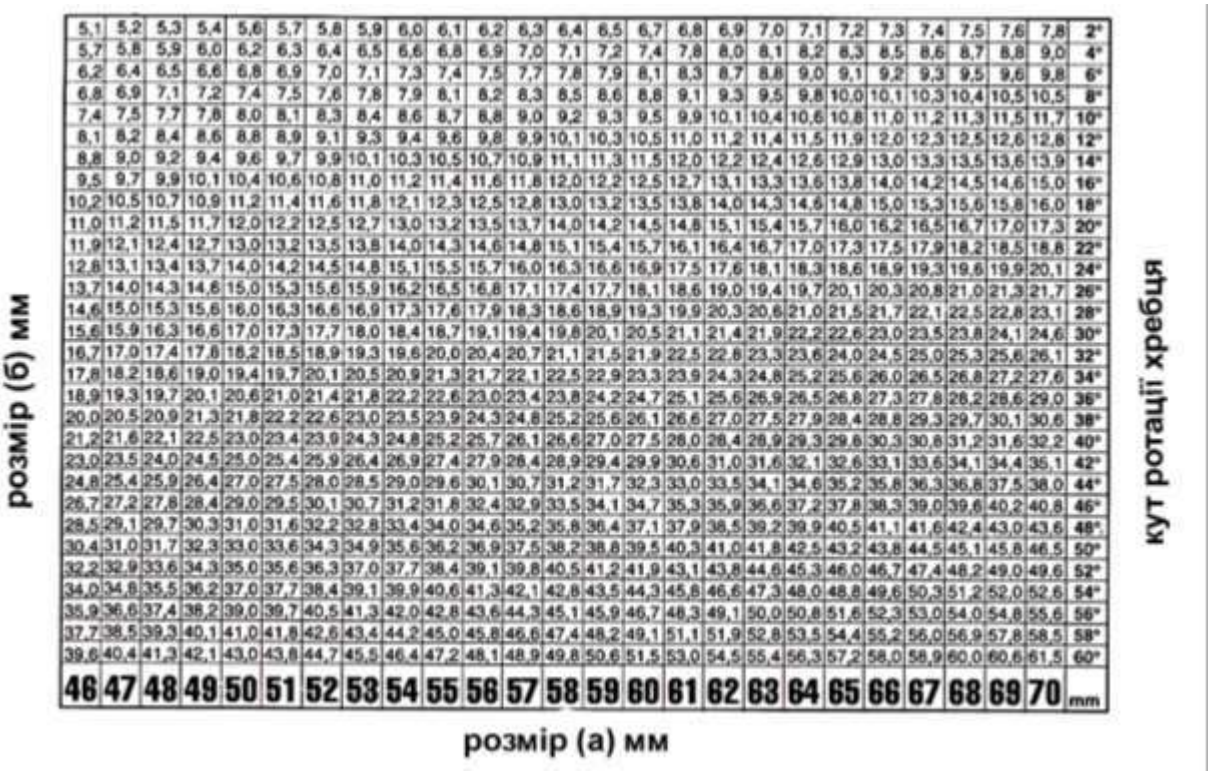


Рисунок 4 – Таблиці кількісного визначення ротаційного зміщення за методом P. Raimondi (продовження)

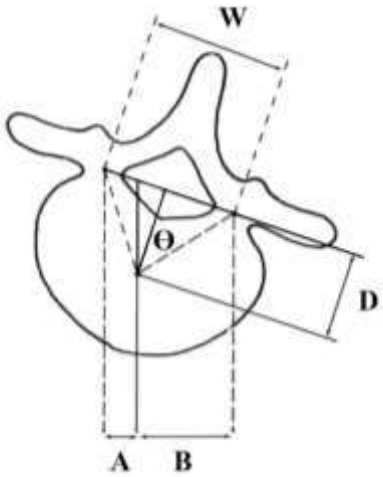


Рисунок 5 – Метод I. Stokes та співаторів

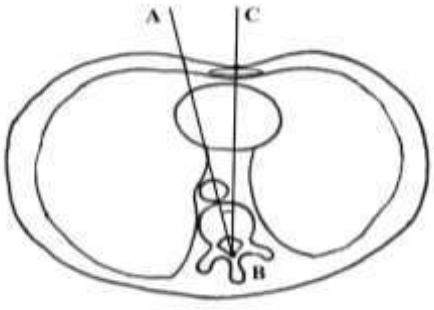


Рисунок 6 – Метод Aaro – Dahlborn

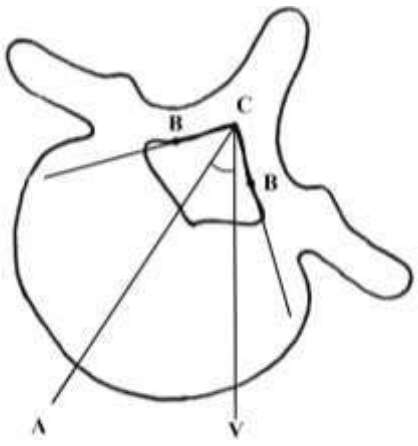


Рисунок 7 – Метод Но зі співаторами

Но зі співавторами (Ho et al.) запропонували визначати величину ротації хребта за допомогою комп'ютерної томографії, використовуючи кут, утворений внутрішніми пластинками дуги хребця (рис. 7) [54].

Точка С утворена місцем з'єднання двох пластинок дуги хребця; дві точки В знаходяться між ніжками та пластинками дуги хребця; лінія АС ділить навпіл кут ВСВ; кут ротаційної деформації хребта обчислюють як кут між бісектрисою та вертикаллю (ACV).

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Conclusions/Висновки

На підставі проведеного аналізу наукової літератури встановлено, що перші методи визначення ротаційної деформації хребта з'явилися близько 70 років тому. Сучасною тенденцією комплексного обстеження пацієнтів зі сколіотичною хворобою стала поява нових, більш інформативних методів кількісного оцінювання параметрів деформації хребта в горизонтальній площині, що насамперед зумовлено розвитком та вдосконаленням технологій. Необхідно зазначити, що дослідженню особливостей анатомо-структуральних, торсійних змін приділяють недостатню увагу. Подальше вивчення торсійних змін хребців повинно привести до кращого розуміння механізмів, які спричиняють сколіотичну деформацію, що сприятиме розробленню патогенетичних методів лікування.

Динамічне оцінювання ротаційно-торсійних змін хребта може бути використане як предиктор прогресування за різних типів сколіотичних деформацій, індикатор результату консервативного й хірургічного лікування.

References/Список літератури

1. Anderson SM. Spinal curves and scoliosis. *Radiol Technol.* 2007;79(1):44–68.
2. Korzh NA, Mezencev AA. [Scoliotic disease]. *Treatment and diagnosis.* 2004;4:9–16. (In Russian).
3. Cheng JC, Castelein RM, Chu WC et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Nature reviews. Disease primers.* 2017;1:15–30. doi: 10.1038/nrdp.2015.30
4. Dickson RA. Spinal deformity – adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 1999;24(24):2601.
5. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG et al. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis Spinal Disord.* 2018;13:3. doi: 10.1186/s13013-017-0145-8
6. Vergari C, Karam M, Pietton R et al. Spine slenderness and wedging in adolescent idiopathic scoliosis and in asymptomatic population: an observational retrospective study. *Eur. Spine J.* 2020;29(4):726–736. doi: 10.1007/s00586-020-06340-8
7. Drobyshevskiy V. Aetiology of idiopathic scoliosis: the "scotch type" effect or the abnormal initial local anterior-lateral conjunction between the dura mater spinalis and the periosteum of spinal canal of concave side. New evidence. *Scoliosis.* 2014;9(Suppl. 1):O19. doi: 10.1186/1748-7161-9-S1-O19
8. Labrom FR, Izatt MT, Claus AP, Little JP. Adolescent idiopathic scoliosis 3D vertebral morphology, progression and nomenclature: a current concepts review. *Eur. Spine J.* 2021;10.1007:s00586-021-06842-z. doi: 10.1007/s00586-021-06842-z
9. Liljenqvist UR, Allkemper T, Hackenberg L et al. Analysis of vertebral morphology in idiopathic scoliosis with use of magnetic resonance imaging and multiplanar reconstruction. *J. Bone Joint Surg.* 2002;84A:359–368.
10. Millner PA, Dickson RA. Idiopathic scoliosis: biomechanics and biology. *Eur Spine.* 1996;5:362–373. doi: 10.1007/BF00301963
11. Serdjuk VV. [Idiopathic scoliosis: mechanisms of its development]. *Bulletin of orthopedics, traumatology and prosthetics.* 2010;3:19–26. (In Russian).
12. Pasha S, Schlösser T, Zhu X et al. Application of low-dose stereoradiography in in vivo vertebral morphologic measurements: comparison with computed tomography. *J. Pediatr. Orthop.* 2019;39(9):487–494. doi: 10.1097/BPO.0000000000001043
13. Skalli W, Vergari C, Ebermeyer E et al. Early detection of progressive adolescent idiopathic scoliosis: a severity index. *Spine.* 2017;42(11):823–830. doi: 10.1097/BRS.0000000000001961
14. Noshchenko A, Hoffecker L, Lindley EM et al. Predictors of spine deformity progression in adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review with meta-analysis. *World J. Orthop.* 2015;6(7):537–558. doi: 10.5312/wjo.v6.i7.537
15. Nouri F, Ghasemi SH, Lee JY. System reliability analysis of the scoliosis disorder. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):199. doi: 10.1186/s12891-020-03230-4
16. Abelin-Genevois K, Sassi D, Verdun S, Roussouly P. Sagittal classification in adolescent idiopathic scoliosis: original description and therapeutic implications. *Eur. Spine J.* 2018;27(9):2192–2202. doi: 10.1007/s00586-018-5613-1
17. Ferguson AB. The study and treatment of scoliosis. *South Med. J.* 1930;23(2):116–120.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

18. Poncet P, Jaremko JL, Ronsky J et al. Prediction of spinal deformity in scoliosis from geometric torsion. *Stud. Health. Technol. Inform.* 2002;91:64–67.
19. Pasha S, Hassanzadeh P, Ecker M, Ho V. A hierarchical classification of adolescent idiopathic scoliosis: Identifying the distinguishing features in 3D spinal deformities. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213406. doi: 10.1371/journal.pone.0213406
20. Chaklin VD, Abalmasova EA. [Scoliosis and kyphosis]. Moskva, 1973, pp. 122–123. (In Russian).
21. Lim HH, Ong CH. Dynamic measurement of axial vertebral rotation and rotational flexibility in scoliosis by flouroscopic method. *The Medical Journal of Malaysia.* 2001;56:41–45.
22. Pasha S, Capraro A, Cahill PJ et al. Bi-planar spinal stereoradiography of adolescent idiopathic scoliosis: considerations in 3D alignment and functional balance. *Eur. Spine J.* 2016;25(10):3234–3241. doi: 10.1007/s00586-016-4661-7
23. Ebrahimi S, Gajny L, Vergari C et al. Vertebral rotation estimation from frontal X-rays using a quasi-automated pedicle detection method. *Eur. Spine J.* 2019;28(12):3026–3034. doi: 10.1007/s00586-019-06158-z
24. Chen K, Zhai X, Sun K et al. A narrative review of machine learning as promising revolution in clinical practice of scoliosis. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):67. doi: 10.21037/atm-20-5495
25. Knott P, Lonner B, Smith M et al. Measuring anterior trunk deformity in scoliosis: development of asymmetry parameters using surface topography (a pilot study). *Scoliosis Spinal Disord.* 2016;11(Suppl. 2):32. doi: 10.1186/s13013-016-0096-5
26. Birchall D, Hughes D, Gregson B, Williamson B. Demonstration of vertebral and disc mechanical torsion in adolescent idiopathic scoliosis using three-dimensional MR imaging. *Eur. Spine J.* 2005;14(2):123–129. doi: 10.1007/s00586-004-0705-5
27. Birchall D, Hughes DG, Hindle J, Robinson L, Williamson JB. Measurement of vertebral rotation in adolescent idiopathic scoliosis using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Spine.* 1997;22(20):2403–2407. doi: 10.1097/00007632-199710150-00016
28. Brink RC, Homans JF, Schlösser TPC et al. CT-based study of vertebral and intravertebral rotation in right thoracic adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2019;28:3044–3052. doi: 10.1007/s00586-019-06138-3
29. Adam C, Askin G. Automatic measurement of vertebral rotation in idiopathic scoliosis. *Spine.* 2006;31(3):80–83.
30. Castelein RM, Pasha S, Cheng JC, Dubousset J. Idiopathic scoliosis as a rotatory decompensation of the spine. *J. Bone Miner Res.* 2020;35(10):1850–1857. doi: 10.1002/jbmr.4137
31. Seroussi R, Krag MH, Muller DL, Pope MH. Internal deformations of intact and denucleated human lumbar discs subjected to compression, flexion, and extension loads. *J. Orthop. Res.* 1989;7:122–131. doi: 10.1002/jor.1100070117
32. Guan T, Zhang Y, Anwar A et al. Determination of three-dimensional corrective force in adolescent idiopathic scoliosis and biomechanical finite element analysis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:963. doi: 10.3389/fbioe.2020.00963
33. Kadoury S, Shen J, Parent S. Global geometric torsion estimation in adolescent idiopathic scoliosis. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2014;52:309–319. doi: 10.1007/s11517-013-1132-8
34. Kojima T, Kurokawa T. Rotation vector, a new method for representation of three-dimensional deformity in scoliosis. *Spine.* 1992;17(11):1296–1303. doi: 10.1097/00007632-199211000-00007
35. Kuklo T, Potter BK, Lawrence L. Vertebral rotation and thoracic torsion in adolescent idiopathic scoliosis: what is the best radiographic correlate? *Journal of Spinal Disorders and Techniques.* 2005;18(2):139–147.
36. Lee CS, Hwang CJ, Jung HS et al. Association between vertebral rotation pattern and curve morphology in adolescent idiopathic scoliosis. *World Neurosurg.* 2020;143:e243–e252. doi: 10.1016/j.wneu.2020.07.111
37. Lin H. The correlation comparison of vertebral axial rotation relative to curvature and torsion in scoliosis by simplified 3D spine model. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2006;1517–1520. doi: 10.1109/IEMBS.2006.259988
38. Pizones J, Zúñiga L, Sánchez-Mariscal F et al. Relationship between the different torsion-related thoracic deformity parameters of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2016;26:763–769. doi: 10.1007/s00590-016-1762-2
39. Tesakov DK, Tesakova DD. [X-ray assessment of spinal rotation in case of its scoliotic

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

deformity]. *Military medicine.* 2007;4:50–53. (In Russian).
40. Golovaha ML, Tjazhelov AA, Letuchaja NP et al. [Biomechanical aspects of an experimental study of the functional treatment of C-shaped scoliotic deformity of the spine]. *Trauma.* 2019;20(3):32–41. (In Russian).
41. Poncet P, Dansereau J, Labelle H. Geometric torsion in idiopathic scoliosis. *Spine.* 2001;26(20):2235–2243.
42. Romano M, Mastrantonio M. Torsion bottle, a very simple, reliable, and cheap tool for a basic scoliosis screening. *Scoliosis.* 2018;13:4. doi: 10.1186/s13013-018-0150-6
43. Schlösser TP, van Stralen M, Brink RC et al. Three-dimensional characterization of torsion and asymmetry of the intervertebral discs versus vertebral bodies in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2014;39(19):E1159–E1166. doi: 10.1097/BRS.0000000000000467
44. Rizkallah M, Sebaaly A, Kharrat K, Kreichati G. Selecting the lowest instrumented vertebra in adolescent idiopathic scoliosis: Comparison of the Lenke, Suk, and Dubousset criteria. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2018;104(5):631–635. doi: 10.1016/j.otsr.2017.12.007
45. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. *American Academy of Orthopedic Surgeons, Instructional Course Lectures.* 1948;5:261–275.
46. Takács M, Orlovits Z, Jáger B, Kiss RM. Comparison of spinal curvature parameters as determined by the ZEBRIS spine examination method and the Cobb method in children with scoliosis. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200245. doi: 10.1371/journal.pone.0200245
47. Nash CL, Moe JH. A study of vertebral rotation. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1969;51(2):223–229. doi: 10.2106/00004623-196951020-00002
48. Perdriolle R, Vidal J. Thoracic idiopathic scoliosis curve evolution and prognosis. *Spine.* 1985;10(9):785–791. doi: 10.1097/00007632-198511000-00001
49. Perdriolle R, Vidal J. Etude de la courbure scoliotique. Importancede I'examin etde la rotation vertebrale. *Rev. Chir. Orthop.* 1981;67:25–34.
50. Raimondi P. La rotazione vertebrale. Proposta di nuovo metododi vilutazione. *Annali ISEFI Aquila.* 1984:81–84.
51. Weiss HR. Measurement of vertebral rotation: Perdriolle versus Raimondi. *Eur. Spine J.* 1995;4:34–38. doi: 10.1007/BF00298416
52. Lam GC, Hill DL et al. Vertebral rotation measurement: a summary and comparison of common radiographic and CT methods. *Scoliosis.* 2008;3:16. doi: 10.1186/1748-7161-3-16
53. Vrtovec T, Pernuš F, Likar B. A review of methods for quantitative evaluation of axial vertebral rotation. *Eur. Spine J.* 2009;18:1079–1090. doi: 10.1007/s00586-009-0914-z
54. Ho E, Upadhyay SS, Chan FL et al. New methods of measuring vertebral rotation from computed tomographic scans: an intraobserver and interobserver study on girls with scoliosis. *Spine.* 1993;18(9):1173–1177.

(received 12.07.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 12.07.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Шкатула Юрій Васильович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, вул. Троїцька, 39, м. Суми, 40000 (тел. +38099546171; e-mail: y.shkatula@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-5689-6318).

Бадіон Юрій Олексійович – канд. мед. наук, асистент кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, вул. Троїцька, 39, м. Суми, 40000 (тел. +380994581857; e-mail: y.badion@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-1646-282X).

Руденко Павло Володимирович – асистент кафедри прикладного матеріалознавства і технології конструкційних матеріалів, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000 (тел. +380661020548; e-mail: P.rudenko@pmtkm.sumdu.edu.ua)

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):219-227

Abstract

Volodymyr Lychko
https://orcid.org/0000-0001-5518-5274
Department of Neurosurgery and Neurology, Sumy State University, Sumy, Ukraine;
Mykola Burtyka[1]
[1]*5th-year student at Sumy State University, Sumy, Ukraine*

CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS OF COVID-19 (SYSTEMIC REVIEW)

The systematic online search of articles utilizing the search terms ”Coronavirus, SARS-COV-2 and Neurological complications”, published between January 2019 and September 2021, was performed.

Neurological manifestations are prevalent during infection with the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). There is a clear association between cerebrovascular disease and coronavirus disease 2019 (COVID-19). But today, whether this association is causal or incidental is still unknown. This systemic review presents the possible pathophysiological mechanisms linking COVID-19 and cerebrovascular disease, describes the most often neurological complications and their prognosis, discusses several clinical and laboratory characteristics.

A systematic literature search was conducted, and relevant information was abstracted. Angiotensin-converting enzyme-2 receptor dysregulation, uncontrollable immune storm with inflammation, coagulopathy, complications due to critical illness and prolonged hospitalization can all contribute as potential etiological and pathogenic mechanisms leading to diverse cerebrovascular clinical manifestations.

Acute ischemic stroke, intracerebral haemorrhage, and cerebral venous sinus thrombosis have been described in case reports and cohorts of COVID-19 patients, with a prevalence ranging between 0.5 % and 5.0 %. SARS-CoV-2-positive stroke patients have higher mortality rates, worse functional outcomes at discharge and longer duration of hospitalization as compared with SARS-CoV-2-negative stroke patients. Understanding of the specific demographic, clinical, laboratory and radiological characteristics may be used as ‘red flags’ in recognizing COVID-19-related acute neurological complications.

Keywords: ischemic stroke, coagulopathy, immune storm, COVID-19, hospitalization, symptom.

Corresponding author:
Volodymyr Lychko, Department of Neurosurgery and Neurology, Sumy State University, Sumy, Ukraine
volodlychko@gmail.com

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Резюме

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ COVID-19 (СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД)

Систематичний пошук в інтернеті статей з використанням пошукових термінів «Коронавірус, SARS-COV-2 та неврологічні ускладнення», що були опубліковані з січня 2019 по вересень 2021 років.

Неврологічні прояви є дуже поширеними під час зараження коронавірусом 2 типу, що спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2). Існує чіткий зв'язок між цереброваскулярними розладами та коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19). Однак сьогодні невідомо, є ця асоціація причинною чи випадковою. Цей системний огляд представляє можливі патофізіологічні механізми, що пов'язують COVID-19 із цереброваскулярними захворюваннями, описує найчастіші неврологічні ускладнення та їх прогноз, а також деякі клінічні та лабораторні параметри неврологічних хворих.

Був проведений систематичний пошук літературних джерел із наступним аналізом відповідних даних. Дисфункція рецепторів ангіотензин перетворюючого ферменту-2, неконтрольований імунний шторм із запаленням, коагулопатія, численні ускладнення внаслідок тяжкої хвороби з тривалою госпіталізацією можуть сприяти розвитку потенційних етіопатогенетичних механізмів, що призводять до клінічних проявів різноманітних цереброваскулярних розладів.

Інфаркт головного мозку, внутрішньомозковий крововилив і тромбоз венозних пазух головного мозку описані у повідомленнях про випадки хворих на COVID-19, поширеність яких коливається в межах 0,5–5,0 %. Пацієнти з інсультами, що розвивалися на фоні SARS-CoV-2, мали вищі показники смертності, гірші функціональні результати після лікування та більшу тривалість госпіталізації порівняно з неінфікованими хворими. Глибше розуміння специфічних демографічних, клінічних, лабораторних та рентгенологічних характеристик може бути використано як «червоні прапорці» для розпізнавання гострих неврологічних ускладнень, пов'язаних із COVID-19.

Ключові слова: ішемічний інсульт, коагулопатія, імунний шторм, COVID-19, госпіталізація, симптом.

Володимир С. Личко
https://orcid.org/0000-0001-5518-5274
Кафедра нейрохірургії та неврології, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;
Микола М. Буртика[1]
[1]*студент 5-го курсу Сумського державного університету, м. Суми, Україна*

Автор, відповідальний за листування:
В. С. Личко, кафедра нейрохірургії та неврології, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;
ел. пошта: volodlychko@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Lychko VS, Burtyka MM. Cerebrovascular complications of COVID-19. *EUMJ*. 2021;9(3): 219-227
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):219-227

Introduction/Вступ

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral infection triggered a global pandemic, resulting in more than 220 million confirmed cases and 4.5 million deaths in the middle of 2021 [1]. The clinical manifestations of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) are highly variable, with 40–45 % of COVID-19 positive cases being asymptomatic [2]. According to current reports, SARS-CoV-2 is associated with neurological complications affecting the central (CNS) and peripheral nervous systems. Neurological manifestations can be nonspecific, such as headache, myalgia, psychosis, or more specific diseases and syndromes that

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

require immediate medical attention [3, 4]. Pathological complications of COVID-19 are caused in most cases by a cytokine storm due to a strong release of pro-inflammatory cytokines [5].

Materials and methods of research. The systematic online search of articles utilizing the search terms ”Coronavirus, SARS-COV-2 and Neurological complications”, published between January 2019 and September 2021, was performed.

Results. The mechanisms of neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 are still not fully understood. There are several mechanisms to explain these neurological disorders [6]. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) receptors, which are expressed in brain tissue, are the entry point for SARS-CoV-2 [7]. Often, postmortem analysis of patients with neurological manifestations of meningitis or encephalitis reveals the virus in the frontal lobe [8]. On the other hand, some studies have shown that the SARS-CoV-2 virus was not detected in the CNS [9-11]. It was believed that the detection of the virus is associated with the destruction of the blood-brain barrier (BBB) or the presence of viral particles in situ [9, 11]. Many patients with severe COVID-19 disease experience a surge in pro-inflammatory cytokines, a condition known as a cytokine storm [12]. This causes damage to the BBB, which is documented in acute necrotizing encephalopathy [13]. A cytokine storm can also cause headaches, which on average appear on days 7–10 of COVID-19 [14]. The role of hyperactivation of the immune system is also confirmed by the response of patients with Guillain-Barré syndrome to therapy with immunoglobulin and the presence of GD1b-IgG in patients with Miller-Fisher syndrome [15-17].

SARS-CoV-2 viral-like particles may be detected in the brain capillary endothelium [8]. This finding supports viral neurotropism and potentially implicates one directly affecting cerebral vessels with subsequent endothelial dysfunction [18]. SARS-CoV-2 has also been involved in triggering CNS vasculitis due to an inflammatory response mediated by the cytokine storm [19]. Inflammation of cerebral vasculature may lead to arterial remodelling with either stenosed or dilated, fragile vessels with subsequent ischemic or hemorrhagic strokes. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome may mimic primary angiitis of the CNS in COVID-19 patients, which provoke ischemic stroke (IS), intracranial and convex subarachnoid haemorrhages [20].

Another way includes the discoordination of kinesins and dynein proteins in the transport of the virus into the CNS using infected motor or sensory nerves [21]. The SARS-CoV-2 can also enter the CNS through olfactory sensory neurons. It’s a more familiar route for respiratory coronaviruses [22]. For the first time, the potential mechanism of CNS infection is known from a 2004 study, which reported the presence of HCoV-OC43 in the nasopharynx and cerebrospinal fluid (CSF) in a child with acute disseminated encephalomyelitis [23]. Additional studies in mice confirmed the development of acute encephalitis in mice infected with HCoV-OC43 and HCoVOC43-induced apoptosis in neuronal cells of mice and rats [24]. This demonstrates the neurotropic characteristics of HCoV and the ability to infect the CNS.

One of the explanations for this immune response was molecular mimicry when a foreign antigen could induce immune cells against an autoantigen, which is due to the similarity of the sequences of foreign and self-peptides [25]. This phenomenon is always involved in many neurological diseases, such as multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome [26]. The role of autoantibodies in neurological complications was first suggested in connection with the occurrence of Guillain-Barré syndrome in patients with COVID-19 [25]. A typical immunogenic sequence was found between SARS-CoV-2 and HSP90B, a heat shock protein [27]. A high titer of autoantibodies against broad epitopes of the nervous system was revealed in critically ill patients with unexplained neurological complications [28]. These autoantibodies were against some neuronal proteins like endothelial cells, N-methyl-D-aspartate receptors, astrocytes and neuropils of the basal ganglia, hippocampus, and olfactory bulbs [28].

The current assessment of the CSF virus invasion is minimal, and positive results are rare [29]. A systematic review [30] showed that only 6.0 % of patients who underwent CSF analysis tested positive for SARS-CoV-2. The number of lymphocytes in the cerebrospinal fluid increased in 43 % of deaths, 25.7 % of severe cases and 29.4 % of non-severe instances [30]. Most of these patients had neurological symptoms associated with damage to the CNS. The most common finding in CSF in patients with COVID-19 is increased protein content [31]. Fatal patients in 100.0 % of cases had higher levels of proteins in the CSF, on average 6.12 g/l, compared with moderate (65%), on

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

average 5.67 g/l. It was also found that the level of protein in the CSF is increased in 74.5 % of patients with mild COVID-19.

There is evidence of immune compartmentalization in the CNS of patients with COVID-19. This is evidenced by specific immunological changes in the CSF when elevated levels of interleukin (IL)-12 and IL-1b were detected, but not in the plasma of patients with COVID-19 with neurological complications. Also, the profiles of antibodies to SARS-CoV-2 differed in the CSF and plasma of patients with COVID-19 [32].

The presence of autoantibodies has also been associated with a higher incidence of neurological and thrombotic complications [33]. In the search for homologous sequence between human proteins and SARS-CoV-2, four substances have been identified: heat shock protein A5 (HSPA5), titin, ryanodine receptor 2 (RYR2), and heat shock protein 90 alpha, member 1 of class B (HSP90AB1) [34].

Another factor influencing the neurological complications of COVID-19 is related to the severity of the disease. Coagulation disorders accompanying COVID-19 can cause ischemic stroke [35]. Also, hypoxia and electrolyte changes of brain tissue mediated by COVID-19 can cause severe complications up to changes in mental status [36]. Some histopathological examinations reveal diffuse petechial cerebral haemorrhage accompanying lymphocytic encephalitis or meningitis. Loss of neuronal cells and degeneration of axons have been reported in many parts of the brain [37, 38]. This occurred more often in the dorsal motor nuclei of the vagus nerve, the trigeminal nerve, nucleus tractus solitarii, dorsal raphe nuclei, and fasciculus longitudinalis medialis [39].

A characteristic subcortical white pathology with axonal loss, macrophage infiltration, and perivascular acute disseminated encephalomyelitis were also found. Still, deep grey nuclei of the brain stem are not involved in the pathological process. These features are not typical for viral or post-viral encephalitis and cannot be explained by global hypoxic damage to the brain tissue [40].

Nonspecific neurological symptoms in patients with COVID-19 include headache, changes in mental status, dizziness, decreased level of consciousness, ageusia, anosmia, myalgia, and general weakness [3, 4]. Patients with severe clinical manifestations of COVID-19 are more likely to experience neurological symptoms than those with mild disease. CNS lesions were more common (24.8 %) than the peripheral nervous system (8.9 %). Musculoskeletal symptoms were observed in 10.7 % of patients [3]. Headache frequency was about 8.0 %, myalgia and general weakness 44.0 % [4], altered mental state 9.0 % [41]. Olfactory (35.7–85.6 %) and gustatory (33.3–88.8 %) disorders are common neurological manifestations of COVID19 [42]. Among these patients, 11.8 % indicated that the olfactory dysfunction preceded other symptoms and was significantly associated with fever and taste symptoms, but not with rhinorrhea or nasal dysfunction [43].

Headache is the fourth most common neurological symptom (70.0 %) [42–44]. It can sometimes be an isolated symptom of COVID-19 [45]. Today, we view headache as an independent predictor of lower mortality risk in hospitalized patients with COVID-19 [46].

The presence of coagulation disorders indicates a potential link between the pathogenesis of COVID-19 and stroke. Some patients with COVID-19 develop acute focal neurologic symptoms without any previous potential comorbidities [47]. Almost all patients have occlusion of large vessels against the background of hypercoagulability [48]. The presence of hypertension and hypercoagulability in stroke patients indicated a poor prognosis [49]. Cerebrovascular complications have been documented in 5.0 % of COVID-19 patients, with 60.0 % of these events attributed to an acute IS [50]. Patients with COVID-19 are more likely to develop the severe illness than patients without COVID-19 [51]. Several studies have reported a significant increase in the neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein and serum ferritin, which could predict mortality in these patients [52, 53].

The hypercoagulability and the increase in thrombi formation could be explained by impaired fibrinolysis, low levels of natural anticoagulants and high levels of coagulation factors [54]. The appearance of thrombi is further potentiated by SARS-CoV-2-mediated damage of the endothelium, which results in nitric oxide synthase (NOS) depletion and subsequent deficiency of the nitric oxide (NO). That increases the risk of stroke because NO is a potent vasodilator, an inhibitor of platelets and leukocytes adhesion to the endothelium [55].

Regarding the IS subtype, COVID-19 is associated with a higher incidence of cryptogenic

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

stroke when it can be 35.0 % among patients with IS. Decreasing the prevalence of lacunar infarction (⩽10.0 %) among them indicate the potential lack of association between COVID-19 and intrinsic small-vessel disease [56].

Many patients with SARS-CoV-2 infection may need intubation, mechanical ventilation, and prolonged hospitalization in intensive care units. Hypoxemia and systemic hypotension due to primarily immune-mediated critical illness may further induce hypoxic encephalopathy or IS, mostly in watershed territories or presenting as cortical necrosis. Prolonged hypoxemia has been associated with cerebral microbleeds and leukoencephalopathy [57].

Venous thromboembolic events, such as pulmonary embolism and deep venous thrombosis, are detected in COVID-19 patients despite anticoagulation treatment. Cases with more atypical presentations, such as cortical or deep cerebral venous thrombosis (CVT), have been described [58]. Headache and impaired consciousness may complicate or even be the presenting symptoms of both COVID-19 and CVT. For that reason, clinicians should be vigilant to diagnose CVT, complicating COVID-19 on time [59].

The COVID-19-induced severe inflammation and inflammatory infiltrate consisting of T cells, macrophages and neutrophils contribute to the rupture of atheromatous plaques in patients with pre-existing atheromatous disease due to the production of proteolytic enzymes and endothelial cell disruption [60].

In addition to ischemic stroke, intracranial haemorrhage was observed in 0.5 % of COVID-19 patients [61]. It's also possible that reduced levels of ACE2 on endothelial cells of the brain microvasculature lead to blood coagulation and increased blood pressure, which may result in the rupture of blood vessels [62].

Discussion. By the end of 2021, the causative relationship between SARS-CoV-2 and stroke is less debatable. The review presents the potential underlying mechanisms of the association between COVID-19 and cerebrovascular disease: ACE2 receptor dysregulation, immune storm, coagulation disorders, and critical illness.

The COVID-19-positive cohort had more severe strokes and a higher prevalence of cryptogenic stroke mechanism and lobar stroke location. They had mild coagulopathy, but the majority had elevated inflammatory markers. Most significantly, outcomes were much worse in the COVID-19-positive cohort compared with the COVID-19-negative cohort, and 33.3 % suffered in-hospital death. The overall IS incidence during the COVID-19 pandemic decreased, perhaps because people avoided seeking health care for more minor symptoms or symptoms that went unrecognized in hospitalized patients whose deficits may have been masked by other sequelae of critical illness or sedation.

Cryptogenic ischemia due to large-vessel occlusion appears to be the most common manifestation of acute cerebral ischemia, while lacunar stroke is rarely reported to complicate SARS-CoV-2 infection. Lobar or subcortical intracranial haemorrhages are the most prevalent hemorrhagic CNS manifestation of COVID-19. Importantly, cerebral venous thrombosis may seldom (0.5 %) represent the initial manifestation of COVID-19 in patients with underlying hypercoagulability.

During the COVID-19 limitation period, patients admitted with large vessel occlusion may require mechanical thrombectomy. Patients with significant delays for fear of contracting COVID-19 were initially admitted to the emergency department outside the time window for available acute reperfusion therapy.

Current treatment and management of patients presenting with active ischemic or hemorrhagic strokes don't differ from current recommendations, based on patients' pre-existing conditions. But current recommendations for monitoring hospitalized at-risk patients should include complete blood count, fibrinogen levels, D-dimer, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and inflammatory markers such as C-reactive protein and IL-6.

A generalized inflammatory state may cause nonspecific clotting factor dysfunction and may be seen in other disease entities such as influenza. Viral translation through ACE-2 receptors expressed in vessel walls may cause endotheliitis. Along with this mechanism, metalloproteinase activation and procoagulant gene expression may contribute to thrombus formation and explain the phenomenon of intramural thrombi and large vessel occlusions, which seem to be more common in infected patients with varying disease severity.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Conclusions/Висновки

We are posed with a massive challenge of the current COVID-19 pandemic. Several cerebrovascular complications have been described in COVID-19 patients. However, more research is required today to understand the pathogenic mechanism behind each of them to treat such patients better. Some of the available treatment options might potentially lead to a decreasing in neurological sequelae. Therefore, treating COVID-19 patients with neurological complications should consider the existing or yet unknown mechanisms that may be developed.

References/Список літератури

1. COVID-19 Map. Available online: https://coronavirus.jhu.edu/map.html (accessed on 05 September 2021).
2. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 173 (5): 362–367. Available from: doi:10.7326/m20-3012.
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020; 77 (6): 683–691. Available from: doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. Available from: doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
5. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 2020; 395 (10235): 1517–1520. Available from: doi:10.1016/s0140-6736(20)30920-x.
6. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine*. 2020; 56: 102799. Available from: doi:10.1016/j.ebiom.2020.102799.
7. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *Journal of Neurochemistry*. 2008; 107 (6): 1482–1494. Available from: doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x.
8. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medical Virology*. 2020; 92 (7): 699–702. Available from: doi:10.1002/jmv.25915.
9. Neumann B, Schmidbauer ML, Dimitriadis K, et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020; 418: 117090. Available from: doi:10.1016/j.jns.2020.117090.
10. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020; 143 (10): 3104–3120. Available from: doi:10.1093/brain/awaa240.
11. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (10): 989–992. Available from: doi:10.1056/nejmc2019373.
12. Mehta P, Mcauley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. Available from: doi:10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
13. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020; 296 (2): E119–E120. Available from: doi:10.1148/radiol.2020201187.
14. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020; 60 (7): 1422–1426. Available from: doi:10.1111/head.13841.
15. Finsterer J, Scorza FA, Ghosh R. COVID-19 polyradiculitis in 24 patients without SARS-CoV-2 in the cerebro-spinal fluid. *Journal of Medical Virology*. 2021; 93 (1): 66–68. Available from: doi:10.1002/jmv.26121.
16. Assini A, Benedetti L, Di Maio S, et al. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barrè syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurological Sciences*. 2020; 41 (7): 1657–1658. Available from: doi:10.1007/s10072-020-04484-5.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

17. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020; 95 (5): e601–e605. Available from: doi:10.1212/wnl.0000000000009619.
18. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020; 143 (10): 3089–3103. Available from: doi:10.1093/brain/awaa239.
19. Vaschetto R, Cena T, Sainaghi PP, et al. Cerebral nervous system vasculitis in a COVID-19 patient with pneumonia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020; 79: 71–73. Available from: doi:10.1016/j.jocn.2020.07.032.
20. Princiotta Cariddi L, Tabaee Damavandi P, Carimati F, et al. Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *Journal of Neurology*. 2020; 267 (11): 3157–3160. Available from: doi:10.1007/s00415-020-10001-7.
21. Swanson PA, Mcgavern DB. Viral diseases of the central nervous system. C*urrent Opinion in Virology*. 2015; 11: 44–54. Available from: doi:10.1016/j.coviro.2014.12.009.
22. Koyuncu O, Orkide, Hogue B, et al. Virus Infections in the Nervous System. *Cell Host & Microbe*. 2013; 13 (4): 379–393. Available from: doi:10.1016/j.chom.2013.03.010.
23. Ann Yeh E, Collins A, Cohen ME, et al. Detection of Coronavirus in the Central Nervous System of a Child With Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004; 113 (1): e73–e76. Available from: doi:10.1542/peds.113.1.e73.
24. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, et al. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology*. 2006; 349 (2): 335–346. Available from: doi:10.1016/j.virol.2006.01.049.
25. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress and Chaperones*. 2020; 25 (5): 731–735. Available from: doi:10.1007/s12192-020-01145-6.
26. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2018; 95: 100–123. Available from: doi:10.1016/j.jaut.2018.10.012.
27. Romi F, Helgeland G, Gilhus NE. Heat-Shock Proteins in Clinical Neurology. *European Neurology*. 2011; 66 (2): 65–69. Available from: doi:10.1159/000329373.
28. Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021; 93: 415–419. Available from: doi:10.1016/j.bbi.2020.12.022.
29. Lewis JF, Placantonakis DG, Lighter J, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *J Neurol Sci*. 2021; 421 (117316): 1–24. Available from: doi:10.1016/j.jns.2021.117316.
30. Tandon M, Kataria S, Patel J, et al. A Comprehensive Systematic Review of CSF analysis that defines Neurological Manifestations of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 104: 390–397. Available from: doi:10.1016/j.ijid.2021.01.002.
31. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020; 87: 33–43. Available from: doi:10.1016/j.bbi.2020.04.024.
32. Song E, Bartley CM, Chow RD, et al. Exploratory neuroimmune profiling identifies CNS-specific alterations in COVID-19 patients with neurological involvement. *Book Exploratory neuroimmune profiling identifies CNS-specific alterations in COVID-19 patients with neurological involvement* / *EditorCold Spring Harbor Laboratory*, 2020.
33. Schiaffino MT, Di Natale M, García-Martínez E, et al. Immunoserologic Detection and Diagnostic Relevance of Cross-Reactive Autoantibodies in Coronavirus Disease 2019 Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; 222 (9): 1439–1443. Available from: doi:10.1093/infdis/jiaa485.
34. Mohkhedkar M, Venigalla SS, Janakiraman V. Autoantigens That May Explain Postinfection Autoimmune Manifestations in Patients With Coronavirus Disease 2019 Displaying Neurological Conditions. *The Journal of*

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Infectious Diseases. 2021; 223 (3): 536–537. Available from: doi:10.1093/infdis/jiaa703.

35. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020; 7 (6): e438–e440. Available from: doi:10.1016/s2352-3026(20)30145-9.
36. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2020; 57 (3): 262–265. Available from: doi:10.1177/0004563220922255.
37. Kashani KB. Hypoxia in COVID-19: Sign of Severity or Cause for Poor Outcomes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020; 95 (6): 1094–1096. Available from: doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.021.
38. Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Neurological Dysfunction in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Academic Radiology*. 2020; 27 (9): 1329–1330. Available from: doi:10.1016/j.acra.2020.05.024.
39. Von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *The Lancet*. 2020; 395 (10241): e109–e118. Available from: doi:10.1016/s0140-6736(20)31282-4.
40. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathologica*. 2020; 140 (1): 1–6. Available from: doi:10.1007/s00401-020-02166-2.
41. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. Available from: doi:10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
42. Wang L, Shen Y, Li M, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2020; 267 (10): 2777–2789. Available from: doi:10.1007/s00415-020-09974-2.
43. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, at al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277 (8): 2251–2261. Available from: doi:10.1007/s00405-020-05965-1.
44. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Internal Medicine*. 2020; 288 (3): 335–344. Available from: doi:10.1111/joim.13089.
45. Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020; 60 (8): 1788–1792. Available from: doi:10.1111/head.13940.
46. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *The Journal of Headache and Pain*. 2020; 21 (1): 157–166. Available from: doi:10.1186/s10194-020-01165-8.
47. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (20): e60–e74. Available from: doi:10.1056/nejmc2009787.
48. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020; 91 (8): 889–891. Available from: doi:10.1136/jnnp-2020-323586.
49. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020; 5 (3): 279–284. Available from: doi:10.1136/svn-2020-000431.
50. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. 2020; 191: 9–14. Available from: doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
51. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

COVID-19 and Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020; 51 (9): 144–171. Available from: doi:10.1161/strokeaha.120.031208.
52. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020; 81 (1): e6–e12. Available from: doi:10.1016/j.jinf.2020.04.002.
53. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020; 55 (102763): 188–197. Available from: doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763.
54. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18 (9): 2118–2122. Available from: doi:10.1111/jth.14960.
55. Åkerström S, Gunalan V, Keng CT, et al. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: Viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology*. 2009; 395 (1): 1–9. Available from: doi:10.1016/j.virol.2009.09.007.
56. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Ornello R, Sacco S. Ischemic Stroke Epidemiology During the COVID-19 Pandemic. *Stroke*. 2020; 51 (7): 1924–1926. Available from: doi:10.1161/strokeaha.120.030791.
57. Agarwal S, Jain R, Dogra S, et al. Cerebral Microbleeds and Leukoencephalopathy in Critically Ill Patients With COVID-19. *Stroke*. 2020; 51 (9): 2649–2655. Available from: doi:10.1161/strokeaha.120.030940.
58. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18 (7): 1743–1746. Available from: doi:10.1111/jth.14869.
59. Escalard S, Maïer B, Redjem H, Dat al. Treatment of Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion With COVID-19. *Stroke*. 2020; 51 (8): 2540–2543. Available from: doi:10.1161/strokeaha.120.030574.
60. Pereira MD, Lima EG, Serrano Junior CV. Viral infections and atherothrombosis: Another caution in the wake of COVID-19? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020; 66 (3): 366–369. Available from: doi:10.1590/1806-9282.66.3.366.
61. Munakomi S, Bharati K. Letter to the Editor Regarding "Acute Hemorrhage After Intracerebral Biopsy in COVID-19 Patients: A Report of 3 Cases". *World Neurosurgery*. 2020; 141: 558–570. Available from: doi:10.1016/j.wneu.2020.06.128.
62. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020; 417 (117085): 241–255. Available from: doi:10.1016/j.jns.2020.117085.

(received 01.09.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 01.09.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Volodymyr Lychko – Department of Neurosurgery and Neurology, Sumy State University, Sumy, Ukraine e-mail: *volodlychko@gmail.com*; tel.: +380662550120;
Mykola Burtyka – 5th-year student, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):228-237

Abstract

Aliona A. Antoniv,
Zoriana Ya. Kotsyubiychuk,
Volodymyr V. Vivsyanyk,
Vitaliy S. Smandych,
Lyudmyla V. Kanyovska,
Olga Ye. Mandryk,
Oksana D. Liakhovych,
Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology, and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

THE COURSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (CHRONIC PYELONEPHRITIS) IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OBESITY

The aim of the research: to investigate the features of the comorbid course of chronic kidney disease (CKD) (chronic pyelonephritis), non-alcoholic fatty liver disease and obesity, depending on the stage of CKD.

Material and methods of research. To achieve this goal, 250 patients with chronic kidney disease (CKD) (chronic bilateral pyelonephritis) stage I–III were examined, of which 160 patients had concomitant NASH and class 1 obesity (1 group) and 90 people had CKD stage I–III without NASH and obesity (group 2). Depending on the stage of CKD, patients of group 1 were divided into 3 subgroups: with CKD stage I – 63 patients, with CKD stage II – 52 patients, with CKD stage III – 45 patients. Patients of group 2 were also divided into 3 subgroups: with CKD stage I – 32 patients, with CKD stage II – 31 patients, with CKD stage III – 27 patients.

The control group included 30 apparently healthy individuals (AHIs). An average age of patients was 49.8 ± 5.8 years. The study did not include patients with CKD stage I–III with nephrotic syndrome and patients with chronic uncomplicated pyelonephritis in the phase of exacerbation.

Research results. According to the results of our study, we noted a probable effect of nonalcoholic steatosis and steatohepatitis on the functional state of the kidneys in patients with stage I–III CKD: significant changes in glomerular filtration rate, nitrogen excretory function, increased hypoalbuminemia, increased protein in the urine, erythrocytes, leukocytes, the presence of bacteria, compared with patients with CKD without comorbidity. There was a significant correlation between a decrease in glomerular filtration rate (GFR), an increase in the intensity of oxidative stress, a decrease in blood glutathione, hydrogen sulfide, hyperproduction of homocysteine, cytokeratin-18, connective tissue components (collagen, sialic acids).

Conclusion. In patients with CKD stage I–II without comorbid NASH and obesity, we found a significantly higher renal functional reserve in response to water-electrolyte stimulation, which is sufficient in both groups of patients (increase in GFR by 28–37% vs. 19–31% for comorbidity with NASH). In patients with CKD stage III with nonalcoholic steatohepatitis we found a significantly reduced functional reserve of the kidneys (increase in GFR by 8.9% vs.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

17.5% in patients without NASH), and in 4.9% of patients with comorbidity – no functional reserve of the kidneys ($p > 0.05$), indicating irreversible changes in the functional state of the kidneys.

Keywords: chronic kidney disease, chronic pyelonephritis, non-alcoholic liver steatosis, non-alcoholic steatohepatitis.

Corresponding author:
Aliona A. Antoniv, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology, and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
e-mail: antonivalona@ukr.net

Резюме

Альона А. Антонів,
Зоряна Я. Коцюбійчук,
Володимир В. Вівсянник,
Віталій С. Смандич,
Людмила В. Каньовська,
Ольга Є. Мандрик,
Оксана Д. Ляхович,
кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК (ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ) У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯ

Мета роботи: вивчити особливості коморбідного перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) (хронічного пієлонефриту), неалкогольної жирової хвороби печінки та ожиріння, залежно від стадії ХХН.

Матеріал та методи дослідження. Для реалізації поставленої мети було обстежено 250 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) (хронічний двобічний пієлонефрит) I–III стадії. З них 160 пацієнтів із супутніми НАСГ та ожирінням I ст. (1 група) та 90 осіб з ХХН I–III стадії без НАСГ та ожиріння (2 група). Залежно від стадії ХХН, пацієнти 1 групи були розподілені на 3 підгрупи: з ХХН I стадії – 63 пацієнти, з ХХН II стадії – 52 пацієнти, III стадії – 45 пацієнтів. Пацієнти 2 групи також була поділені на 3 підгрупи: з ХХН I стадії – 32 пацієнти, з ХХН II стадії – 31 пацієнт, з ХХН III стадії – 27 пацієнтів.

В контрольну групу входило 30 практично здорових осіб (ПЗО). Середній вік пацієнтів складав 49,8 ± 5,8 років. У дослідження не включали пацієнтів із ХХН I–III стадії із нефротичним синдромом та пацієнтів із хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі загострення.

Результати дослідження. За результатами нашого дослідження, було встановлено вірогідний вплив неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту на функціональний стан нирок у хворих на ХХН I–III стадії: істотні зміни швидкості клубочкової фільтрації, азотовидільної функції, підвищення інтенсивності гіпоальбумінемії, підвищення в сечі білка, лейкоцитів, еритроцитів та циліндрів, наявність бактерій, у порівнянні із пацієнтами з ХХН без коморбідності. Встановлено істотну взаємозалежність між падінням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та зростанням інтенсивності оксидативного стресу, зниженням вмісту в крові глутатіону, гідрогену сульфіду, гіперпродукцією гомоцистеїну, цитокератину-18, компонентів сполучної тканини (колагену, сіалових кислот).

Висновок. У пацієнтів із ХХН I–II стадій без НАСГ та ожиріння нами виявлено вірогідно вищий функціональний резерв нирок, у відповідь на водно-електролітну стимуляцію, який є достатнім в обох групах пацієнтів (приріст ШКФ на 27–38 %, в той час як за коморбідності з НАСГ 18–32 %). У хворих за коморбідного перебігу ХХН III стадії та НАСГ встановлено істотно знижений функціональний резерв нирок (зростання ШКФ на 8,8 %, а у пацієнтів без НАСГ – 17,6 %), а у 4,9 % пацієнтів з коморбідністю – він взагалі

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

відсутній (p > 0,05), що свідчить про незворотні зміни функціонального стану нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, хронічний пієлонефрит, неалкогольний стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит.

Автор, відповідальний за листування:
Альона А. Антонів**,** кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
e-mail: antonivalona@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Antoniv AA, Kotsyubiychuk ZYa, Vivsyanyk VV, Smandych VS, Kanyovska LV, Mandryk OYe, Liakhovych OD**.** The course of chronic kidney disease (chronic pyelonephritis) in patients with non-alcoholic fatty liver disease and obesity. *EUMJ*. 2021;9(3):228-237
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):228-237

Introduction/Вступ

According to various authors, the current problem of modern internal medicine is chronic kidney disease (CKD). As of January 1, 2015, about 500 thousand people with stage I–V CKD were registered in Ukraine. CKD is defined as an independent factor in the growth of cardiovascular risk and the equivalent of coronary heart disease [1–3].

As cited in literature, chronic kidney disease (CKD) goes with an increase of the nitrogen metabolism products in the systemic circulation on the background of hypoalbuminemia, hyper- and dyslipidemia, activation of oxidative and nitrositive stress on the background of significant suppression of antioxidant defense, activation of connective tissue system, inhibition of erythropoiesis, endothelial dysfunction, significant disorders of peripheral and organ (liver, kidney, myocardium) blood circulation [1–4]. All these components of the CKD pathogenesis can also be pathogenic components of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), especially if they are caused by the development of chronic pyelonephritis, the influence of metabolic syndrome with hyperuricemia syndrome.

The frequency of comorbid course of NAFLD associated with obesity reaches 70–95%, the frequency of comorbidity of CKD associated with obesity is 25–30%, and in the background of hyperuricemia and kidney stone disease (KSD) it reaches 50–60% [3, 4, 5]. At the same time, the clinical features of the comorbid course of NAFLD with CKD and obesity are currently unknown, and the mechanisms of their mutual burdening have not been established.

The aim of research: to investigate the features of the comorbid course of chronic kidney disease (CKD) (chronic pyelonephritis), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity, depending on the stage of CKD.

Material and methods. To achieve this goal, 250 patients with CKD (chronic bilateral pyelonephritis) stage I–III were examined, of which 160 patients had concomitant nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and class 1 obesity (group 1) and 90 people had CKD stage I–III without NASH and obesity (group 2). Depending on the stage of CKD, patients of group 1 were divided into 3 subgroups: with CKD stage I – 63 patients, with CKD stage II – 52 patients, and with CKD stage III – 45 patients. Patients of group 2 were also divided into 3 subgroups: with CKD stage I – 32 patients, with CKD stage II – 31 patients, and with CKD stage III – 27 patients.

The control group included 30 apparently healthy individuals (AHIs). An average age of patients was 49.8 ± 5.8 years. The study did not include patients with CKD stage I–III with nephrotic syndrome and patients with chronic uncomplicated pyelonephritis in the phase of exacerbation.

The diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis was established in accordance with the unified clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated June 11, 2014, in the presence of criteria for the exclusion of chronic diffuse liver disease of viral, hereditary, autoimmune or drug-induced genesis as the cause of cholestatic or cytolytic syndromes, as well as the results of ultrasonography (USG) with the consideration of elastography, Steato-test, ASH-test, NASH-test, Fibro-test (BioRedictive, France). Diagnosis and treatment of CKD was carried out according to the recommendations of the clinical guidelines of the State Institution "Institute of

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Nephrology of the National Academy of Medical Science of Ukraine" (2012). The study included patients with CKD stage I–III without nephrotic syndrome with chronic uncomplicated pyelonephritis in the phase of abatement or with a latent course.

The research was carried out in compliance with the basic provisions of the GSR (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles for medical research involving human subjects (1964–2013), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 and No. 616 dated August 3, 2012.

Before testing the statistical hypotheses, the analysis of the normality of the distribution of values in randomized samples was performed by determining the coefficients of asymmetry and excess using the Khan–Shapiro–Wilkie test. The probability of the difference of the arithmetic mean and its error between the study groups was determined using the bilateral odd Student's t-test. The difference was considered significant at a significance level of $p < 0.05$. Student's t-test was used only in the case of a normal distribution of equality of the general variances of the compared samples, which was verified using Fisher's F-test. In other cases, a nonparametric Mann–Whitney rank test was used to compare the results. The probability of changes in the dynamics of treatment in the case of normal distribution in the samples was determined by Student's paired test, in other cases – by non-parametric paired T-test of Wilcoxon. For statistical analysis of the obtained results we used Statistica for Windows version 8.0 (Stat Soft Inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) software packages.

Research results. According to the results of our study, it was found that the content of creatinine in the plasma of patients of groups 1 and 2 with stage I chronic kidney disease was significantly different, namely in patients of group 1 the value exceeded the data in healthy individuals by 1.6 times ($p < 0.05$), in group 2 – by 1.4 times ($p < 0.05$) (Table 1); in patients with stage II chronic kidney disease in group 1 the creatinine content exceeded the value in healthy individuals by 1.6 times vs. 1.4 times in group 2 ($p < 0.05$). Accordingly, in patients with stage III CKD, the content of creatinine in group 1 exceeded the data in AHIs by 2.3 times ($p < 0.05$), in group 2 – by 1.9 times ($p < 0.05$), in all cases the difference between the groups was significant ($p < 0.05$) (Table 1).

Table 1 – Indicators of renal function in patients with comorbid non-alcoholic steatosis of the liver and steatohepatitis and chronic kidney disease (M ± m)

Indicators, units	Healthy persons (n = 30)	Groups of patients					
		Group I (NASH + CKD) (n = 160)			Group II (CKD) (n = 90)		
		CKD stage I (n = 63)	CKD stage II (n = 52)	CKD stage III (n = 45)	CKD stage I (n = 32)	CKD stage II (n = 31)	CKD stage III (n = 27)
Creatinine, μmol/l	75.0 ± 20	113.2 ± 2.2*	127.2 ± 1.4*	171.2 ± 2.5*	103.2 ± 2.3*/**	116.2 ± 1.9*/**	145.2 ± 2.4*/**
Urea, mmol/l	3.8 ± 0.1	9.1 ± 0.3*	9.7 ± 0.1*	11.8 ± 0.2*	9.4 ± 0.4*	9.5 ± 0.1*/**	9.6 ± 0.2*/**
Albumins, g/l	40.2 ± 1.3	34.2 ± 0.8*	29.2 ± 0.5*	28.3 ± 0.4*	35.1± 1.0*	29.6 ± 0.3*/**	29.0 ± 0.4*/**
Creatinine clearance/min	102.2 ± 2.6	93.0 ± 1.2*	65.0 ± 1.1*	47.0 ± 0.7*	97.0 ± 1.5*	78.0 ± 1.0*/**	58.0 ± 0.9*/**
Glomerular filtration rate CKD-EPI, ml/min/1.72 m^2	102.2 ± 1.6	71.0± 1.3*	57.0 ± 1.0*	39.0 ± 0.6*	79.0 ± 1.2*/**	66.0 ± 1.2*/**	49.0 ± 0.7*/**

Notes:

*** –** changes are probable in comparison with the indicator in practical healthy person ($p < 0.05$);

** – changes are probable in comparison with the indicator in the group of patients with the corresponding stage of CKD with comorbid NASH and obesity ($p < 0.05$)

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Thus, concomitant non-alcoholic fatty liver disease significantly affects the functional parameters of the kidneys, in particular, their nitrogen-releasing function. This position is confirmed by the obtained data on the content of urea in the blood in a comparative aspect between the groups (Table 1). Thus, the content of urea in the blood of patients with CKD stage I exceeded the values in AHIs in groups 1 and 2 by 2.5 and 2.3 times, respectively, ($p < 0.05$). In patients with CKD stage II in group 1, the urea content exceeded the values in AHIs by 2.6 times vs. 2.5 times in group 2 ($p < 0.05$). In patients with CKD stage III, the content of urea in the blood of patients in group 1 exceeded the data in AHIs by 2.9 times ($p < 0.05$), in group 2 – by 2.5 times ($p < 0.05$), given a significant intergroup difference ($p < 0.05$).

We found that the rate of albumin in the blood of patients with CKD stage I was lower than in AHIs in groups 1 and 2 by 1.4 and 1.3 times ($p < 0.05$), respectively. In particular, in patients with CKD stage II in group 1, the albumin content was 1.5 times lower than in AHIs vs. 1.4 times in group 2 ($p < 0.05$). Accordingly, in patients with CKD stage III the content of albumin in the blood of patients in group 1 was 1.5 times lower than normal values ($p < 0.05$), in group 2 – by 1.4 times ($p < 0.05$). In consequence of these changes, there was a significant decrease in the glomerular filtration rate (GFR) according to the Cockcroft–Gault creatinine clearance calculated by CKD-EPI (Table 1). Thus, the creatinine clearance index according to the Cockcroft–Gault formula in patients with CKD stage I was lower than in AHIs only in patients of group 1 (by 11.8%) ($p < 0.05$), in patients of group 2 changes were not statistically significant and a significant difference between groups was not found ($p > 0.05$). In patients with CKD stage II in group 1, the creatinine clearance was lower than in AHIs by 39.2% vs. a decrease of 25.5% in group 2 ($p <0.05$) with a statistically significant difference between the groups ($p <0.05$). At the same time, in patients with stage III CKD, the creatinine clearance in patients of group 1 was lower than normal values by 55.9% ($p < 0.05$), in group 2 – by 44.1% ($p < 0.05$), with a significant difference between patients with combined NASH and CKD in comparison with patients with CKD without comorbid diseases ($p < 0.05$). The calculation of GFR by SKD-EPI indicated a higher accuracy of GFR estimation, as the values differed significantly between comparison groups, indicating the probability of our working hypothesis. Thus, the GFR in patients with stage I CKD was lower than in AHIs in patients of group 1 by 1.5 times ($p < 0.05$), in patients of group 2 – by 1.3 times ($p < 0.05$) with confirmation of a statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$). In patients with CKD stage II in group 1, GFR was lower than in AHIs by 1.9 times vs. a decrease by 1.6 times in group 2 ($p < 0.05$) with confirmation of a statistically significant difference between groups ($p < 0.05$). At the same time, in patients with CKD stage III, GFR in patients of group 1 was 2.7 times lower than normal values ($p < 0.05$), in group 2 – by 2.2 times ($p < 0.05$), with a significant difference between patients with comorbid NASH and CKD stage II and III in comparison with patients with isolated CKD of the corresponding stage ($p < 0.05$). Thus, in patients with comorbid CKD and nonalcoholic steatohepatitis, GFR was significantly reduced compared to patients with CKD without comorbidity.

In the study of values of inflammatory process activity in patients with CKD plus NASH in comparison with the isolated course of CKD, the following data were obtained (Table 2). Thus, in patients with stage I CKD in group 1, the rate increased by 6.9 times compared with AHIs ($p < 0.05$), and in group 2 – by 5.7 times ($p < 0.05$) (Table 2). In patients with CKD stage II in group 1, the number of leukocytes in 1 ml exceeded normal values by 7.9 times vs. 6.8 times in group 2 ($p < 0.05$). In patients with CKD stage III, the content of leukocytes in patients of group 1 exceeded the normal values by 11.1 times ($p < 0.05$), in group 2 – by 8.2 times ($p < 0.05$), with a significant intergroup difference ($p < 0.05$). When comparing the number of erythrocytes by urine analysis according to Nechiporenko, it was found that in patients with stage I CKD, the indicator exceeded the data in AHIs by 5.7 times ($p < 0.05$), and in group 2 – by 4.6 times ($p < 0.05$) (Table 2). In patients with CKD II stage in group 1, the number of erythrocytes in 1 ml exceeded the normal values by 6.9 times vs. an increase of 5.6 times in group 2 ($p < 0.05$). In patients with CKD stage III the content of erythrocytes in the urine of patients in group 1 exceeded the normal values by 7.4 times ($p < 0.05$), in group 2 – by 6.0 times ($p < 0.05$), in all cases with a significant difference between the groups ($p < 0.05$).

We found the following results on cylindruria when comparing data in patients of groups 1 and 2 with CKD stage I: increase by 4.9 and 3.6 times ($p < 0.05$), with CKD stage II

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

– by 6.3 and 3.6 times ($p < 0.05$), and with CKD stage III – an increase by 7.8 and 6.9 times ($p < 0.05$), with a significant difference between groups ($p < 0.05$). Analysis of the presence of bacteria in the urine also showed a significant intergroup difference in the values in patients with CKD with NASH and without concomitant pathology ($p < 0.05$) (Table 2).

Table 2 – Indicators of the inflammatory process in patients with comorbid non-alcoholic steatosis of the liver and steatohepatitis and chronic kidney disease

Indicators, units	Healthy persons (n = 30)	Groups of patients					
		Group I (NASH + CKD) (n = 160)			Group II (CKD) (n = 90)		
		CKD stage I (n = 63)	CKD stage II (n = 52)	CKD stage III (n = 45)	CKD stage I (n = 32)	CKD stage II (n = 31)	CKD stage III (n = 27)
The number of leukocytes /1 ml	753.0 ± 23.5	5240.0 ± 101.4*	6027.4 ± 138.5*	8345.4 ± 246.3*	4318.5 ± 122.1*/**	5197.2 ± 217.9*/**	6150.2 ± 269.4*/**
The number of erythrocytes in 1 ml	214.3 ± 12.1	1224.1 ± 25.1*	1498.3 ± 31.7*	1589.1 ± 42.0*	901.1 ± 22.8*/**	1197.0 ± 33.2*/**	1285.5 ± 38.2*/**
The amount of protein (g/day)	0.02 ± 0.001	1.6 ± 0.02*	1.8 ± 0.01*	1.9 ± 0.03*	1.5 ± 0.01*/**	1.6 ± 0.03*/**	1.7 ± 0.02*/**
Number of cylinders	2.5 ± 0.2	12.4 ± 0.4*	15.8 ± 0.5*	19.67 ± 0.6*	9.2 ± 0.5*/**	12.0 ± 0.4*/**	17.4 ± 0.7*/**
The number of bacteria /Jr.	$0.56x10^2 \pm 0.1$	$4.9x10^5 \pm 0.2$*	$6.9x10^6 \pm 0.3$*	$4.4x10^7 \pm 0.2$*	$2.4x10^4 \pm 0.3$*/**	$4.9x10^5 \pm$ 1.2*/**	$5.8x10^6 \pm$ 0.6*/**

Notes:

* – changes are probable in comparison with the indicator in practical healthy person ($p < 0.05$);

** – changes are probable in comparison with the indicator in the group of patients with the corresponding stage of CKD with comorbid NASH and obesity ($p < 0.05$)

The significant impact on GFR of indicators that contribute to the endothelial dysfunction and its direct biochemical markers should be pointed out. In particular, there was a significant impact of hydrogen sulfide deficiency, hyperhomociteinemia, overproduction of the endothelin-1 and increased expression of iNOS on GFR, which led to the hyperproduction and impaired excretion of nitric oxide metabolites with activation of nitrositic distress and redistributive vascular tone abnormality, that have also impacted the decrease of GFR on patients with CKD and NASH ($p < 0.05$). The obtained data significantly complement the concept of the pathogenesis of the mutual burden of CKD and NASH, obesity, and contribute to the search for new, previously unknown mechanisms of their progression.

The decrease in GFR depends on two groups of reasons: a decrease in the number of functioning nephrons, which can occur in pathology of the kidneys after their death; this is a temporary decrease in GFR in functioning nephrons due to systemic or local hemodynamic changes. The present shows that the estimated GFR required to establish the GFR stage does not indicate renal reserve capacity in response to stimuli, or may change under certain circumstances, conditions, and comorbidity with other somatic pathologies. GFR parameters recorded at the state of functional rest are not sufficient to conclude on the number of functioning nephrons and the functional capabilities of the active ones. In this regard, it is important to study the indicator of functional renal reserve (FRR). The fact of increasing GFR in response to a certain stimulus indicates the presence of a reserve of filtration capacity of the kidneys. The quantitative measure of the reserve is

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

the difference between the maximally stimulated GFR and its basal level. Depending on the change in GFR in response to stimuli, there are: preserved FRR, ie the ability of the kidneys to increase GFR by more than 10%, decreased FRR – with an increase in GFR in response to the stimulus by 5–10%; no filtration reserve – with an increase in GFR of less than 5%. In healthy individuals, the increase in GFR in response to functional stimulation ranges 10–60%, which reflects the preservation of FRR and the normal level of pressure in the renal capillaries. The absence of FRR indicates that the level of GFR, in which the kidney works, is extremely high and is considered the equivalent of hyperfiltration.

The clinic often uses a water-salt load of 0.5% sodium chloride solution with a volume of 0.5% of the patient's body weight. In nephrologically healthy individuals, GFR increases after salt load due to the inclusion of FRR, which averages 50%. Studies conducted in patients with CKD stage I and stage II showed that despite the signs of kidney damage, FRR not only did not decrease, but on the contrary, it increased within 20–30% [8–9]. That is, in the initial stages of CKD, there is damage to the nephrons, but their number does not decrease. This is evidence of the possibility of pathogenetically justified influence on the course of CKD. Therefore, the working hypothesis of our study is to test the presence and degree of FRR in patients with CKD for comorbidity with NASH and obesity and on the basis of the results, to assess the development of pathogenetic methods for the correction of established disorders. At present, the features of the functional state of the kidneys with the study of FRR for comorbidity of CKD with NASH were not evaluated. Thus, the aim of the next stage of our study was to establish changes in the functional reserve of the kidneys depending on the stage of chronic kidney disease (pyelonephritis) in comorbidity with NASH and obesity.

Analysis of the values indicating the functional reserve of the kidneys after water-salt load showed significant differences between the groups of comparison (Table 3). Plasma creatinine decreased after exercise in patients with CKD stage I in groups 1 and 2, but exceeded the values in AHIs by 1.5 and 1.3 times, respectively ($p < 0.05$). The calculated GFR and glomerular filtration by creatinine clearance in spontaneous diuresis did not differ (Table 3).

Calculation of FRR after induced salt diuresis showed an increase in GFR in patients of both groups, but more significantly in patients without comorbidity with NASH – by 36.6% vs. 31.1% in group 1 ($p < 0.05$), which indicated the presence of sufficient functional renal reserve in patients with CKD stage I and lower reserve capacity for comorbidity with liver pathology (Table 3). The rate of urination under salt load in comparison with spontaneous diuresis significantly increased in patients of both groups ($p < 0.05$). An interesting pattern was shown by the results of a study of the functional state of the kidneys regarding the content of creatinine in urine, which increased in both groups of patients with CKD stage I by 1.8 and 1.6 times ($p < 0.05$), respectively. Indeed, the use of water-salt stimulation and determination of FRR makes it possible to assess the functional state of the urinary system, and also to develop tactics for the possibility of its correction through the use of polyelectrolyte mixtures and drugs of amino acid origin.

Similar trends were found in the results of the study of FRR in patients with CKD stage II, in particular, GFR increased in groups 1 and 2 by 19.3% and 28.9%, respectively, ($p < 0.05$) with a significant intergroup difference ($p < 0.05$) remaining lower than the normative indicators by 2.0 and 1.5 times, respectively ($p < 0.05$). Urine creatinine after stimulation also increased and exceeded the data in AHIs by 2.2 and 1.9 times ($p < 0.05$). On the background of diuresis increase mainly in patients of group 2, the rate of creatinine excretion was increasing more intensively in patients of group 2 and exceeded the data in AHIs by 2.1 times vs. 1.4 times in group 1 ($p < 0,05$). The increase of diuresis and urinary flow rate under water-salt load results from the increased filtration on the background of constant reabsorption.

FRR with water-salt load in patients with CKD stage I–II at both groups were positive and sufficient, when calculating it by detecting an increase in filtration, both by GFR and glomerular filtration by creatinine clearance ($p < 0.05$) (Table 4), which indicates the potential reserve capacity of the kidneys and the possible reversibility of dysfunction under the influence of treatment programs.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Table 3 – Functional reserve of the kidneys in patients with comorbid non-alcoholic steatosis of the liver and steatohepatitis and chronic kidney disease

Indicators, units	Healthy persons (n = 30)	Groups of patients					
		Group I (NASH + CKD) (n = 160)			Group II (CKD) (n = 90)		
		CKD stage I (n = 63)	CKD stage II (n = 52)	CKD stage III (n = 45)	CKD stage I (n = 32)	CKD stage II (n = 31)	CKD stage III (n = 27)
GFR creatinine clearance, ml /min	151.2 ± 2.6	119.0 ± 2.2*	76.0 ± 1.3*	50.0 ± 1.7*	130.0 ± 1.5*/**	99.0 ± 1.8*/**	69.0 ± 1.9*/**
Functional reserve of the kidneys, %	48.2	32.1*	19.8*	8.9*	36.6*/**	29.2*/**	18.5*/**
Diuresis, l/60 min	0.221 ± 0.011	0.334 ± 0.012*	0.319 ± 0.005*	0.288 ± 0.009*	0.477 ± 0.005*/**	0.458 ± 0.013*/**	0.339 ± 0.012*/**
Urine creatinine, μmol/l	2981 ± 186.1	5554.8 ± 121.2*	6540.3 ± 175.3*	7399.2 ± 138.2*	4913.2 ± 143.3*/**	5854.8 ± 168.2*/**	6798.4 ± 184.6*
Creatinine plazmy, μmol/l	75.0 ± 2.0	107.8 ± 2.1*	116.3 ± 2.4*	152.8 ± 2.5*	91.2 ± 2.3 */**	103.6 ± 2.5*/**	120.9 ± 1.8 */**
Creatinine excretion, mmol/min	0.012 ± 0.0001	0.019 ± 0.0002	0.018 ± 0.0001*	0.015 ± 0.0001*	0.028 ± 0.0001*/**	0.026 ± 0.0002*/**	0.020 ± 0.0001*/**

Notes:

*** –** changes are probable in comparison with the indicator in practical healthy person ($p < 0.05$);

** **–** changes are probable in comparison with the indicator in the group of patients with the corresponding stage of CKD with comorbid NASH and obesity ($p < 0.05$)

In patients with CKD stage III in group 1, after water-salt load GFR increased by only 8.9% ($p < 0.05$), while in group 2 – by 17.5% ($p < 0.05$). This may be due to the presence of comorbid liver disease (NASH) and is regarded as decreased FRR – an increase in GFR in response to stimulus in the range of 5–10%. In two patients of group 1 (4.9%), the increase in GFR was 3.2% and FRR was absent, which indicated significant renal damage under the influence of liver dysfunction and a decrease in functioning renal parenchyma, in particular due to their fibrosis.

Conclusions/Висновки

In patients with CKD stage I–II without comorbid NASH and obesity, we found a significantly higher renal functional reserve in response to water-electrolyte stimulation, which is sufficient in both groups of patients (increase in GFR by 28–37% vs. 19–31% for comorbidity with NASH). In patients with CKD stage III with nonalcoholic steatohepatitis we found a significantly reduced functional reserve of the kidneys (increase in GFR by 8.9% vs. 17.5% in patients without NASH), and in 4.9% of patients with comorbidity – no functional reserve of the kidneys ($p > 0.05$), indicating irreversible changes in the functional state of the kidneys. There was a significant correlation between a decrease in glomerular filtration rate (GFR), an increase in the intensity of oxidative stress, a decrease in blood glutathione, hydrogen sulfide, hyperproduction of homocysteine, cytokeratin-18, connective tissue components (collagen, sialic acids).

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

References/Список літератури

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Jan 13;66 Suppl 1(Suppl 1):03-s09. doi: 10.1590/1806-9282.66
2. Girndt M. Diagnosis and treatment of chronic kidney disease. *Internist (Berl).* 2017 Mar;58(3):243-256. doi: 10.1007/s00108-017-0195-2
3. Musso G, Cassader M, Cohney S, De Michieli F, Pinach S, Saba F, Gambino R. Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care.* 2016 Oct;39(10):1830-45. doi: 10.2337/dc15-1182
4. Sun DQ, Jin Y, Wang TY, Zheng KI, et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism.* 2021 Feb;115:154433. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154433
5. Kiapidou SL, Liava SM, Kalogirou MN. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the Hepatologist should know? *Ann Hepatol.* 2020;19(2):134-144. doi: 10.1016/j.aohep.2019.07.013
6. Mikolasevic IS, Racki SV, Bubic ID, et al. Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(4-5):305-10. doi: 10.1159/000350158
7. Chinnadurai R, Ritchie J, Green D, Kalra PA. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Mar 1;34(3):449-457. doi: 10.1093/ndt/gfx381.
8. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali CN. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Future Sci OA.* 2017;3(3):FSO159. doi: 10.4155/fsoa-2016-0081
9. Jang HR, Kang D, Sinn DH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4718. doi: 10.1038/s41598-018-23014-0
10. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, et al. The intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patiencts with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Medical News*. 2018; 3(276):71-76
11. Lee SJ, Lee HJ, Oh HJ, et al. Metabolic syndrome status over 2 years predicts incident chronic kidney disease in mid-life adults: a 10-year prospective cohort study. *Sci Rep*. 2018 Aug 16;8(1):12237. doi:10.1038/s41598-018-29958-7

(received 16.05.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 16.05.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Антонів Альона Андріївна, док. мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Вівсянник Володимир Васильович, к-т мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Смандич Віталій Степанович, к-т мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Каньовська Людмила Володимирівна, к-т мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Мандрик Ольга Євгенівна, к-т мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Ляхович Оксана Дмитрівна, к-т мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):238-246

Abstract

Valentyna P. Polanska
https://orcid.org/0000-0002-8727-9029
Microbiology, Virology and Immunology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine;
Vira I. Fedorchenko
https://orcid.org/0000-0002-7981-3025
Microbiology, Virology and Immunology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine;
Svitlana V. Zachepilo
https://orcid.org/0000-0002-2194-0611
Otorhinolaryngology and Ophthalmology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine;
Nellia A. Bobrova
https://orcid.org/0000-0002-1071-5697
Microbiology, Virology and Immunology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

EFFECT OF EUGENOL EMULSION IN POLYSORBATE-80 ON CLINICAL STRAINS OF CANDIDA ALBICANS

Candida albicans occupies a dominant position in the list of causative agents of candidal lesions of the ear. The development of new antifungal agents, an alternative source of which can be herbal essential oils and their components, remains a priority. One such agent with antiseptic, anti-inflammatory, and analgesic action is eugenol which is a phenol substance. Therefore, this article was aimed to study the effectiveness of the antifungal action of eugenol emulsified in Polysorbate-80 against clinical strains of *C. albicans* isolated from patients with external otomycosis.

The study was performed using 6 clinical strains of *C. albicans* isolated from the ear canal of patients with otitis externa. The diagnosis of fungal disease was established based on the results of clinical and laboratory (microscopical and mycological) studies of pathological material.

Analysis of mycological research showed that mainly representatives of the genus Aspergillus and Penicillium were revealed and only in 7% there were *Candida* genus fungi. *C. albicans* remained the dominant species of clinical significance. The results of our studies showed a high level of antifungal activity of eugenol on all clinical strains of *C. albicans*, including a remarkable inhibitory and fungicidal effect. At postmycostatic concentrations, the eugenol caused partial inhibition of reproduction of the clinical strains of fungi, which was replaced by a subsequent increased cell reproduction rate.

So, the investigation has shown that *C. albicans* is the dominant species among fungi of the *Candida* genus in the structure of the microbial profile of otomycoses. The eugenol, emulsified in Polysorbate-80, has a high antifungal effect against clinical strains of *C. albicans*. At postmycostatic concentrations, the eugenol caused partial inhibition of reproduction of the clinical strains of fungi, which was replaced by a subsequent increase cell reproduction rate.

Keywords: eugenol, polysorbate-80, otomycosis, *C. albicans*, colony-forming units, minimal inhibitory concentration, minimal fungicidal concentration.

Corresponding author:
Vira I. Fedorchenko, Microbiology, Virology and Immunology Department, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine
e-mail: fedorchenko.vira@gmail.com

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Резюме

ВПЛИВ ЕМУЛЬСІЇ ЕВГЕНОЛУ В ПОЛІСОРБАТІ-80 НА КЛІНІЧНІ ШТАМИ ГРИБІВ CANDIDA ALBICANS

В переліку збудників кандидозних уражень вуха *Candida albicans* займає домінуючу позицію. Пріоритетною і актуальною залишається розробка нових протигрибкових засобів, альтернативним джерелом яких можуть бути ефірні олії рослин та їх компоненти. Одним із таких засобів з антисептичною, протизапальною і знеболюючою дією є речовина класу фенолів – евгенол. Тому, метою даного дослідження було вивчення ефективності протитгрибкової дії євгенолу, емульгованого в полісорбаті-80 на клінічні штами *C. albicans,* виділені від хворих на зовнішній отомікоз.

Дослідження було проведено на 6 клінічних штамах *C. albicans,* виділених із слухового проходу хворих на зовнішній отит. Діагноз грибкового захворювання встановлювали на підставі результатів клініко-лабораторного, мікроскопічного та мікологічного досліджень патологічного матеріалу.

Аналіз мікологічного дослідження показав, що переважно висівались представники роду *Aspergillus* та *Penicillium* і лише у 7% гриби роду *Candida.* Домінуючим видом, який мав клінічне значення, залишався *C. albicans.* Результати наших досліджень показали високий рівень протигрибкової активності евгенолу на всі клінічні штами *C. albicans,* у тому числі виражену як інгібуючу, так і фунгіцидну дію. В постмікостатичних концентраціях евгенол викликав часткове пригнічення розмноження досліджуваних клінічних штамів грибів, яке змінювалось наступним підвищенням інтенсивності темпів самовідтворення.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що C. albicans є домінуючим видом серед грибів роду Candida в структурі мікробного профілю отомікозів. Евгенол, емульгований в полісорбати-80, проявляє високу протигрибкову дію на клінічні штами *Candida albicans.*

В постмікостатичних концентраціях евгенол викликає часткове пригнічення розмноження досліджуваних клінічних штамів грибів, яке змінювалось наступним підвищенням інтенсивності темпів самовідтворення.

Ключові слова: евгенол, полісорбат-80, отомікоз, C. albicans, колонієутворюючі одиниці, мінімальна інгібуюча концентрація, мінімальна фунгіцидна концентрація.

Валентина П. Полянська
https://orcid.org/0000-0002-8727-9029
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна;
Віра І. Федорченко
https://orcid.org/0000-0002-7981-3025
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна;
Світлана В. Зачепило
https://orcid.org/0000-0002-2194-0611
Кафедра оториноларингології з офтальмологією, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна;
Нелля О. Боброва
https://orcid.org/0000-0002-1071-5697
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Автор, відповідальний за листування:
Віра І. Федорченко, Кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна
e-mail: fedorchenko.vira@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Polanska VP, Fedorchenko VI, Zachepilo SV, Bobrova NA. Effect of eugenol emulsion in polysorbate-80 on clinical strains of Candida albicans. *EUMJ*. 2021;9(3):238-246
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):238-246

Introduction/Вступ

Opportunistic mycoses of the ENT organs remain one of the urgent medical problems, the number of which is constantly growing, including fungal lesions of the ear. According to the literature, the otomycosis (OM) proportion among inflammatory diseases of the ear is 20% [1, 2, 3]. The fungi that cause otomycosis belong to the group of opportunistic pathogens in the vast

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

majority of cases and cause disease only under the influence of factors that determine the reproduction of fungi and ensure the transition from saprophytic to the virulent way of life**.** The leading role in the development of this disease is played by mycelial fungi of the genus *Aspergillus (A. niger, A. versicolor, A. fumugatus, A. flavus, A. clavatus, A. terreus),* that is 65% in the structure of otitis of fungal etiology and 10% are fungi of the *Penicillium* genus (*P. chrisogenum, P. nidulans, P. notatum, P. tardum, P. glaucus, P. puberulum, P. Citrinum*). Representatives of the genera *Mucor, Alternaria, Kladosporium* are isolated in 3–5% under conditions of otomycosis. [4]. Yeast-like fungi of the *Candida* genus (*C. albicans, C. tropicalis, C. stellatoidea, C. pseudotropicalis, C. glabrata, C. brumpti, C. parapsillosis, C. krusei*) are 24% of the total number of mycoses [5, 6]. Micromycetes of this genus are characterized by a wide range of virulence and persistency factors, as well as morphological, structural, and biochemical properties, which determine adaptive resilience. It is why yeast-like fungi can survive under the constant action of innate and adaptive immunity factors. [7] Candidiasis is caused by *C. albicans* in 90% of cases when the strains are characterized by significant adhesive, dermonecrotic, and hemolytic properties.

The growing role of fungi (including members of the genus *Candida*) in the etiology of the ENT infection in modern medical practice, has led to the widespread and active use of antifungal drugs with different chemical compositions. However, their use, in addition to the development of side effects, may be accompanied by the formation of acquired resistance of micromycetes to antifungal drugs. The mechanisms of the acquired resistance to antifungals are studied sufficiently and clarified in scientific sources. Resistance to polyene antibiotics is explained by blocking the synthesis of ergosterol at the stage of conversion of zymosterol to ergosterol. The emergence of resistance to one of the antibiotics may simultaneously lead to the decrease in sensitivity to several other groups of antifungal drugs. Azole resistance genes – CDR and PDR, multiresistance and fluconazole gene – MDR, fluconazole specific genes – FCY1, FCY2, FLU1 and FLR1 are described. Most of them encode cellular transport systems of azoles' active excretion outside the fungal cell. The lability of enzyme systems of the fungus cell wall can lead to mutations that can cause the possibility of resistance to these drugs [8, 9]. The elaboration of new antimicrobial agents remains to be in priority and relevance [10]. Essential oils (EO) of plants and their components may be an alternative source of it.

The eugenol (a phenol class substance) is one of such substances with antiseptic, anti-inflammatory and analgesic effects, which was first isolated from plants of the genus Eugenia. The eugenol is part of a large number of essential oils: clove (up to 85%), eugenol basil oil (70–80%), coluria oil (70–80%), and oils of other plants. In addition to the pronounced antibacterial action, eugenol has anthelmintic and antiprotozoal properties. Scientific sources reflect the fungicidal action of eugenol and essential oils, which include this substance, on mycelial and yeast-like fungi**.** The antimicrobial activity of eugenol was studied with this substance soluted in alcohol or dimethyl sulfoxide. [11,12].

Our previous studies results have shown the effectiveness of the action of the eugenol emulsion in polysorbate-80 on the reference strains of *C. albicans*. [13]. Polysorbate-80 as an emulsifier of eugenol is characterized by significant emulsifying, solubilizing properties, easily decomposes in the environment, has no side effects.

The aim of the article was to study the effectiveness of the emulsified in polysorbate-80 eugenol's antifungal action on the clinical strains of *C. albicans* isolated from patients with otitis externa.

To achieve this goal the following tasks were solved:

1) to determine the etiological role of *C. albicans* in the structure of otitis externa;
2) to determine the minimal inhibitory and fungicidal concentrations (MIC, MFC) of the eugenol emulsified in polysorbate-80 for clinical strains of *C. albicans*;
3) to determine the reproductive intensity of *C. albicans* in postmycostatic concentrations of eugenol.

Materials and Methods. To achieve this goal, 89 patients with otitis externa, aged 18–65 years, who were treated at the municipal enterprise "2nd City Clinical Hospital of Poltava City Council" were examined. To study the microbial profile of the pathogens of otitis externa, pathological material was obtained from the external auditory meatus using probes or Folkman's spoon with subsequent cultivation and identification, respectively to the Order of the Ministry of Education and Science of the USSR №535 dated 22.04.1985 "On the unification of microbiological

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

(bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions" and "Guidelines for the use of unified microbiological (bacteriological) research methods in clinical diagnostic laboratories" [14]. The diagnosis was established based on clinical and laboratory examination, which included a careful collection of complaints and anamnesis, microscopy of pathological material, seeding it on elective nutrient media with subsequent identification and counting of colony-forming units (CFU/ml).

To identify the fungi of *C. albicans*, microscopy of the slides was performed first with an 8 × lens and then 40 ×. Gram-stained smears showed dark purple round or oval budding yeastlike cells, pseudohyphae, and chlamydoconidia in the test material. The ability of pathogens to form germ tubes, chlamydospores, to decompose, glucose maltose, and galactose to acid and gas were taken into consideration for mycological identification of C. albicans Also the CFU were taken into account if it exceeded 10^3/ml.

Eugenol (manufactured by Latus LLC, Ukraine) was used as the main test substance.

Emulsifier polysorbate-80, which is capable to provide high-quality distribution of the active substance to the emulsion, was used to obtain the emulsion. To prepare the working solution, eugenol was emulsified in polysorbate-80 in the ratio of 1:1. Quantitative determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) of eugenol for fungal culture was investigated by the method of sequential macro-dilutions of the working solution [15] in Sabouraud liquid medium in the range from 0.1 to 0.00313 vol.%. This range of dilutions was selected based on literature data about the anticandidal activity level of eugenol in different solvents, [11, 16] as well as on own previous studies of the eugenol emulsion in Polysorbate-80 [13].

The inoculum was prepared by obtaining a suspension of 5 typical colonies of the clinical strain of *C. albicans* daily culture in Sabouraud liquid medium accordingly to the 0.5 McFarland standard [15]. 100 µl of the inoculum was added to 1 ml of eugenol emulsion with its concentration in the range from 0.1 to 0.00313 vol.%. The samples were incubated at 37°C for 48 hours. The experimental series contained all the components in the appropriate ratios. All components except eugenol were added to the emulsifier control. Culture controls contained nutrient medium and inoculum of clinical strains.

MIC was determined based on the absence of visible growth of fungi in a liquid nutrient medium. Next, the contents of the tubes with no visible signs of microbial growth were transplanted onto a dense Sabouraud medium to determine the fungistatic and fungicidal action of eugenol**.**

A quantitative evaluation of the effect of eugenol on fungal cells was performed by determining the number of CFU/ml. To do this, we made retransplants from test and control tubes after 48 hours of cultivation at 37°C [17] on a dense nutrient medium Sabouraud in Petri dishes by the sector method. The samples were incubated at 37°C for 24 hours.

Statistical analysis of the obtained results was performed using the standard software packages "SPSS 13.0" and "Microsoft Excel 2010". The presence of differences between the studied indexes was assessed by Student's t-test. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical significance of the difference between the indexes of colony formation, obtained at different doses of substance X, was determined by the Mann–Whitney method because the distribution of the obtained indicators did not correspond to normal.

As can be seen from the results shown in Figure 1, the percentage of patients with otitis externa caused by monocultures of fungi was 25% in the structure of infectious pathology of this disease. Analysis of mycological research showed that mainly representatives of the genus Aspergillus and Penicillium were obtained. The *Candida* genus fungi were obtained in 7% of it only. The *C. albicans* remained the dominant clinically significant species of the genus. 6 clinical strains of *C. albicans* fungi were isolated from the auditory canal of patients.

The obtained results confirm the literature data on the role of fungi in the case of otitis. Determining the fungal landscape of otitis externa is important for the application of adequate etiotropic treatment.

To date, a wide range of antifungal chemotherapeutics has been proposed and used [1, 18]. However, the dissemination of resistant strains encourages the search for and development of new effective antimicrobials. One of such drugs is the substance we are studying is eugenol.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

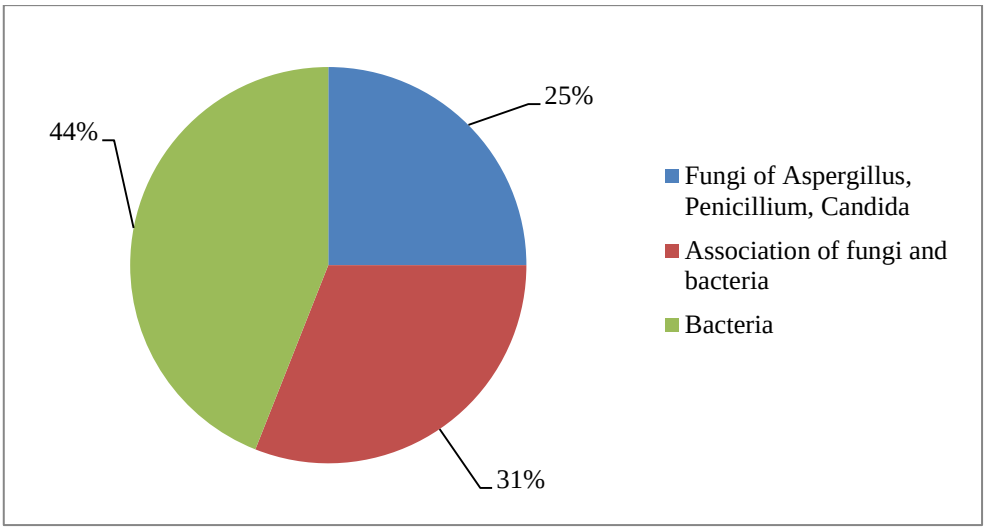


Figure 1 – The microbial landscape of the otomycosis

The study of the antifungal activity of eugenol in polysorbate-80 by serial dilutions showed the heterogeneity of *C. albicans* clinical strains based on their sensitivity to this substance (Table 1).

In previous studies, the MIC of the eugenol in polysorbate-80 for the reference strain of *C. albicans* ATCC 885-653 was 0.025 vol.% [13]. According to the results shown in table 1, the clinical strains of *C. albicans* were characterized by heterogeneity in terms of sensitivity to eugenol. As the result, the MIC of eugenol for strains 3 and 6 was determined at the concentration of 0.025 vol.% and for clinical strains 1 2 4 5 MIC was higher and was equal to 0.05 vol.%. The obtained results indicate a fairly high level of antifungal efficacy of eugenol against clinical strains.

Table 1 – The minimum inhibitory concentrations of the eugenol emulsion in polysorbate-80 for clinical strains of C. albicans in Sabouraud liquid medium

Vol.% / Strains of the studied micromycetes	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.00625	0.00313	Culture control
C. albicans 1	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 2	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 3	-	-	-	+	+	+	+
C. albicans 4	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 5	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 6	-	-	-	+	+	+	+
Emulsifier control	-	+	+	+	+	+	+

Note: "+" – visible growth of culture; "-" – no visible growth

Table 2 presents the results of the MFC research. The results of the study revealed an increase in all clinical strains with concentrations in the range of 0.025–0.00313 vol.%. Thus, the minimum fungicidal concentration of the eugenol for clinical strains was 0.05 vol.%. The fungicidal activity was not detected in the control of the emulsifier with these dilutions.

The results of our previous [13] and current research that is presented in this article confirm the data about the high level of antifungal activity of eugenol for either reference strain or clinical ones.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Table 2 – The minimum fungistatic and fungicidal concentrations of the eugenol emulsion in polysorbate-80 for clinical strains of C. albicans

Vol.% / Strains of the studied micromycetes	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.00625	0.00313	Culture control
C. albicans 1	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 2	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 3	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 4	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 5	-	-	+	+	+	+	+
C. albicans 6	-	-	+	+	+	+	+
Emulsifier control	+	+	+	+	+	+	+

Notes: "+" – the growth of culture; "-" – no growth

It is known that the mechanism of antimicrobial activity of eugenol is carried out by influence on the synthesis of the cell wall components (beta-glucans, chitin, mannans), by influence on important membrane-bounded enzymes [11, 16]. The effect on the shell structures of *C. albicans* is considered to be practically significant, as it means the possibility of influence on such pathogenicity factors as adhesive properties (reducing the ability of the fungus to colonize the tissues of the host organism) [19, 20, 21].

To shed light on the effect of the eugenol on clinical strains of *C. albicans* in concentrations less than mycostatic, cultures were reseeded from liquid nutrient media to dense Sabouraud media by the sector method with the followed determination of CFU/ml. The results of the sector technique are presented in Table 3.

The CFU/ml index was equal to $28.5 \times 10^6 \pm 9.6. \times 10^6$ in the controls of clinical strains. The amount of the CFU/ml was decreased under the action of eugenol in concentrations from 0.025 v.% (volume %) to 0.0125 v.%. It indicates a negative effect of eugenol in these concentrations on clinical strains of fungi.

Table 3 – Indexes of the clinical strains of C. albicans CFU/ml on Sabouraud medium under conditions of cultivation with different concentrations of the eugenol emulsion in polysorbate-80 , M ± m (n = 6)

Vol.% / Strains of the studied micromycetes	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.00625	0.00313	Culture control
C. albicans	-	-	$20.33*10^3 \pm 9.52*10^3$, $p<0.00^5$	$36.67*10^4 \pm 15.37*10^4$, $p<0.005$	$14.17*10^6 \pm 72.36*10^6$, $p> 0.05$	$21.00*10^7 \pm 9.27*10^7$, $p <0.05$	$28.50*10^6 \pm 9.71*10^6$

Note: p – an index of the statistically significant difference of the experimental data with the control group, obtained by the Mann–Whitney method

The CFU/ml was increased significantly (10-fold in comparison with the controls) with the eugenol concentration of 0.00313 vol.%. This difference was statistically significant.

In our opinion, this was a result of the eugenol influence on the bond strength between cells. It was decreased and cells were more separable during shaking and, as a result of this, the cultures activated a genetically determined potential. Finding out the real cause of this phenomenon requires additional researches. However, it is unconditional, that these experimental parameters differ from the control sample; therefore, there is a certain effect of eugenol in these dilutions.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Conclusions/Висновки

As a result of the research the following was established:

1. *C. albicans* is the dominant species among fungi of the genus Candida in the structure of the microbial profile of otomycoses. The percentage of patients with otitis externa caused by *C. albicans* was 6% in the structure of infectious pathology of this disease.

2. The eugenol emulsified in Polysorbate-80 has antifungal effect in concentrations to 0.025 vol.%–0.05 vol.%, depending on the clinical strain of *Candida albicans*.

3. The postmycostatic concentrations of eugenol caused partial inhibition of reproduction of clinical strains of fungi, which then was replaced by a subsequent cell's reproduction rate increasing.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Further studies will be focused on the effect of eugenol on the pathogenicity factors of the reference and clinical strains of *C. albicans*.

References/Список літератури

1. Bezshapochnyi SB, Zachepilo SV, Polyanskaya VP, Bobrova NA, Fedorchenko VI. [Opportunistic mycoses of ENT organs. Part 1]. *Vestn Otorinolaringol.* 2018;83(6):67–71. doi: 10.17116/otorino20188306167 (In Russian)
2. Hismatulina ZR, Koreshkova KM, Abdurashitov TR. [Otomycosis: clinic, diagnostics, treatment (literature review)]. *Problems in medical mycology*. 2020;22(3):9–14. doi:10.24411/1999-6780-2000-10022 (In Russian)
3. Jia X, Liang Q, Chi F, Cao W. Otomycosis in Shanghai. Aetiology, clinical features and therapy. *Mycoses.* 2012;55(5):404–409. doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02132.x)
4. Eremeeva KV. [Mycoses in otorhinolaryngology: diagnosis, prevention, treatment]. *Medical Council*. 2016;(18):14–17. doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-14-17 (In Russian)
5. Adoubryn KD, N'Gattia VK, Kouadio-Yapo GC, Nigué L, Zika DK, Ouhon J. Epidemiology of otomycoses at the University Hospital of Yopougon (Abidjan-Ivory Coast). *J Mycol Med.* 2014 Jun;24(2):9–15. doi: 10.1016/j.mycmed.2013.07.057
6. Rao RP, Rao R. A mycologic study of otomycosis in a tertiary care teaching hospital in Karnataka, India. *Int. J. Contemp. Med. Res.* 2016;3(7):1918–1920.
7. Kapustina OA, Kartashova OL. [Pathogenic factors of candida sp. and their regulation by essential oils]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2013;(1):1–10. Retrieved from: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-1/Articles/Kartashova-Kapustina(2013-1).pdf (In Russian)
8. Ivanova LV, Barantsevich EP, Shlyakhto EV. [Resistance of fungi-pathogens to antifungal preparations]. *Problems in medical mycology*. 2011;13(1):14–17. (In Russian)
9. Miedviedieva MB. [The problen of resistance to antimycotics in treatment of oral candidiasis]. *Sovremennaya stomatologiy*. 2015;(4):60–62. (In Ukrainian).
10. Sakharova TS, Zupanets KO, Otrishko IA, Bezugla NP, Ratushna KL. [Phytoneering drugs for the treatment of cough: ways to provide the rational herbal medicine]. *Clinical pharmacy*. 2021;25(1):24–31. doi: https://doi.org/10.24959/cphj.21.1545 (In Ukrainian).
11. Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Alfi eri M. [Eugenol and thymol, separately and in combination, cause morphological changes in the shell of Candida albicans]. *Reproductive health in Belarus*. 2009;5(5):38–44.
12. Cox SD, Mann CM, Markham JL, Bell HC, Gustafson JE, Warmington JR, et al. The mode of antimicrobial action of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil). *J Appl Microbiol*. 2000;88(1):170–175. doi: 10.1046/j.1365-2672.2000.00943.x.
13. Fedorchenko V, Polyanskaya V, Zachepilo S, Bobrova N, Loban G. [Comprehensive study of anti-fungal effect of evgenol emulsion in polysorbat-80 on reference strain of candida albicans ATCC 885-653]. *Georgian Med News.* 2018 Sep;9(282):166–170. (In Russian)

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

14. *Prikaz Minzdrava SSSR № 535 22.04.1985. Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyayemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy* [On the unification of microbiological (bacteriological) research methods, used in clinical diagnostic laboratories medical and preventive institutions]. Retrieved from: http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm
15. Nakaz MOZ Ukrainy № 167 05.04.2007. Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ» [About the statement of methodical instructions "Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs"]. *Novyny medytsyny ta farmatsii*. 2008;(236). Retrieved from: http://www.mif-ua.com/archive/article/4835
16. Bennis S, Chami F, Chami N, Bouchikhi T, Remmal A. Surface alteration of Saccharomyces cerevisiae induced by thymol and eugenol. *Lett Appl Microbiol*. 2004;38(6):454–458. doi: 10.1111/j.1472-765X.2004.01511.x
17. ShevchenkoBF, Babiy OM, Tatarchuk OM, MakarchukVA, Petyshko OP, VinnykNV. [Diagnostic peculiarities of the pancreatic cysts content]. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2016;(6):28–31. (In Ukrainian)
18. Mosikhin SB, Reshel LI, Bezbryakov AV, Pokrovskaya EM, Bayazitova LT. [Microflora of auditory canal in case of otitis externa]. *Practical medicine*. 2016;2(2):18–23. (In Russian)
19. Ramazanova BA, Акyshbayeva KS, Mamatova AS. [The effect of essential oils of artemisia on biofilm formation of microorganisms]. *Vestnik KazNMU*. 2015;(1):364–367. (In Russian)
20. Moyes DL, Richardson JP, Naglik JR. Candida albicans-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface. *Virulence*. 2015;6(4):338–346. doi: 10.1080/21505594.2015.1012981
21. Odds FC. Pathogenesis of fungal disease. *Oxford Textbook of Medical Mycology: A Handbook of Scientists and Clinicians.* Oxford, 2017, pp. 56–61. doi:10.1093/med/9780198755388.003.0008

(received 14.06.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 14.06.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

VP Polanska

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Microbiology, Virology and Immunology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Tel.: 095 690 84 90, e-mail: imama1956@gmail.com

ORCID https://orcid.org/0000-0002-8727-9029

Scopus-Author ID 57204069048

VI Fedorchenko

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Microbiology, Virology and Immunology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Tel.: 066 507 07 59, e-mail: fedorchenko.vira@gmail.com

ORCID https://orcid.org/0000-0002-7981-3025

Scopus-Author ID 57018868700

SV Zachepilo

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Otorhinolaryngology and Ophthalmology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Tel.: 099 718 21 55, e-mail: s.v.Zachepylo@gmail.com

ORCID https://orcid.org/0000-0002-2194-0611

Scopus-Author ID 57200449771

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

NA Bobrova

Candidate of Biological Sciences, Lecturer of the Microbiology, Virology and Immunology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Tel.: 066 740 9562, e-mail: nelbobrova52@gmail.com

ORCID https://orcid.org/0000-0002-1071-5697

Scopus-Author ID 7004546261

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):247-255

Abstract

Olha S. Chyniak
ORCID: 0000-0002-6008-1039
Department of Neurosurgery and Neurology, Medical institute, Sumy State University, Sumy , Ukraine;
Olga Ye. Dubenko
ORCID: 0000-0002-4911-5613
Department of Neurology and Neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine;
Olexander O. Potapov
ORCID: 0000-0002-9683-3685
Department of Neurosurgery and Neurology, Medical institute, Sumy State University, Sumy , Ukraine

THE RELATIONSHIP BETWEEN DECREASED COGNITIVE FUNCTIONS AND THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE, VASCULAR DEMENTIA, AND MILD COGNITIVE DISORDER

Introduction. Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disease that leads to dementia symptoms [1, 2]. Histopathological signs of AD are amyloid plaques in the brain, mainly consisting of fibrillary forms of amyloid β-peptide-40 (Aβ-40) and amyloid β-peptide-42 (Aβ-42). Neutrophils are the main targets for IL-17 in the central nervous system (CNS) that promote inflammation and damage to CNS tissues, and may play an important role in the development of AD pathology. Interleukin 23 (IL-23) synergizes with IL-6, IL-1 and is involved in the differentiation of Th17 cells in a pro-inflammatory context.

The aim of the study was to analyze the relationship between interleukin levels of IL-17, IL-23 and neurocognitive scales in patients with AD, vascular dementia (VD) and mild cognitive disorder (MCD).

Materials and methods: The study involved 89 patients, of which 59 patients had cognitive impairment (32 men and 27 women, mean age 66.8±8.4 years); among them, 29 had major neurocognitive impairment (NCD), including 15 patients with AD, 14 – with VD, 30 patients – with MCD and 30 people in the control group had no cognitive deficit.

All patients were tested with comprehensive neuropsychological examination using the following tests and scales: Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive (ADAScog).

Serum levels of cytokines of IL-17 and IL-23 were assayed using sandwich ELISA on «Chem Well 2900» immunoanalyzer (Awareness Technology, USA). Test systems using Bender Medsystems, Australia (IL-17 and IL-23) were used in accordance with the manufactures instructions.

Discussion. Levels of detectable interleukins (IL-17 and IL-23) were significantly higher in patients with AD vs. patients with VD and MCD. The correlations between the two cytokines and the MMSE scales, MoCA, ADAS-cog and FAB were examined. Our results showed a significant positive correlation between the serum concentration of IL-23 and neurocognitive scales in all patients with AD. The most relevant correlations in the AD group were linked with the scales: ADAS-cog ($r = 0.760$; $p = 0.001$), namely with the sections «tasks for repeating words» ($r = 0.775$; $p < 0.001$), «constructive praxis» ($r = 0.651$; $p = 0.010$), «orientation» ($r = 0.684$; $p = 0.01$), as well as «word recognition tasks» ($r = 0.616$; $p = 0.020$); and

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

with MoCA scale (r = −0.592; p = 0.020), namely with the section «delayed recall» (r = −0.641; p = 0.010). A significant positive correlation was established between IL-23 and individual sections of the ADAS-cog scale in patients with MCD (r = 0.423; p = 0.020), namely with «word recognition tasks» (r = 0.466; p = 0.030), «understanding» (r = 0.306; p = 0.059) as well as «strike out numbers» (r = 0.301; p = 0.061). A weak positive correlation was found between the serum concentration of IL-23 and ADAS-cog scores in patients with VD (r = 0.497; p = 0.045). Moderate positive correlation was observed for IL-23 with «concentration and distraction» (r = 0.558; p = 0.040). An inverse correlation was established between the serum levels of IL-23 and MoCA scores in patients with VD (r = −0.510; p = 0.060), especially with «language» (r = −0.538; p = 0.047) and «executive functioning» (r = −0.485; p = 0.079). However, no other significant correlations were found between the serum concentration of IL-17 and neurocognitive domains in patients with MCD and VD.

Correlation analysis confirmed the relationship between the severity of cognitive impairment and the level of proinflammatory markers, suggesting that inflammation can lead to cognitive decline in AD patients. The results of the study indicated that IL-23 may have a more complex relationship with the progression of this disease which gives reason to consider IL-23 as a marker of inflammatory activity.

Levels of detectable proinflammatory cytokines (IL-17 and IL-23) were significantly higher in patients with AD vs. patients with VD and MCD. Such more pronounced changes in the production of interleukin 23 in patients with AD may indicate the activity of the inflammatory process. The level of IL-23 in all examined patients with Alzheimer's disease had high correlations with indicators of neurocognitive scales, which indicated its important role in the pathogenesis of this disease. There were no other significant correlations between the serum concentration of IL-17 and neurocognitive domains in patients with MCD and VD.

Key words: Alzheimer’s disease, vascular dementia, mild cognitive disorder, neurocognitive domains, interleukins 17 and 23.

Corresponding author:
Olha S. Chyniak, Department of Neurosurgery and Neurology, Medical institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine
e-mail: o.chinyak@med.sumdu.edu.ua

Резюме

Ольга С. Чиняк
ORCID: 0000-0002-6008-1039
кафедра нейрохірургії та неврології, Медичний інститут, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;
Ольга Є. Дубенко
ORCID: 0000-0002-4911-5613
кафедра невропатології та нейрохірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна;

ВЗАЄМОЗВ’ЯЗОК МІЖ ЗНИЖЕННЯМ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ТА РІВНЕМ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СУДИННОЮ ДЕМЕНЦІЄЮ ТА МАЛИМ КОГНІТИВНИМ РОЗЛАДОМ

Актуальність. Хвороба Альцгеймера (ХА) – це дегенеративне захворювання, яке призводить до симптомів деменції. Гістопатологічними ознаками ХА є амілоїдні бляшки в мозку, переважно що складаються з фібрилярних форм амілоїду β-пептиду-40 (Аβ-40) та амілоїду β-пептиду-42 (Аβ-42). Нейтрофіли є головними мішенями для інтерлейкіну 17 (IL-17), сприяють запаленню та пошкодженню тканин ЦНС і можуть відігравати важливу роль у розвитку патології ХА. Інтерлейкін 23 (IL-23) синергується з IL-6, IL-1 та приймає участь в диференціюванні Th17-клітин в прозапальному контексті.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Олександр О. Потапов
ORCID: 0000-0002-9683-3685
кафедра нейрохірургії та неврології, Медичний інститут, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Мета дослідження – проаналізувати взаємозв'язок між рівнями ІЛ-17, ІЛ-23 та нейрокогнітивними шкалами у пацієнтів з ХА, судинною деменцією (СД) та малим когнітивним розладом (МКР).

Матеріали та методи: У дослідженні взяли участь 89 пацієнтів, з яких 59 хворих з когнітивними порушеннями (32 чоловіки і 27 жінок, середній вік 66,8 ± 8,4 роки), з яких 29 – з великим когнітивним розладом (ВКР), з них 15 хворих з ХА, 14 – з СД, 30 пацієнтів з МКР та 30 осіб контрольної групи.

Всім пацієнтам провели нейропсихологічне обстеження за допомогою тестів та шкал: коротка шкала дослідження психічного статусу (MMSE), Монреальска шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), батарея лобної дисфункції (FAB), шкала оцінки хвороби Альцгеймера – когнітивна субшкала (ADAS-cog).

Рівні цитокінів ІЛ-17 та ІЛ-23 у сироватці крові аналізували за допомогою ІФА методом «сендвіч» на імуноаналізаторі «Chem Well 2900» (Awareness Technology, США). Тестові системи з використанням Bender Medsystems, Австралія (ІЛ-17 та ІЛ-23) аналізували згідно з інструкціями виробників.

Результати. Рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-17 та ІЛ-23) були значно вищі у пацієнтів з ХА, у порівнянні з СД та МКР. Були досліджені кореляційні зв'язки між двома цитокінами та шкалами MMSE, MoCA, ADAS-cog та FAB. Отримані нами результати показали значну позитивну кореляцію між сироватковою концентрацією ІЛ-23 та нейрокогнітивними шкалами у всіх хворих на ХА. Найбільш релевантними кореляціями в групі ХА виявилися зв'язки із шкалами: ADAS-cog ($r = 0,760$; $p = 0.001$), а саме за розділами підтестів «завдання для повторення слів» ($r = 0,775$; $p < 0,001$), «конструктивний праксис» ($r = 0,651$; $p = 0,010$), «орієнтація» ($r = 0,684$; $p = 0,010$), а також «завдання на впізнавання слів» ($r = 0,616$; $p = 0,020$) та шкалою MoCA ($r = −0,592$; $p = 0,020$), а саме в домені «відстроченого відтворення» ($r = −0,641$; $p = 0,010$). Встановлено значну позитивну кореляцію між ІЛ-23 та окремими доменами шкали ADAS-cog у пацієнтів з МКР ($r = 0,423$; $p = 0,020$), а саме із «завданнями на впізнавання слів» ($r = 0,466$; $p = 0,030$), з «розумінням» ($r = 0,306$; $p = 0,059$), а також з «закреслюванням цифр» ($r = 0,301$; $p = 0,061$). Виявлено слабку позитивну кореляцію між сироватковою концентрацією ІЛ-23 та оцінками ADAS-cog у пацієнтів із СД ($r = 0,497$; $p = 0,045$). Помірна позитивна кореляція спостерігалася для ІЛ-23 з «концентрацією та відволіканням уваги» ($r = 0,558$; $p = 0,040$). Була встановлена зворотна кореляція між сироватковими рівнями ІЛ-23 та показниками MoCA у пацієнтів з СД ($r = −0,510$; $p = 0,060$), особливо з «мовою» ($r = −0,538$; $p = 0,047$) та з «виконавчими функціями» ($r = −0,485$; $p = 0,079$). Однак значущих кореляційних зв'язків між концентрацією ІЛ-17 у сироватці крові та нейрокогнітивними доменами у хворих з малим когнітивним розладом та судинною деменцією не було виявлено.

Кореляційний аналіз дозволив підтвердити взаємозв'язки між тяжкістю когнітивних порушень та рівнем прозапальних маркерів, припускаючи, що запалення може спричинити когнітивний спад у пацієнтів з ХА. Результати дослідження свідчать про те, що ІЛ-23 може мати більш складний взаємозв'язок із прогресуванням даного захворювання та дає підстави розглядати ІЛ-23 як маркер запальної активності.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Висновки. Рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-17 та ІЛ-23) у сироватці крові були значно вищі у пацієнтів з ХА, у порівнянні з СД та МКР. Такі більш виражені зміни продукції інтерлейкінів (особливо ІЛ-23) підкреслює роль запального процесу при ХА, на відміну від СД та МКР. Рівень інтерлейкіну 23 у всіх обстежених пацієнтів з ХА мав найвищі кореляційні зв'язки з показниками нейрокогнітивних шкал, що вказувало на його важливу роль у патогенезі даного захворювання. Не було знайдено значущих кореляційних зв'язків між сироватковою концентрацією ІЛ-17 та нейрокогнітивними доменами у пацієнтів з МКР та СД.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, судинна деменція, малий когнітивний розлад, нейрокогнітивні домени, інтерлейкіни 17 та 23.

Автор, відповідальний за листування:
Ольга С. Чиняк, кафедра нейрохірургії та неврології, Медичний інститут, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
e-mail: o.chinyak@med.sumdu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Chyniak OS, Dubenko OYe, Potapov OO**.** The relationship between decreased cognitive functions and the level of proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia, and mild cognitive disorder**.** *EUMJ*. 2021;9(3):247-255
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):247-255

Introduction/Вступ

Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disease that leads to dementia symptoms [1, 2]. Histopathological signs of AD are amyloid plaques in the brain, mainly consisting of fibrillary forms of amyloid β-peptide-40 (Aβ-40) and amyloid β-peptide-42 (Aβ-42). Insoluble Aβ peptides formed in the central nervous system (CNS) play a decisive role in the pathogenesis of AD, activating the complement pathway, stimulating microglia to produce pro-inflammatory cytokines and chemokines. This pro-inflammatory process mediated by microglia leads to neurodegeneration [3]. Aβ peptides also increase the production of reactive nitrogen and oxygen species by microglial cells, which leads to the development of oxidative stress, stimulation of Th17 cells, and production of interleukin (IL-17) [4]. Apparently, the main role of IL-17 in the pathogenesis of AD is the recruitment of neutrophils and the stimulation of their function. Neutrophils are the main targets for IL-17 in the CNS, promote inflammation and damage to CNS tissues, and may play an important role in the development of AD [5]. Since several studies [6, 7] indicate an important role for IL-17 and IL-23 in the pathogenesis of AD and VD, the aim of the study was to investigate the relationship between IL-17 and IL-23 levels and neurocognitive scales in patients with AD, VD and mild cognitive disorder (MCD).

Materials and methods

In accordance with the set goal on the basis of the neurological department of Municipal non-commercial organization «Clinical Hospital № 4» of Sumy city council, 89 patients were examined, of which 59 had cognitive impairment (32 men and 27 women, the average age was 66.8 ± 8.4 years); among them 29 persons had major NCD (neurocognitive disorder) and 30 persons had MCD, while 30 people in the control group had no cognitive deficit. The criteria of clinical practice proposed for the diagnosis of AD in the Alzheimer's Association of the National Institute on Aging were met by 15 patients with AD [8], 14 persons met the criteria for probable VD according to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) [9].

Inclusion criteria were: the objective confirmation of cognitive impairment according to clinical and neuropsychological tests based on criteria of probable AD, probable VD and MCD, signs of cerebrovascular and neurodegenerative brain damage according to clinical and neuroimaging methods.

Exclusion criteria were: severe somatic pathology, other diseases of the nervous system

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

(Parkinson's disease, fronto-temporal degeneration, dysmetabolic encephalopathies, demyelinating diseases, traumatic brain injury, tumors of the brain and its membranes, neuroinfections, intoxications, alcohol abuse, severe post-stroke deficit, drugs use (neuroleptics, benzodiazepines, antidepressants, barbiturates, antiepileptic), inability to have sufficient verbal contact.

All patients were tested with a comprehensive neuropsychological examination using the following tests and scales: Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-cog). Neuroimaging (CT or MRI) was performed in all patients. Serum levels of cytokines of IL-17 and IL-23 were assayed using sandwich ELISA on «Chem Well 2900» immunoanalyzer (Awareness Technology, USA). Test systems using Bender Medsystems, Australia (IL-17 and IL-23) were used in accordance with the manufactures instructions.

The work was performed in accordance with the principles of the World Health Association Helsinki Declaration «Ethical Principles of Medical Research with Human Involvement as Object of Study» and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated September 23, 2009). Before inclusion in the study, patients and their relatives were informed of the study protocol and signed written informed consent.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2016 software. Comparisons of categorical variables for demographic and clinical characteristics were made using the χ^2 test, and Student's t-test was applied for continuous variables. The Mann–Whitney U-test and the Kruskal–Wallis test were used to compare the concentrations between groups. The Spearman correlation test was used to ascertain the associations between the cytokines concentrations and the score for the MMSE, MoCA, FAB and ADAS-cog. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Comparison of the results of neurocognitive scales (Table 1) showed that the mean scores of MMSE were significantly lower in patients with AD vs. patients with VD and MCD ($p_1 < 0.0001$), ($p_3 = 0.0028$).

MoCA total score test also was significantly lower in patients with AD vs. patients with VD and MCD ($p_1 < 0.0001$), ($p_3 = 0.0005$). The mean scores of ADAS-cog test was significantly higher in patients with AD vs. patients with VD and MCD ($p_1 < 0.0001$), ($p_3 = 0.0063$). Levels of detectable interleukins (IL-17 and IL-23) were significantly higher in patients with AD vs. patients with VD ($p_3 = 0.0481$), ($p_3 = 0.0027$),) and MCD ($p_1 = 0.0003$), ($p_1 = 0.0065$). We detected higher serum concentrations of IL-23 in patients with higher ADAS-cog scores (ADAS-cog >30), as well as the predomination of pro-inflammatory IL-23 over IL-17 in the peripheral blood of patients with AD.

The use of correlation analysis revealed statistical association between the serum concentration of IL-17, IL-23 and neurocognitive scales in patients with AD, VD and MCD (Table 2). The level of proinflammatory interleukins (IL-17, IL-23) in the control group was within normal limits.

Our results revealed a significant positive correlation between the serum concentrations of IL-17 and IL-23 for all patients with AD and MCD ($r = 0.723$; $p = 0.002$), ($r = 0.432$; $p = 0.017$). An examination of the possible connection between the serum concentration of IL-23 and ADAS-cog scores in patients with MCD revealed the following results: positive correlation was established between IL-23 and individual domains of the ADAS-cog scale ($r = 0.423$; $p = 0.020$). There was a positive relationship between IL-23 and sections «word recognition tasks» ($r = 0.466$; $p = 0.030$), «understanding» ($r = 0.306$; $p = 0.059$) and «strike out numbers» ($r = 0.301$; $p = 0.061$).

A negative moderate interdependence was found between the serum concentration of IL-23 and MMSE scores in patients with AD ($r = -0.553$; $p = 0.032$). The average inverse correlation was detected between IL-23 and sections «memory» ($r = -0.566$; $p = 0.030$) and «orientation» ($r = -0.596$; $p = 0.040$).

A significantly inverse correlation was found in patients with AD between the serum concentration of IL-23 and individual domains of the MoCA ($r = -0.592$; $p = 0.020$). The average inverse correlation was observed between IL-23 and «delayed recall» ($r = -0.641$; $p = 0.010$) and «orientation» ($r = -0.566$; $p = 0.030$).

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Table 1 – Comparison of characteristics between Alzheimer's disease, vascular dementia and mild cognitive disorder

Characteristic	MCD (n=30)	AD (n=15)	VD (n=14)	P value
Males/female, n	18/12	5/10	9/5	p=0.5150
Mean age, years	65.6± 0.8	67.9±0.8	67.0±0.3	p_1=0.0766 p_2=0.2483 p_3=0.3145
Education level, n (%) • secondary-level	6 (20)	6 (40)	4 (28.6)	p=0.7790
• vocational secondary	17 (56.7)	7 (46.7)	8 (57.1)	p=0.0580
• higher	7 (23.3)	2 (13.3)	2 (14.3)	p=0.1030
Mean MMSE score	25.2±0.85	18.8±0.56	21.7±0.69	p_1<0.0001 p_2=0.0122 p_3=0.0028
Mean MoCA test	24.2±0.86	16.6±0.50	19.7±0.61	p_1<0.0001 p_2=0.0016 p_3=0.0005
Mean FAB score	14.3±0.9	12.4±0.50	11.1±0.36	p_1=0.1594 p_2=0.0222 p_3=0.0468
Mean ADAS –cog test	12.9±2.3	38.9±1.93	30.4±2.13	p_1<0.0001 p_2<0.0001 p_3=0.0063
Mean HIS score	-	2.4±0.50	9.1±0.77	p_3<0.0001
Mean IL-17, pg/ml	4.04±1.10	22.44±8.92	3.11±1.35	p_1=0.0065 p_2=0.6194 p_3=0.0481
Mean IL-23, pg/ml	1.84±0.38	64.33±22.41	5.14±1.62	p_1=0.0003 p_2=0.0102 p_3=0.0027

Note: p_1 – differences between MCD and AD; p_2 – differences between MCD and VD; p_3 – differences between AD and VD

A close connection was observed with the serum concentration of IL-23 and ADAS-cog scores in patients with AD (r = 0.760; p = 0.001). In particular, these sections are: «tasks for repeating words» (r = 0.775; p < 0.001), «word recognition tasks» (r = 0.616; p = 0.020), «constructive praxis» (r = 0.651; p = 0.010), «orientation» (r = 0.684; p = 0.010) and «name of objects and fingers» (r = 0.585; p = 0.030). The level of IL-23 was positively correlated with ADAS-cog scores in patients with VD (r = 0.497; p = 0.045). Moderate positive correlation was observed for IL-23 with «concentration and distraction» (r = 0.558; p = 0.040). In addition, an inverse correlation was found between the serum levels of IL-23 and MoCA scores (r = −0.510; p = 0.060), especially with «language» (r = −0.538; p = 0.047) and «executive functioning» (r = −0.485; p = 0.079).

However, no other significant correlations were found between the serum concentration of IL-17 and FAB score, between the serum concentration of IL-23 and FAB score in patients with AD (r = −0.1084; p = 0.702), (r = −0.110; p = 0.697), with VD (r = −0.195; p = 0.503), (r = −0.158; p = 0.590) and with MCD (r = −0.013; p = 0.947), (r = −0.160; p = 0.399).

Discussion

Numerous recent studies demonstrated a correlation between proinflammatory cytokines (such as IL-2, IL-8, IL-9, IL-10, TNF-α, IL-17, IL-18, IL-21) and cognitive deficits, especially with AD and MCD [10, 11, 12, 13]. In patients with Alzheimer's disease, elevated levels of IL-6 were moderately correlated with decreased cognitive function, lower memory, and lower verbal velocity on the MMSE scale [14].

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Table 2 – Correlations among IL-17, IL-23 in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and mild cognitive disorder

Cytokine	MCD (n=30)		AD (n=15)		VD (n=14)	
	r	p	r	p	r	p
IL-17 vs. IL-23	0.432	0.017	0.723	0.002	0.322	0.261
IL-17 vs. MMSE	-0.602	0.099	-0.384	0.157	-0.212	0.467
IL-17 vs. MoCA	-0.127	0.504	-0.116	0.680	-0.182	0.534
IL-17 vs. FAB	-0.013	0.947	-0.108	0.702	-0.195	0.503
IL-17 vs. ADAS-cog	0.125	0.510	0.141	0.617	0.335	0.241
IL-23 vs. MMSE	-0.276	0.140	-0.553	0.032	-0.146	0.620
IL-23 vs. MoCA	-0.111	0.633	-0.592	0.020	-0.510	0.060
IL-23 vs. FAB	-0.160	0.399	-0.110	0.697	-0.158	0.590
IL-23vs. ADAS-cog	0.423	0.020	0.760	0.001	0.497	0.045

Note: r – Spearman correlation criterion; p – statistical significance of the difference

Subsequently, several researchers confirmed that under inflammatory conditions, excessive IL-6 through activation of neuronal NADPH-oxidase induced by inflammation impair cognitive processes, such as spatial learning and memory [14, 15, 16]. Saresella et al. found that IL-23 was significantly increased in the brain, but that IL-17 was not augmented in AD, MCD and did not correlate with measures of progression or dementia severity [17]. Other studies showed that level of IL-17 was significantly increased in the brain and in the cerebrospinal fluid of individuals with AD and correlated with cognitive impairment [18].

We investigated for the first time the peripheral cytokine profile in AD, VD, and MCD. In particular, it was noted that the concentrations of IL-17 and IL-23 are interrelated, and the content of each of them increased linearly with the progression of the disease. In our study, IL-23 correlated with cognitive functions in patients with AD. This study found an association between severity of cognitive impairment and the level of pro-inflammatory markers, suggesting that inflammation may cause cognitive decline in patients with AD. Recent studies confirmed that improved cognitive performance was seen after blocking IL-23 signaling p40 subunit by antibody [19]. These findings suggest that IL-23 may show a more complex relationship with disease progression. In conclusion, this gives grounds to consider the level of IL-23 in the serum as marker of inflammatory activity. However, understanding the complete interaction process of the two cytokines in the pathogenesis of AD requires further studies.

Conclusions/Висновки

Our results showed that levels of detectable pro-inflammatory cytokines (IL-17 and IL-23) were significantly higher in patients with AD as compared with VD and MCD. Such more pronounced changes in the production of IL-23 in patients with AD may indicate the activity of the inflammatory process. The level of interleukin 23 in all examined patients with AD had the highest correlations with the neurocognitive scales, which indicated its important role in the pathogenesis of this disease. There were no significant correlations between the serum concentration of IL-17 and neurocognitive domains in patients with MCD and VD.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Future investigation may elucidate a potential role of interleukin 23 as additional biomarker for early predicting of MCD progression in AD.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

References/Список літератури

1. Lai P, Liu S, Rau A, Lanctôt L, Köhler A, Pakosh M, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017;88:876-882. Doi: 10.1136/jnnp-2017-316201
2. Kinney J, Bemiller S, Murtishaw A, Leisgang A, Salazar A, Lamb B. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2018;4:575-590. Doi: 10.1016/j.trci.2018.06.014
3. Ahmad, M, Fatima, M, Mondal, A. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *Journal Of Clinical Neuroscience*. 2019;59:6-11. Doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.034
4. Tahmasebinia F, Pourgholaminejad A. The role of Th17 cells in auto-inflammatory neurological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;3(79):408-416. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.023
5. Milovanovic J, Arsenijevic A, Stojanovic B, Kanjevac T, Arsenijevic D, Radosavljevic G, Milovanovic M, Arsenijevic N. Interleukin-17 in Chronic Inflammatory Neurological Diseases. *Front. Immunol.* 2020;11:947. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00947
6. Park JC, Han SH, Mook-Jung I. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a brief review. *BMB Reports.* 2020;53(1):10-19. Doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.1.309
7. Chen J, Jiang G, Li Q, Zhou Z, Cheng Q. Increased Serum Levels of Interleukin-18, -23 and -17 in Chinese Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38:321-329. Doi: 10.1159/000360606
8. McKhaann M, Knopman, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institue on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-269. Doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
9. Sachdev P, Lipnicki D, Crawford J, Brodaty H. The Vascular Behavioral and Cognitive Disorders criteria for vascular cognitive disorders: a validation study. *Eur J Neurol*. 2019;9:1161-1167. Doi: 10.1111/ene.13960
10. Shen X, Niu L, Wang Y, Cao X, Liu Q, Tan L, Zhang C, Yu J. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review of 170 studies. *Alzheimer's Dement*. 2020;16(4):e041476. Doi: 10.1002/alz.041476
11. Wang W, Tan M, Yu J, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microg lia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med.* 2015; 3(10)136. Doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49
12. Domingues, C, da Cruz E Silva, O, Henriques G. Impact of Cytokines and Chemokines on Alzheimer's Disease Neuropathological Hallmarks. *Current Alzheimer research*. 2017;14(8):870-882. Doi: 10.2174/1567205014666170317113606
13. Zhu Y , Chai Y , Hilal S. Serum IL-8 is a marker of white-matter hyperintensities in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017;**7**:41–7. Doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.001
14. Wennberg M, Hagen C, Mary M, Machulda M, Knopman D, Petersen R, Michelle M, Mielke M. The Cross-sectional and Longitudinal Associations Between IL-6, IL-10, and TNFα and Cognitive Outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging, *The Journals of Gerontology: Series A.* 2019;74(8):1289-1295. Doi: 10.1093/gerona/gly217
15. Balldin VH , Hall JR , Barber RC , et al The Relation between Inflammation and Neuropsychological Test Performance. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:1–6. Doi: 10.1155/2012/703871
16. Uslu S , Akarkarasu Z , Ozbabalik D , et al. Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res.*2012;37:1554–9. Doi: 10.1007/s11064-012-0750-0
17. Saresella M, Calabrese E, Marventano I, Piancone F, Gatti A, Alberoni M, Nemni R, Clerici M. Increased activity of Th-17 and Th-9 lymphocytes and a skewing of the post-thymic differentiation pathway are seen in Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.*

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

2011;25:539-547.
Doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.004

18. Chen, J, Liu, X, Zhong, Y. Interleukin-17A: The Key Cytokine in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:307. Doi: 10.3389/fnagi.2020.566922

19. Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells.* 2020; 9(9):2044. Doi: 10.3390/cells9092044.

(received 12.07.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 12.07.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Chyniak Olha Serhiivna, Assistant of Department of Neurosurgery and Neurology, Medical institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-6008-1039, e-mail: o.chinyak@med.sumdu.edu.ua
Address for correspondence: 2 Rymskogo-Korsakova st., Sumy, Ukraine 40007
Telefone: +38 095 063 01 71 (mobile)

Dubenko Olga Yevhenivna, MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-4911-5613 e-mail: olgadubenko05@gmail.com
Address for correspondence: 58 Amosova str., Kharkiv, Ukraine 61176
Telefone: +38 050 660 14 42 (mobile)

Potapov Olexander Oleksandrovych, MD, PhD, Professor, Head of Department the Neurosurgery and Neurology, Medical institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.
ORSID: 0000-0002-9683-3685 e-mail: neiro@med.sumdu.edu.ua
Address for correspondence: 2 Rymskogo-Korsakova st., Sumy, Ukraine 40007
Telefone: +38 050 577 50 00 (mobile)

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):256-261

Abstract

[1] Ihor D. Duzhyi
[2] Stanislav O. Holubnychyi
[2] Yuriy I. Miroshnichenko
[1] Oleh M. Yasnikovskyi
[1] Ihor Ya. Hresko
https://orcid.org/0000-0002-6092-135X
[1] Stepan Ya. Pak
https://orcid.org/0000-0002-5650-1651
[1]Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Tuberculosis, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine;
[2]Municipal Non-Profit Enterprise of Sumy Regional Council "Sumy Regional Clinical Hospital", Sumy, Ukraine

A RARE FOREIGN BODY IN THE CHEST UNDER COVID-19 EPIDEMIC CONDITIONS

One of the negative factors of civilization around the world is the significant growth of injury rate. The manifestations of the latter include suicidal acts that occur in the process of social and individual life. Sometimes people commit suicide because of having incurable diseases. Alcohol addiction contributes to suicide risk.

Study Objectives. To share with the general medical community the rare case of suicidal trauma which seemed fatal but resolved favorably, though it was not immediately verified. Only after performing a radiological examination in two projections, the subject of suicidal action was detected.

Materials and Methods. We observed a case of a suicide victim: a 55-year-old patient who, being impaired by alcohol, decided to commit suicide after learning about COVID-19 mortality. One hour later he was admitted to the emergency department.

Results and Discussion. After stabbing himself with a kitchen knife, a 55-year-old patient called an ambulance and was delivered in satisfactory condition to the emergency surgical department in 1 hour after the injury. There were no signs of bleeding or its consequences or manifestations of vena cava compression. Hemodynamics was stable; there were no external respiration disorders. Clinical blood test was within normal range. Revision of the wound in the lower neck was performed. At a depth of 2.5 cm, something perceived as sternal notch was located manually, which later turned out to be a foreign body. Due to the location of the injury, it was decided to hospitalize the injured patient for observation. Plain and lateral radiography was performed. Longitudinal sternotomy was chosen for access. Under the entrance wound in the neck, in the lateral mediastinum above the root of the lung, a knife was found above the diaphragm penetrating the parenchyma of the lower lobe. After removing the knife, the lung wound was sutured. The postoperative period ended successfully.

Conclusions. Before surgery, an imaging study with at least two different views is mandatory for all chest wounds. If possible, thoracotomy should be scheduled for the daytime.

Keywords: pleura, suicide, foreign body.

Corresponding author: Ihor D. Duzhyi, Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Tuberculosis, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine
e-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Резюме

[1] Ігор Д. Дужий
[2] Станіслав О. Голубничий
[2] Юрій І. Мірошніченко
[1] Олег М. Ясніковський
[1] Ігор Я. Гресько
https://orcid.org/0000-0002-6092-135X
[1] Степан Я. Пак
https://orcid.org/0000-0002-5650-1651
[1]кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Медичний інститут, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;
[2]КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», м. Суми, Україна

РІДКІСНЕ СТОРОННЄ ТІЛО ГРУДНОЇ ПОРОЖНИНИ ЗА УМОВ ЕПІДЕМІЇ COVID-19

Одним із негативів цивілізації в усьому світі є значне поширення травматизму. До проявів останнього відносяться і суїцидальні дії, які трапляються у осіб в процесі суспільного й індивідуального життя. Відомі випадки таких дій при невиліковних хворобах. Сприяє суїциду пристрасть до алкоголю.

Мета дослідження. Поділитись з широким медичним загалом рідкісним випадком суїцидальної травми, яка, незважаючи на, здавалося б, несумісність з життям, закінчилася сприятливо проте не була відразу верифікована. Проведення променевого обстеження у двох проекціях дозволило встановити предмет суїцидальної дії.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням був постраждалий від суїциду – хворий 55 років, який у стані алкогольного сп'яніння, начувавшись про смертність від COVID-19, вирішив укоротити собі життя. Через одну годину був госпіталізований в ургентне хірургічне відділення.

Результати і їх обговорення. Після удару себе кухонним ножем хворий 55 років сам викликав швидку допомогу, доставлений у задовільному стані в ургентне хірургічне відділення через 1 годину після травми. Ознак кровотечі і її наслідків та проявів стиснення порожнистої вени не було. Гемодинаміка стабільна, порушення зовнішнього дихання відсутні. Клінічні дослідження крові без відхилень від норми. Виконана ревізія рани у нижніх відділах шиї. На глибині 2,5 см прощупано «вирізку груднини», яка потім виявилася стороннім тілом. Було вирішено травмованого госпіталізувати для спостереження у зв'язку з локалізацією травми. Виконано оглядову і бокову рентгенографію. Повздовжня стенотомія. Між вхідним отвором на шиї по боковій поверхні середостіння над коренем легені знайдено ніж, пронизавши паренхіму нижньої долі, «розташувавшись» над діафрагмою. Після видалення ножа рана легені ушита. Післяопераційний період закінчився благополучно.

Висновки. При всіх ранах грудної клітки обов'язковим є мінімально двопрофільне променеве обстеження, лише після цього – хірургічна обробка. За потреби торакотомії і можливості її відтермінування оперативне втручання проводити у денний час.

Ключові слова: плевра, суїцид, стороннє тіло.

Автор, відповідальний за листування: Ігор Д. Дужий, кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Медичний інститут, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
e-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Duzhyi ID, Holubnychyi SO, Miroshnichenko YuI, Yasnikovskyi OM, Hresko IYa, Pak SYa. A rare foreign body in the chest under COVID-19 epidemic conditions. *EUMJ*. 2021;9(3):256-261
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):256-261

Introduction/Вступ

In addition to all the benefits of civilization, modern multi-vector life carries many negative factors with a special place occupied by traumatism, including domestic injuries, traffic accidents, occupational injuries, military injuries, etc. [1, 2]. In recent years, the injuries caused by criminals have become increasingly common. A special place in traumatism is occupied by suicidal acts, but their frequency and significance

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

in the context of the COVID-19 epidemic is not clear so far.

In addition to the immediate risk of large vessel injury, a foreign body in the thoracic cavity correlates with arrosive bleeding risk, which presents with life-threatening consequences [3]. In addition, foreign bodies in the thoracic cavity imply the risk of pleural empyema and mediastinitis, which can be complicated by sepsis and/or multiple organ failure with well-known consequences [4].

Foreign bodies are diagnosed on the basis of careful collection of medical history. This is especially true in cases of chronic, long-term presence of foreign bodies in the thoracic cavity. The role of history taking is very important. Physical examination may fail to diagnose and, especially, to localize foreign bodies. In view of this, every effort should be made not to miss out a possible foreign body in the thoracic cavity, because it may be "silent" and non-disturbing for some time [5].

The objective of our paper is to share a rare case of suicidal injury, the subject of which was not immediately detected.

Materials and Methods

We observed a case of a 55-year-old patient who, being impaired by alcohol, self-diagnosed COVID-19 and struck himself in desperation with a kitchen knife in the lower part of the neck above the sternum. As a result, there was a slight bleeding, which "resolved" on its own.

An hour later, the patient was taken by ambulance to the emergency surgery department. On the anterior neck, 1.0 cm above the jugular notch, a transversely directed wound 1.5 cm long with smooth edges was spotted, with no bleeding from the wound. Surgical treatment of the wound with visual revision and digital examination was performed. At a depth of 2.5 cm, something perceived as sternal notch was located manually.

Results

Given the patient's condition and the area of injury, it was decided that the patient would stay in the hospital until the morning. There were no other behavioral disorders, apart from a slight articulation disorder of alcoholic genesis, which was determined by the smell of alcohol and uncoordinated movements. He answered the questions reluctantly and was somewhat pale. Body temperature: 36.4 ºC. Respiratory movements: 18 per 1 min. Systemic blood pressure: 130/80 mm Hg, pulse: 88–92'. Clinical blood test: WBC – $6.8x10^9$/L, WBC differential – within normal range. RBC – $3.9x10^{12}$/L, ESR – 28 mm/h. 20 minutes after surgical treatment was performed, before hospitalization the patient was tested for SARS-COV-2 antigen (nasopharyngeal swab); the result was found negative after 25 minutes. A chest X-ray was performed immediately supplemented by right lateral radiography. Based on the results obtained, a knife up to 35 cm long was detected placed from the upper thoracic aperture downward in the direction of the posterior diaphragm and parallel to the interstitium. No additional formations such as fluid or blood clots were determined either in the interstitium, or in the pleural cavity (Fig. 1, 2). Final diagnosis: a foreign body in the anterior mediastinum and right thoracic cavity (a knife).

Given the nature of the foreign body, its location in the thoracic cavity, and the possibility of displacement and bleeding, it was decided to operate urgently. The operation was performed 30 minutes after radiography. A longitudinal sternotomy performed with a Gigli saw was chosen for surgical access.

When performing a sternotomy and revision of the anterior thoracic cavity, a foreign body (a kitchen knife) was found in the anterior mediastinum and right pleural cavity; it located anteroposteriorly, top to bottom, above the right lung root, partly through the parenchyma of the lower right lung (C_{10}), with sharp edge turned back. The knife was removed without further tissue injury, with its sharp part isolated with napkins. The lung wound was sutured. After haemostasis control, pleural cavity and anterior mediastinum were drained in typical places and the wound sutured. In the postoperative period right lower lobe pneumonia and pleurisy developed. Treatment was carried out according to the standard regimen. The antibiotic (Ceftriaxone) was administered by lymphotropic method for 8 days. The patient was discharged on the 9th day in satisfactory condition to be followed up by a surgeon. After 12 months, the patient was apparently healthy.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

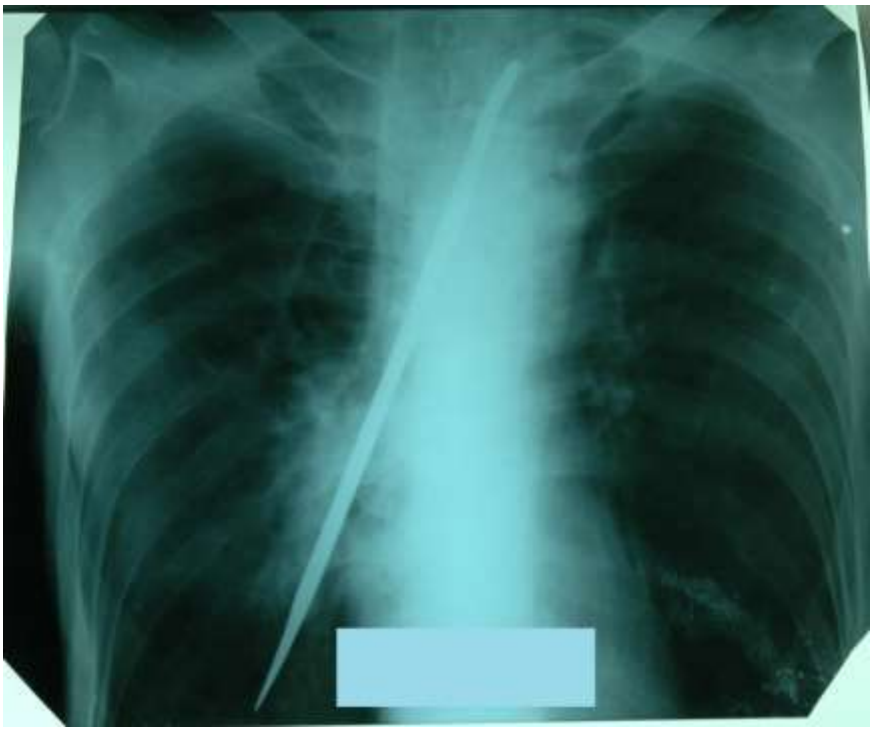


Figure 1 – Plain radiograph of the chest of patient X. A foreign body in the chest

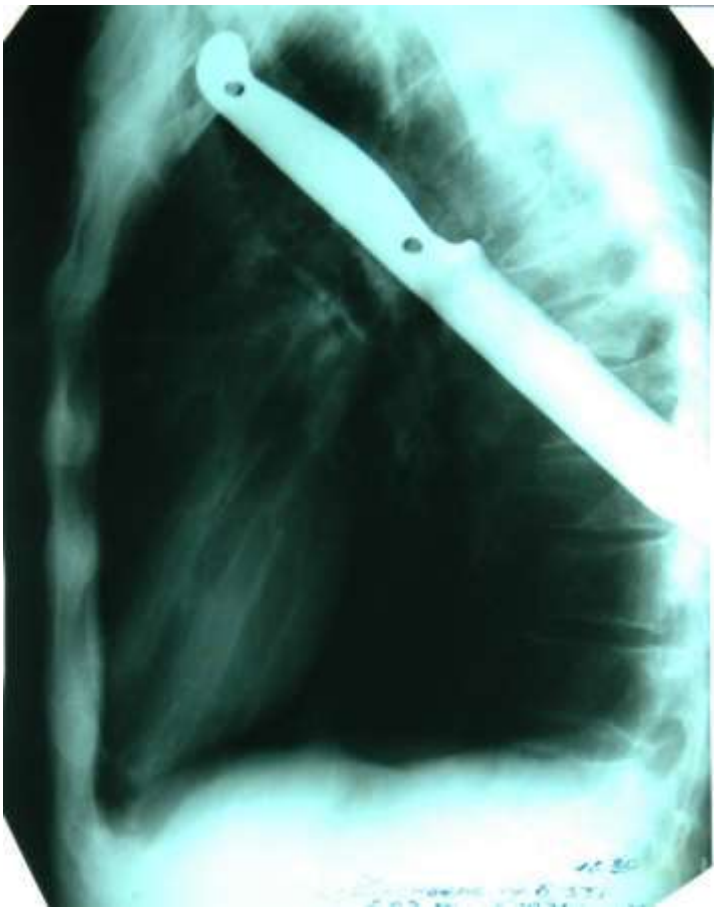


Figure 2 – Plain right lateral radiograph of the chest of patient X. A foreign body (a kitchen knife) in the mediastinum and pleural cavity

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Discussion of the Results

Under the conditions of psychological social tension against the background of the COVID-19 epidemic, the patient being impaired by alcohol decided to commit suicide by stabbing himself with a knife in the anteroinferior part of the neck. A kitchen knife 35 cm long passed behind the sternum through the anterior mediastinum above the root of the right lung in the direction of the posterior pleural cavity and partially injured the basal areas of the lower lobe (C_{10}).Despite the fact that the sharp edge of the knife was directed dorsally, no main vessel was damaged. There were no hematomas in the mediastinum and pleural cavity. Postoperative management of the mediastinum and pleural cavity was performed according to the standard protocols. The peculiar feature of the patient's postoperative management lied in the lymphotropic administration of antibiotics, which allowed to discharge the patient immediately after removal of sutures. In the long-term period (12 months) the patient was apparently healthy.

Conclusions/Висновки

Given the literature data, the above case and our own experience in the diagnosis and treatment of foreign bodies in the thoracic cavity, it should be remembered that localization of foreign bodies in the thoracic cavity may be unpredictable depending on the functional state of the patient and his position at the time of injury. In view of this, special attention should be paid to clarifying these factors when collecting medical history. When performing surgical treatment of the wound, it is advisable to perform radiography of penetrating wounds in addition to visual and digital examination. Imaging studies should be conducted using several radiographic views. It is important to choose surgical access carefully for surgical intervention. In most patients, surgery should be scheduled for a daytime period, as the involvement of specialized doctors may be required.

References/Список літератури

1. Makarov AV, Hetman VH, Desiateryk VI. *Torakalna travma* [Thoracic injury]. Kryvyi Rih: SP Mira Publ., 2005. 234 p.
2. Zarutskoho YaL, Shudraka AA. *Vkazivky z voienno-polovoi khirurhii* [Orders from the military-polish surgery]. Kyiv SPD Chalchynska NV Publ., 2014. 396 p.
3. Duzhyi I. *Khirurhiia tuberkulozu lehen ta plevry* [Pulmonary and pleural tuberculosis surgery]. Kyiv: Zdorovia, Sumy: VAT SOD, Vydavnytstvo Kozatskyi val Publ., 2003. 360 p.
4. Sheiko VD, Kryzhanovskyi OA, Panasenko SI, Kaliuzhna SI, Nebaba SV. [Clinical supervision and management for patients with uncommon chronic pleural empyema]. *Visnyk VDNZU Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia*. Tom 13. Vypusk 1 (41):348-350.
5. Kolos AY, Dzhyeshev ZhA, Aitbaeva AK, Herasymova MV [Foreign bodies in the chest: diagnosis and surgical treatment] *Clinical Medicine of Kazakhtan*. 2015; 4(38):79-82.

(received 22.07.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 22.07.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Дужий Ігор Дмитрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Сумського державного університету. Адреса: 40000, м. Суми, вул. Троїцька, 48. Телефон: 099-008-12-59, електронна адреса – gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Голубничий Станіслав Олександрович, к.мед.н., завідувач торакального відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня». Телефон: 050-926-58-54, електронна адреса – s.holubnychyi@med.sumdu.edu.ua

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Мірошніченко Юрій Іванович, к.мед.н., лікар-хірург торакального відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня». Телефон: 050-948-13-35, електронна адреса – y.miroshnychenko@med.sumdu.edu.ua

Ясніковський Олег Михайлович, аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Сумського державного університету. Адреса: м. Суми, вул. Охтирська 21/1, кв. 53. Телефон: 099-420-66-98, електронна адреса – o.yasnikovskyi@med.sumdu.edu.ua

Гресько Ігор Яремович, к.мед.н., старший викладач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Сумського державного університету. Адреса: 40000, Суми, вул. Троїцька 48. Телефон: 099-22-01-821, електронна адреса: i.gresko@med.sumdu.edu.ua, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6092-135X

Пак Степан Яковлевич – асистент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету, м. Сумы, вул. Косівщинська, 96/2, кв. 8. Телефон: 0507192040, електронна адреса: stepanpak08@ukr.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5650-1651

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):262-267

Abstract

Olena V. Kaushanska,
Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;
Olena V. Zaliavska,
Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology, and Occupational Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;
Olha M. Nika,
Department of Nervous Diseases, Psychiatry, and Medical Psychology, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

THERAPY OF PATIENTS WITH ANXIETY DISORDERS AND METABOLIC SYNDROME X

Objective of the research: to investigate the efficacy and safety of Afobazole in the treatment of adult patients with anxiety disorders and metabolic syndrome X.

Material and methods of research. The study included 60 adult patients (18–65 years) (36 men, 24 women), whose clinical picture revealed mild and moderate forms of neurotic disorders observed in the therapeutic hospital and outpatient service. The main group and contro group (30 people each) were formed on the basis of representativeness by gender and age ($\chi 2emp < \chi 2krit$, $p \leq 0.01$). The sample consisted of patients who signed a written informed consent to participate in the study. The average age of the patients in the control group was 44.81 ± 2.17, in the main group – 45.13 ± 2.34 ($p < 0.01$); the average age of onset of mental disorders in the main group was 33.2 ± 3.1 years; in the control group it was 34.1 ± 3.4 years ($p < 0.05$); the average duration of psychopathological symptoms in the main group was 5.6 ± 0.6 months, in the control group – 5.8 ± 0.3 months ($p < 0.05$). The duration of treatment equaled 1 month of active therapy (later, the patients were transferred to maintenance therapy outside this study). Afobazole containing 0.01 g of active substance per tablet was used for treatment. The drug was prescribed 3 times a day (morning, afternoon and evening); the dose of the drug was increased: 1–1–2 (number of tablets per administration).

Research results. There were changes in psychometric scaling, i.e. a significant decrease in state (by 57.2 and 42.9%; $p \leq 0.001$) and trait (by 23.8 and 23.3%; $p \leq 0, 01$) anxiety on the Spielberger–Khanin scale in the main and control groups at the end of treatment. In all groups of patients, we noted complete recovery (38.4%) or a significant improvement (37.9%); for most patients with mild manifestations, complete recovery was observed in 92% of cases. Among patients with moderate manifestations, a good response was recorded in 75% of cases; for the rest, moderate and minimal effects were observed, respectively. The changes in the severity as compared with baseline values were significantly positive ($p < 0.05$) already after 7 days of Afobazole therapy; similar changes were noted in the indicators of the overall effectiveness of therapy. No positive changes after Afobazole therapy were observed in 3.3% of cases, deterioration was registered in 3.3% of cases, while in the control group these values were 6.6% and 3.3%, respectively. The changes in somatic indicators also had positive trends

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

in the control and main groups – SBP reduced by 11.0% and 18.0%, respectively ($p \leq 0.05$); DBP – by 4.4% and 14.9% ($p \leq 0.05$).

Conclusion. The therapeutic effect of Afobazole is the reduction of viscero-vegetative manifestations of anxiety disorders, including relief of breathing, normalization of blood pressure and heart rate, reduction of muscle tension and pain, sweating and dizziness.

Keywords: metabolic syndrome, mental disorders, tranquilizers, Spielberger-Khanin scale, Afobazole.

Corresponding author:
Olena V. Zaliavska, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
e-mail: zaliavska.olena@bsmu.edu.ua

Резюме

Олена В. Каушанська,
кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна;
Олена В. Залявська,
кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
Ольга М. Ніка,
кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРИВОЖНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ Х

Мета роботи: дослідити ефективність і безпеку препарату Афобазолу при терапії дорослих пацієнтів з тривожними розладами та метаболічним синдромом Х.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження включені 60 пацієнтів зрілого віку (18–65 років) (36 чоловіків, 24 жінки), у клінічній картині яких виявлялися легкі та помірні форми невротичних розладів, що спостерігаються в умовах терапевтичного стаціонару й амбулаторної служби. Основна (30 осіб) та контрольна (30 осіб) групи сформовані з урахуванням репрезентативності за статтю та віком ($\chi 2$емп < $\chi 2$крит, $p \leq 0,01$). Вибірку склали пацієнти, що дали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Середній вік обстежених контрольної групи склав 44,81 ± 2,17, основної групи – 45,13 ± 2,34 ($p < 0,01$); середній вік початку психічних розладів відповідно в основній групі – 33,2 ± 3,1 року, в контрольній – 34,1 ± 3,4 року ($p < 0,05$); середня тривалість психопатологічної симптоматики в основній групі склала 5,6 ± 0,6 місяця, в контрольній – 5,8 ± 0,3 місяця ($p < 0,05$). Стан пацієнтів верифіковано згідно з відповідними критеріями за МКХ-10. Як в основній, так і в контрольній групі переважали пацієнти з розладами адаптації з соматичними симптомами та органічними непсихотичними розладами. Тривалість лікування склала 1 місяць активної терапії (надалі хворі переводилися на підтримуючу терапію вже поза межами цього дослідження). Для лікування використовували препарат Афобазол, що містить у таблетці 0,01 г діючої речовини. Препарат призначали 3 рази на день (вранці, вдень і ввечері); використовувалося збільшення дози препарату до 1–1–2 (кількість таблеток на прийом).

Результати дослідження. В основній та контрольній групах наприкінці лікування відмічено динаміку показників психометричного шкалування у вигляді суттєвого зниження показників реактивної (на 57,2 і 42,9 %; $p \leq 0,001$) та особистісної (на 23,8 і 23,3 %; $p \leq 0,01$) тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна.

В усій групі пацієнтів нами відмічено повний вихід з хворобливого стану (38,4 %) або значне поліпшення (37,9 %) причому для більшості пацієнтів з легкими проявами повний вихід з стану був відмічений в 92 % випадків. Серед пацієнтів з помірними проявами

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

хороший ефект зафіксовано у 75 % випадків, у решти відповідно спостерігались помірний та мінімальний ефекти. Динаміка тяжкості стану пацієнтів порівняно зі скринінгом була достовірно позитивною ($p < 0,05$) також вже с 7-го дня терапії Афобазолом; подібні зміни були відзначені у показниках загальної ефективності терапії. Відсутність позитивних змін на терапії Афобазолом відмічено у 3,3 %, погіршення – у 3,3 %. У контрольній групі – 6,6 та 3,3 % відповідно. Динаміка соматичних показників також мала позитивні тенденції в контрольній та основній групах: редукція склала відповідно: САТ – 11,0 і 18,0 % ($p \leq 0,05$); ДАТ – 4,4 і 14,9 % ($p \leq 0,05$).

Висновок. Особливістю терапевтичної дії Афобазолу є редукція вісцеро-вегетативних проявів тривожних розладів, у тому числі полегшення дихання, нормалізація показників артеріального тиску та пульсу, зменшення напруження та болю у м'язах, пітливості та запаморочення.

Ключові слова: метаболічний синдром, психічні розлади, транквілізатори, шкала Спілбергера-Ханіна, Афобазол.

Автор, відповідальний за листування:
Олена В. Залявська, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
e-mail: zaliavska.olena@bsmu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Kaushanska OV, Zaliavska OV, Nika OM. Therapy of patients with anxiety disorders and metabolic syndrome X. *EUMJ*. 2021;9(3):262-267
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):262-267

Introduction/Вступ

Metabolic syndrome X (MSX) is a heterogeneous state, the set of components of which is due to psycho-social, metabolic and pathophysiological relationships [1, 3, 4, 5]. In recent years, there has been a pathomorphosis of mental disorders in various somatic and endocrine diseases [2, 6]. Naturally, despite of the nosological affiliation of its somatic components, in the correction of anxiety disorders secondary to metabolic syndrome, priority is given to tranquilizers that have a complex anxiolytic, hypnotic, vegetative-stabilizing and central muscle relaxant effect, and therefore affect almost all pathogenetic links. In clinical practice, doctors prefer "day" tranquilizers without significant hypnotic effect, which is convenient to use on an outpatient basis. Such drugs include Alprazolam (Xanax), Medazepam (Rudotel), Oxazepam (Nozepam, Tazepam), Tofizopam (Grandaxin), Lorazepam (Lorafen), and Afobazole.

Afobazole, which is not a benzodiazepine receptor agonist, is chemically related to mercaptobenzimidazole derivatives. The action of the drug is based on the inhibition of membrane-dependent changes in the GABA receptor, which reduces its availability to the corresponding ligand. Afobazole is a short-acting drug: the elimination half-life and time to reach the maximum concentration is about an hour, and the retention of the drug in the body is from one to two hours.

Materials and methods. A 4-week study of the efficacy and safety of Afobazole drug for the treatment of adult patients with anxiety disorders within the metabolic syndrome X has been performed.

The study included 60 adult patients (aged 18–65 years) (36 men, 24 women), whose clinical picture revealed mild and moderate forms of neurotic disorders observed in the therapeutic hospital and outpatient service.

The main (30 people) and control (30 people) groups were formed by taking into account the representativeness by sex and age ($\chi 2emp < \chi 2crit$, $p \leq 0.01$). The sample consisted of patients who gave voluntary written informed consent to participate in the study.

The average age of the patients in the control group was 44.81 ± 2.17, in the main group – 45.13 ± 2.34 ($p < 0.01$); the average age of onset of mental disorders in the main group was 33.2 ± 3.1 years; in the control group it was 34.1 ± 3.4 years

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

($p < 0.05$); the average duration of psycho-pathological symptoms in the main group was 5.6 ± 0.6 months, in the control group – 5.8 ± 0.3 months ($p < 0.05$). The condition of the patients was verified according to the relevant ICD-10 criteria. Both in the main and in the control group, patients with adaptation disorders with somatic symptoms and organic non-psychotic disorders predominated.

This syndromic distribution into non-metabolic syndrome X (NMSX) group and MSX group was due to the fact that against the background of long-term chronic MSX, stabilization of neurotic symptoms was observed, as well as further development and complication of the pathological syndrome, and formation of nosologically defined mental disorders.

The study was conducted in accordance with the requirements of the protocol using possible optimal doses of the drug. The duration of treatment was 1 month of active therapy (later patients were transferred to maintenance therapy outside this study). Afobazole containing 0.01g of active substance in a tablet was used for treatment. The drug was prescribed 3 times a day (morning, afternoon and evening); the dose of the drug was increased: 1–1–2 (number of tablets per administration).

The final results of treatment were evaluated according to standard criteria of effectiveness: indicators of "marked improvement" or "improvement" in CGI; 50% reduction in HAM-A scales, as well as the dynamics of physical data. The analysis of the results of the study also took into account the following indicators: the severity of the overall therapeutic effect (% of CGI respondents); the timing of the therapeutic effect; doses of the drug, against which there was an improvement; total frequency of side effects; the most frequently registered side effects; quality of life of patients and treatment background.

Research results. Psychometric study data confirm a number of targeted psychopathological phenomena for patients with NMSX and MSX. The number of people with a high level of state anxiety on the Spielberger-Khanin scale is twice as high in patients with NMSX (57.35%) than in patients with MSX (26.36%) ($\varphi^* = 2.2$, $p = 0.014$), and four times greater than in healthy individuals (13.36%) ($\varphi^* = 1.8$, $p = 0.035$).

Pronounced trait anxiety is more common in patients with MSX. The distribution of high scores of state and trait anxiety shows that in the process MSX formation in the absence of clearly defined somatic pathology (hypertension, diabetes, coronary heart disease, etc.), there is a high level of psychological discomfort at the state rather than trait level. State anxiety as a result of subjective response to emotions of tension, anxiety, concern with the corresponding activation of the sympathoadrenal system, contributes to the further development of metabolic syndrome. The presence of a somatic disease in a patient with metabolic syndrome increases trait anxiety (fears about the state of health, the future) and partially deactivates current events in his imagination.

Complaints of overweight and high blood pressure took the leading place, which were further objectified: BMI was 30.2 ± 2.7 for the main group; for control group – 28.7 ± 4.4; waist circumference respectively, 98.4 ± 3.3 and 97.6 ± 3.6 cm; systolic blood pressure – 138.6 ± 5.7; 144.3 ± 6.8 mm Hg; diastolic blood pressure – 81.4 ± 5.1; 87.7 ± 5.4 mm Hg.

The treatment was completed by 55 patients, including 28 patients in the main group and 27 patients in the control group. The therapeutic effect of Afobazole in our study was detected fairly quickly. Already at the end of the first week of therapy, there was a reduction in anxiety in the form of a decrease in irritability, anxiety and some deactualization of fears and bad feelings. Patients also reported improved sleep, greater ability to relax, and decreased anxiety, fear, and tearfulness. A feature of the therapeutic effect of Afobazole was a significant reduction by the 7th day of treatment of a significant number of viscero-vegetative manifestations of anxiety disorders: patients noted relief of breathing, more stable with a tendency to normalize blood pressure and pulse, reduced tension and muscle pain, reduced or lack of dry mouth, sweating and dizziness, reduced need for food. In addition, patients noted an improvement in performance by improving the quality of cognitive functions (attention, memory).

In the main and control groups at the end of treatment, changes in psychometric scaling were noted, i.e. significant decrease in state (by 57.2 and 42.9%; $p \leq 0.001$) and trait (by 23.8 and 23.3%; $p \leq 0.01$) anxiety by the Spielberger-Khanin scale.

In the whole group of patients, we noted a complete recovery from the disease (38.4%) or a significant improvement (37.9%) and for most patients with mild manifestations, complete recovery was observed in 92% of cases. Among patients with moderate manifestations, a good response was recorded in 75% of cases; for the rest,

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

moderate and minimal effects were observed, respectively. The changes in the severity as compared with baseline values were significantly positive ($p < 0.05$) already after 7 days of Afobazole therapy; similar changes were noted in the indicators of the overall effectiveness of therapy. No positive changes after Afobazole therapy were observed in 3.3% of cases, deterioration was registered in 3.3% of cases, while in the control group these values were 6.6% and 3.3%, respectively. The changes in somatic indicators also had positive trends in the control and main groups – SBP reduced by 11.0% and 18.0%, respectively ($p \leq 0.05$); DBP – by 4.4% and 14.9% ($p \leq 0.05$); the decrease in BMI and waist circumference was within the statistical error.

We also conducted a comparative analysis of the effectiveness of Afobazole treatment for anxiety disorders of different syndromic structure. It is especially advisable to prescribe Afobazole to patients with such personality traits as anxious thoughtfulness, insecurity, increased vulnerability and emotional lability, low stress resistance. Throughout the treatment period, we monitored the side effects of Afobazole; they were registered in 7 patients (23.3%). Most of them were recorded at the beginning of treatment (mostly in the first week); they were mild and did not require additional correction or changes in therapy; in most cases they were transient and resolved during the course of treatment. The spectrum of recorded side effects was represented by: headache (10.0%), tremor (6.7%), dry mouth (3.3%), and increased irritability (3.3%).

No adverse effects for the cardiovascular, bronchopulmonary and endocrine systems were observed. Indicators of laboratory tests were within normal range. According to our observations, Afobazole provided high compliance and did not show a negative impact on the course of somatic pathology within the metabolic syndrome. Afobazole did not show any clinically significant interactions with drugs used to treat the somatic component of metabolic syndrome.

Conclusions/Висновки

1. An open parallel group actively controlled post-marketing study confirmed the effectiveness and safety of Afobazole in the treatment of adult patients with anxiety disorders and metabolic syndrome X.

2. The most significant predictors of Afobazole therapy are represented by anxious thoughtfulness, insecurity, increased vulnerability and emotional lability, low stress resistance.

3. Afobazole provided high compliance and high quality of life of patients; it did not show a negative impact on the course of somatic pathology within the metabolic syndrome. The therapeutic effect of Afobazole lies in the reduction of viscero-vegetative manifestations of anxiety disorders, including relief of breathing, normalization of blood pressure and heart rate, reduction of muscle tension and pain, sweating and dizziness.

4. Side effects of Afobazole were registered mainly at the beginning of therapy, were transient and did not lead to discontinuation of treatment.

5. Afobazole should be used in complementary inpatient and outpatient monotherapy for psychosomatic patients leading an active lifestyle in an aggressive stressful environment.

References/Список літератури

1. Meydan C, Shenhar-Tsarfaty S, Soreq H. MicroRNA Regulators of Anxiety and Metabolic Disorders. *Trends Mol. Med*. 2016;22(9):798-812. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.07.001
2. Kraemer F, Ginsberg H, Reaven G. Demonstration of the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1178-1181. https://doi.org/10.2337/dc13-2668
3. Girvalaki C, Vardavas C, Papandreou C. Trends in metabolic syndrome risk factors among adolescents in rural Crete between 1989 and 2011. *Hormones (Athens)*. 2014;13(2):259-267. https://doi.org/10.1007/bf03401340
4. Inzucchi S, Viscoli C, Young, L. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1684-1692. https://doi.org/10.2337/dc16-0798

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

5. Martino F, Pannarale G, Puddu P. Is it possible a new definition of metabolic syndrome in childhood? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015;19(22):4324-4331.
6. Vishram J, Borglykke A, Andreasen A. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. PLoS ONE, 9. 2014. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107294

(received 20.08.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 20.08.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Залявська Олена Василівна, к-т мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Каушанська Олена Вячеславівна, к-т мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Ніка Ольга Михайлівна, к-т мед. наук, асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):268-274

Abstract

Julia A. Zaikina
https://orcid.org/0000-0002-9337-863X
Department of Tuberculosis, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OVER TIME IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA RECEIVING STANDARD THERAPY VS. STANDARD THERAPY WITH A COMPLEX OF REHABILITATION MEASURES

The combination of bronchial asthma and obesity leads to increased severity of bronchial asthma course and poorer control level, the development of resistance to basic therapy, and increased frequency of hospitalizations. Modern approaches to the treatment of bronchial asthma and obesity suggest that more attention should be paid to comprehensive rehabilitation programs using methods aimed at all pathogenesis stages of this combination of diseases.

Objective: to analyze changes in clinical and functional indicators over time in overweight patients with bronchial asthma receiving standard therapy vs. standard therapy with a complex of rehabilitation measures

Materials and methods. The study involved 102 overweight patients (body mass index (BMI) ≤ 39.9 kg/height, m^2) with persistent asthma of moderate severity aged 35–60 years. The patients were divided into 2 groups. Group I included 72 patients receiving standard pharmacologic therapy (budesonide 160 μg and formoterol 4.5 μg) along with a diet close to the Mediterranean diet, as well as a complex of rehabilitation measures, which included Buteyko breathing technique plus respiratory gymnastics and dosed walking. Group II (30 patients) received only standard pharmacologic therapy along with a diet close to the Mediterranean diet. The duration of the therapy was 6 months. All patients underwent general clinical studies, spirometry, the 6-minute walk test (6MWT) with dyspnea assessment according to the Borg Dyspnoea Scale, surveys using the Asthma Control Questionnaire-5, St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Beck Depression Inventory, and Spielberger–Khanin Anxiety Inventory.

Results. It was found that the patients receiving treatment along with physical rehabilitation measures presented with more pronounced positive changes, so the indices of FVC and 6MWT medians in Group I were 6 times and 2.4 times higher, respectively. The changes in ACQ5, SGRQ, BDI, and SAI-t score medians in Group I were also more prominent and exceeded the values in Group II by 1.8 times, 4.4 times, 2.5 times, and 3.5 times, respectively.

Conclusions. Inclusion of physical rehabilitation measures, i.e. Buteyko breathing technique, respiratory gymnastics, and dosed

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

walking, contributes to a significant increase in FEV_1 and statistically significant improvement in quality of life and psychological status after 6 months of therapy.

Keywords: bronchial asthma, overweight, clinical and functional indicators, treatment efficacy.

Corresponding author:
Julia A. Zaikina, Department of Tuberculosis, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
e-mail: julia.ua.h@gmail.com

Резюме

Юлія О. Заікіна
https://orcid.org/0000-0002-9337-863X
кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА В ДИНАМІЦІ СТАНДАРТНОГО ЛІКУВАННЯ І СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ, ДОПОВНЕНОЇ КОМПЛЕКСОМ ЗАХОДІВ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Вступ. Поєднання бронхіальної астми та ожиріння призводить до зростання тяжкості перебігу бронхіальної астми, зниження рівня її контролю, розвитку резистентності до базисної терапії, підвищення частоти госпіталізацій. У сучасних схемах лікування бронхіальної астми та ожиріння слід приділити більше уваги комплексним реабілітаційним програмам з використанням методів, спрямованих на всі ланки патогенезу даного поєднання захворювань.

Мета. Аналіз клініко-функціональних показників хворих на бронхіальну астму з підвищеною масою тіла в динаміці стандартного лікування і стандартної терапії, доповненої комплексом заходів фізичної реабілітації.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні взяли участь 102 хворих на персистентну БА середнього ступеня тяжкості з підвищеною масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) не більше 39,9 кг/ріст, $м^2$) у віці 35–60 років. Хворих було поділено на дві групи. Перша група включала 72 пацієнта, які отримували стандартну медикаментозну терапію (160 мкг будесоніду і 4,5 мкг формотеролу) на тлі дієти, наближеною до середземноморської, а також комплекс реабілітаційних заходів, що включали дихання за методикою К. П. Бутейко, звукову гімнастику і дозовану ходьбу. Друга група, 30 пацієнтів, отримували тільки стандартну терапію на тлі дієти, наближеною до середземноморської. Тривалість лікування склала 6 місяців. Всім хворим було проведено загальноклінічні дослідження, спірографію, тест з 6-хвилинною ходьбою з оцінкою рівня задишки за шкалою Борга, анкетування за допомогою опитувальника Asthma Control Questionnaire-5, респіраторного опитувальником госпіталю SGRQ, опитувальників за шкалою депресії Бека і шкалою тривожності Спілбергера-Ханіна.

Результати дослідження. Встановлено, що в групі хворих, які отримували лікування з включенням заходів з фізичної реабілітації, відзначалася більш виражена позитивна динаміка. Так, показники медіан ФЖЕЛ і Т6Х в групі 1 були більше відповідно в 6 і в 2,4 раза. Динаміка змін за результатами тестів ACQ5, SGRQ, ШДБ, ШТС-р, ШТС-о у пацієнтів групи 1 також була більш виражена і перевищувала динаміку показників в групі 2 в 1,8 раза, 4,4 раза, 2,5 раза, 3,5 раза відповідно.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Висновки. Включення в комплекс лікування хворих на бронхіальну астму з підвищеною масою тіла засобів фізичної реабілітації, а саме: дихання за К. П. Бутейко, звукової гімнастики і дозованої ходьби, сприяє достовірному підвищенню ОФВ$_1$ і статистично достовірному покращенню показників якості життя і психологічного статусу через 6 місяців терапії.

Ключові слова: бронхіальна астма, підвищена маса тіла, клініко-функціональні показники, ефективність лікування.

Автор, відповідальний за листування:
Юлія О. Заікіна, кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна
e-mail: julia.ua.h@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Zaikina JuA. Clinical and functional indicators over time in overweight patients with bronchial asthma receiving standard therapy vs. standard therapy with a complex of rehabilitation measures. *EUMJ*. 2021;9(3):268-274
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):268-274

Introduction/Вступ

Bronchial asthma (BA) is a global unresolved medical and social problem. The disease is very common; it affects all age groups and can lead to worsening of quality of life and death (1, 2).

The World Health Organization estimates that about 358 million people suffer from BA, which is about 5% of the world's population (1, 3). The prevalence of asthma in different countries ranges from 7 to 25.5% and tends to increase progressively (4). Mortality due to BA also remains high and amounts to about 250 thousand cases per year (5).

To reduce the mortality rate, it is necessary to use all available resources in the management of BA patients with the obligatory inclusion of physical rehabilitation measures. However, this requires complex rehabilitation techniques and objective effectiveness criteria to be developed (6, 7). Today these issues are still far from being solved (8). Moreover, there are no standard programs for physical rehabilitation of patients with different BA phenotypes, for example, with a very common combination of BA and obesity (OB).

The combination of bronchial asthma and obesity leads to increased severity of bronchial asthma course and poorer control level, the development of resistance to basic therapy, and increased frequency of hospitalizations (9, 10). Scientific publications suggest numerous and complex pathogenetic relationships between BA and OB which explains the difficulties in achieving symptom control in this category of patients. This demonstrates the phenomenon of mutual aggravation of each disease comprising this comorbidity (11). A large number of prospective epidemiological studies confirmed that obese patients not only have an increased risk of asthma, but also have more pronounced symptoms and require increased volume of therapy; they also seek emergency medical help more often than people with normal body weight (12, 13, 14). Abdominal obesity was found to contribute to the development of the respiratory system dysfunction, which involved an increased volume of soft tissues, increased blood volume in the lungs, and fatty infiltration in the chest (15). A number of authors point out that the risk factor for BA is represented not by the increased accumulation of fat itself, but rather by its location in the abdominal region (16). The BA-OB comorbidity has a clear negative effect on the BA symptoms control and the response to drug therapy in these patients is insufficient, while weight loss has a positive effect on achieving control over the disease (17).

There is no doubt that controlled physical activity need to be included into the treatment regimens for BA patients with OB. However, today the means of physical rehabilitation are used insufficiently in the management of BA patients with OB, and the criteria for their effectiveness require research (11), which makes this study relevant.

Objective: to analyze changes in clinical and functional indicators over time in overweight patients with bronchial asthma receiving standard therapy vs. standard therapy with a complex of rehabilitation measures.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Materials and methods. The study was conducted in 2018–2020 at the Pulmonology Department of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital No. 13" of the Kharkiv City Council (Kharkiv, Ukraine). The study involved 102 overweight patients (body mass index (BMI) ≤ 39.9 kg/height, m^2) with persistent asthma of moderate severity aged 35–60 years (mean age 52.64 ± 8.24). BA was diagnosed in accordance with the GINA guidelines (1). According to the type of therapy, the patients were divided into two groups comparable in age, body mass index (BMI = body weight, kg/height, m^2) and gender composition ($p > 0.05$). Group I included 72 patients receiving standard pharmacologic therapy (a fixed dose combination of budesonide 160 μg and formoterol 4.5 μg twice a day plus the same combination as a single inhaler dose additionally on request) along with a diet close to the Mediterranean diet, as well as a complex of rehabilitation measures. The complex of rehabilitation measures was represented by Buteyko breathing technique in the morning, respiratory gymnastics (2 times a day) and dosed walking once a day whenever convenient for the patient (18). Group II (30 patients) received only standard pharmacologic therapy along with a diet close to the Mediterranean diet. The duration of the therapy was 6 months. The exclusion criteria were: diabetes mellitus; acute and chronic infectious diseases; systemic, oncological, or mental diseases; chronic heart failure with a left ventricular ejection fraction of less than 45%; a history of myocardial infarction, stroke, or signs of coronary heart disease. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the General Assembly of the World Medical Association, EU Convention on Human Rights and Biomedicine, Good Clinical Practice (GCP), and relevant WHO guidelines and laws of Ukraine. All patients signed an informed consent form to participate in the clinical study.

All included patients were examined according to the program that included general clinical studies, spirometry (pulmonary function test) using SPIROCOM computer system (KHAI-Medica Research Institute, Kharkiv) (19) (only the most important parameters are discussed here: forced vital capacity measured at maximum forced expiration (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV_1)), the 6-minute walk test (6MWT) (20) with dyspnea assessment according to the Borg Dyspnoea Scale (21) before and after 6MWT, the Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) (22) survey to determine the level of asthma symptoms control, St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) survey to assess asthma effect on general health, daily life, and well-being in patients with obstructive airway diseases (the questionnaire suggests an overall score from 0 to 100, where higher score indicates a higher level of negative effect; the SGRQ questionnaire includes three components: assessment of symptoms severity, limitation of physical activity, impact on social activity and psychological state. There is also a total indicator of the overall quality of life according to the SGRQ questionnaire (SGRQ QOL) (23). The psychological state of the patients was additionally evaluated using Beck Depression Inventory (BDI), and Spielberger–Khanin Anxiety Inventory (SAI) with state anxiety (SAI-s) and trait anxiety (SAI-t) assessment.

The obtained results were processed using Statistica program. The quantitative data were presented as a median (M) and interquartile range (IQR). The critical value of statistical significance level when testing null hypotheses equaled 0.05. To compare the central parameters of the groups, parametric and nonparametric methods were used: Student's t-test, Wilcoxon test and Mann–Whitney test. For pairwise comparison of groups, the Mann–Whitney U-test was used; the Spearman correlation coefficient was used to determine the relationship between paired data.

Results and discussion. To achieve the goal of the study, a comparative analysis was carried out for the effectiveness of treatment of BA patients with overweight depending on the treatment regimen. Evaluation of changes in the studied clinical and functional indicators over time performed in the group receiving treatment plus physical rehabilitation measures showed clear positive results. All the studied parameters demonstrated positive changes, though not always of statistical significance. The median FEV_1 and FVC increased significantly by 13.43% and 17.91%, respectively ($p < 0.05$). Significant positive changes were registered according to the results of SGRQ, BDI, SAI-s, SAI-t hospital questionnaires ($p < 0.05$). The decrease in median SGRQ, BDI, SAI-s, SAI-t scores was 20.2%, 39.13%, 4.99%, and 14.29%, respectively ($p < 0.05$). There was a significant decrease in ACQ5 median and increase in the 6MWT median which amounted 32.14% and 10.55%, respectively ($p < 0.05$). The data obtained indicated that after 6 months of complex treatment including physical

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

rehabilitation measures in patients with moderate asthma with overweight, the airflow in the respiratory system increased and the quality of life significantly improved. At the same time, a pronounced psychological stabilization was observed in patients due to the improved symptom control and increased exercise tolerance.

In the group of patients who received standard BA therapy along with a diet close to the Mediterranean diet, positive changes were also observed in the studied clinical and functional parameters; however, they were less pronounced and were not statistically significant ($p > 0.05$). This can be explained, on the one hand, by the lack of changes in therapy nature after inclusion into the study, and on the other hand, by the absence of rehabilitation measures in the treatment regimen. In group 2, the decrease in ACQ5, BDI, SAI-s, SAI-t, and SGRQ score medians equaled 17.86%, 15.79%, 0%, 4.04%, ($p > 0.05$) and 4.63%, respectively ($p < 0.05$). At the same time, there was a slight increase in FVL and 6MWT medians, which amounted 2.99% and 4.34%, respectively ($p > 0.05$).

The advantages of using physical rehabilitation measures in the treatment of moderate BA patients with overweight were even more clearly demonstrated by the difference in the degree of median changes observed for the studied clinical and functional parameters. The values of positive over-time changes in FVC and 6MWT medians in Group I were 6 times and 2.4 times higher, respectively. The changes in ACQ5, SGRQ, BDI, and SAI-t score medians in Group I were also more prominent and exceeded the values in Group II by 1.8 times, 4.4 times, 2.5 times, and 3.5 times, respectively. The study results are presented in Table 1.

Table 1 – Changes in clinical and functional indicators over time in overweight patients with bronchial asthma receiving different treatment regimens (median, interquartile range)

Parameter	Group I (n = 72) Before treatment	Group I (n = 72) After treatment	Group II (n = 30) Before treatment	Group II (n = 30) After treatment
ACQ5, points	1.40 [1.1–1.6]	0.95 [0.78–1.3]*	1.40 [1.1–1.6]	1.15 [0.80–1.95]
FEV_1, %	67.0 [62.0–71.5]	76.0 [69.0–80.0]*	67.0 [61.0–70.0]	67.0 [63.0–74.0]
FVC, %	67.0 [58.0–79.5]	79.0 [67.5–88.5]*	67.0 [63.0–74.0]	69.0 [61.0–78.0]
6MWT, m	422.0 [400.0–498.0]	466.5 [425.0–510.0]*	426.5 [400.0–510.0]	445.0 [400.0–506.0]
SGRQ QOL	54 [41–59]	43.09 [29.4–55.53]*	54 [41–59]	51.5 [39–56]*
BDI, points	11.5 [6–16]	7 [5–12]*	9.5 [6–15]	8 [6–11]
SAI-t, points	45.5 [28–62.5]	39 [27–57.5]*	49.5 [27–64]	47.5 [34–55]
SAI-s, points	44.9 [26.3–58.2]	42.66 [23.75–56.46]*	47.5 [35–58]	47.5 [32–56]

Note: *** –** a statistically significant difference when comparing before and after treatment ($p < 0.05$)

The complex of rehabilitation measures was represented by Buteyko breathing technique, respiratory gymnastics, and dosed walking. In addition to general strengthening properties, these measures were aimed at restoring the functions of the respiratory system, whereas dosed walking in combination with a diet can both initiate and maintain body weight loss (26, 27).

Since positive changes in the clinical and functional state of BA patients with overweight dominated in the therapy group using physical rehabilitation measures, we suggest the need to develop and introduce complex individual approaches with the obligatory inclusion of rehabilitation programs into the treatment regimens for this group of patients.

Conclusions/Висновки

1. Inclusion of physical rehabilitation measures, i.e. Buteyko breathing technique, respiratory gymnastics, and dosed walking, contributes to a significant increase in FEV_1 and statistically significant improvement in quality of life and psychological status after 6 months of therapy.

2. In overweight patients with moderate asthma utilizing a complex of rehabilitation measures, the degree of positive changes in the ACQ5 symptom control was 27 times higher, which indicated a high sensitivity of the parameter to physical

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

rehabilitation measures and a close relationship between the latter and BA symptom control.

3. Inclusion of physical rehabilitation measures, i.e. Buteyko breathing technique, respiratory gymnastics, and dosed walking, in the complex therapy of overweight patients with moderate asthma leads to an increased functional capabilities of the respiratory system with better control of asthma symptoms, increased exercise tolerance, an improvement in the psychological status of patients with a pronounced improvement in their quality of life after 6 months of treatment.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

It is advisable to study further the criteria for the effectiveness of physical rehabilitation measures and their inclusion in the complex therapy of overweight patients with bronchial asthma, which contributes to an increase in the functional capabilities of the respiratory system with better control of asthma symptoms.

References/Список літератури

1. 2020 GINA Main Report – Global Initiative for Asthma (2020). Available at: https://ginasthma.org/gina-reports. Last accessed:24.04.2021
2. Feshchenko YI, Yashina LA, Boyko DM, Gavrisyuk VK, Krakhmalova OA. *Adapted clinical manual based on evidence bronchial asthma.* Kiev: National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 2020. 127 P
3. Kaplan A, Boven J, Ryan D, Tsiligianni I, Bosnic-Anticevich S. GINA 2020: Potential Impacts, Opportunities, and Challenges for Primary Care. *J. Aller. Clin. Im.* 2021; 9 (4): 1516–1519. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.035.
4. Jones SC, Mullan J. Asthma self management in adults: a review of current literature. *Col. R of Nur. Aust.* 2014; 21(1): 33–41
5. World Health Organization -The top 10 causes of death (2020) Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death. Last accessed: 09.12.2020
6. Brodskaya O.N, Belevsky AS. Factors of achieving control of bronchial asthma: a global and personalized approach. *Pract. Pulm*. 2016 46:3-8.
7. Lebedeva OD, Bokova IA, Mikhailov VI, Lebedev GA, Usmonzoda DU. Modern complex technologies for assessing the psychophysiological state of patients and predicting the effectiveness of rehabilitation measures. *B. Neur. Psych. Neurosurg*. 2016;7: 21-28.
8. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J. Appl. Physiol*. 2010;108.(2): 206–211.
9. Gomez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, Martinez-Cañavate A, Obesity and Asthma: A Missing Link. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7): 1490. https://doi.org/10.3390/ijms18071490
10. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, Dienz O, Irvin CG. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *AJCMED*.2012;186(7):598–605. https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0573OC
11. Jenny VG, Dolores M, Alexis H, García1 B. Metabolic Syndrome and Asthma. *Rec. Pat. Met. & Im. Dr. Disc*. 2014; 8:60-66.
12. Kaplan A, Szefler SJ, Halpin D. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Resp. Med*. 2020;30(1):36. https://doi.org/10.1038/s41533-020-00194-9
13. McNeill JN, Lau ES, Zern EK, Nayor M, Malhotra R, Liu EE. Association of obesity-related inflammatory pathways with lung function and exercise capacity. *Respiratory medicine*. 2021; Volume 183, 106434. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106434
14. Littleton SW, Tulaimat A. The effects of obesity on lung volumes andoxygenation. *Respiratory medicine*.2017;124:15–20. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.01.004.
15. Rio-Navarro B, Cisneros-Rivero M, Exercise induced bronchospasm in asthmatic andnon asthmatic obese. *Allergol. Immunopathol*. 2000;28(1): 5-11.
16. Shore SA. Obesity and asthma: location, location, location. *ERJ*. 2013; 41(2) :253-254.
17. Pertseva TA, Asthma and obesity: what is the relationship? *Ukr.Pulm.Jour*. 2011;(1): 61-64.
18. Timchenko AA, Kochuyeva MN, Ruban LA, Zaikina YA. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education. Method of treatment of

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

patients with cardiopulmonary pathology. Utility model patent. Ukraine (19) ua (11) 144051 (13) u/ (51) IPC (2020.01) A61K 31/00 A61H 23/00 A61P 9/00 A61P 11/00. publication of information on the grant of a patent:25.08.2020, Bul. No. 16.

19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. Standardisation of spirometry. *ERJ*. 2005;*26*(2): 319–338.
20. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, McCormack MC. An official European Respiratory Society /American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *ERJ*. 2014; *44*(6):1428–1446. https://doi.org/10.1183/09031936.00150314
21. Ramos-Favaretto FS, Fukushiro AP, Scarmagnani RH. Borg scale: a new method for hypernasality rating. Escala de Borg: um novo método para avaliação da hipernasalidade de fala. *CoDAS*. 2019: *31*(6), e20180296. https://doi.org/10.1590/2317-1782/20192018296
22. Juniper EF. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine.* 2005;99(5):553-554. doi:10.1016/j.rmed.2004.10.008
23. St. George's University of London. St. George's Respiratory Questionnaire. Retrieved from: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/sgrq
24. Olenskaya TL, Nikolaeva AG, Soboleva LV. Rehabilitation in pulmonology: an educational and methodological manual / Vitebsk: VSMU, 2016.142 p. ISBM 978-985-466-870-3.
25. Yubitskaya NS, Antonyuk MV. Current Issues of Non-Medicated Treatment of Patients with Bronchial Asthma and Obesity. *Bul. Phys. Pathol. Resp.* 2019;73:87–97. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-87-97.

(received 27.08.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 27.08.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Julia A. Zaikina – Postgraduate Student of the Department of Tuberculosis, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 58, Amosov str, Kharkiv, 61176

E-mail: julia.ua.h@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9337-863X

Tel.:+380630509226

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):275-283

Abstract

Olena I. Bakholdina
https://orcid.org/0000-0002-5989-2272
Oleksiy Ya. Oleshko
https://orcid.org/0000-0001-6109-3579
Serhiy H. Gushcha
https://orcid.org/0000-0003-3097-5258
Natalya O. Yaroshenko
https://orcid.org/0000-0001-9066-8976
State Institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine", Odessa, Ukraine

FINDINGS ON THE CORRECTIVE EFFECT OF MINERAL DILUTED SODIUM CHLORIDE WATER FROM WELL NO. 1 OF OCHAKOV CITY UNDER THE CONDITIONS OF METABOLIC SYNDROME SIMULATION

In the experiment, the effect of low-mineralized mineral diluted sodium chloride water with internal use on the body of animals with experimental metabolic syndrome (MS) was studied. 60 female white rats were divided into three groups of 20 animals each. Group 1 consisted of intact animals; group 2 consisted of animals with MS; group 3 consisted of animals with MS model, which received diluted mineral water (DMW).

Objective: to investigate the effect of diluted mineral sodium chloride water from well No. 1 of Ochakov on the state of the organism of rats with the MS model.

It was found that the development of the MS model in rats of group 2 was accompanied by a violation of lipid-carbohydrate metabolism (a significant increase in the content of glucose, cholesterol, triglycerides), impaired function of the urinary system, and a significant increase in the body weight of the animals. Signs of the development of endogenous intoxication were revealed – a significant increase in the level of circulating immune complexes and an increase in the level of molecules of average weight. The suppression of detoxification processes was established, as evidenced by a significant increase in the content of creatinine and urea ($p < 0.05$); that is, there is a cascade of pathological changes from various body systems, which proves that MS is a multiple organ pathology. In rats of the 3rd group, the use of DMW led to a limitation of the development of pathological processes: it was established that the indicators of carbohydrate and lipid metabolism were restored – the level of glucose, cholesterol, and triglyceride significantly decreased compared with the group of rats with uncorrected pathology. Weight gain was also significantly lower. The positive effect on the urine of the educational and excretory function of the kidneys, the restoration of the content of creatinine, urea, the level of average weight molecules, circulating immune complexes, and the activation of phagocytosis processes were determined, which contributed to a decrease in the intoxication load by increasing the detoxification capabilities of the body. The discovered effects indicate the presence of corrects the actions of the DMW in the conditions of experimental MS, which makes it possible to recommend further clinical trials.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Keywords: metabolic syndrome, endogenous intoxication, detoxification systems, mineral water, lipid-carbohydrate metabolism.

Corresponding author: Olena I. Bakholdina**,** State Institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine", Odessa, Ukraine
e-mail: kdlkdl2017@gmail.com

Резюме

Олена І. Бахолдіна
https://orcid.org/0000-0002-5989-2272
Олексій Я. Олешко
https://orcid.org/0000-0001-6109-3579
Сергій Г. Гуща
https://orcid.org/0000-0003-3097-5258
Наталя О. Ярошенко
https://orcid.org/0000-0001-9066-8976
ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, Україна

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРИГУЮЧОЇ ДІЇ МІНЕРАЛЬНОЇ РОЗВЕДЕНОЇ ХЛОРИДНОЇ НАТРІЄВОЇ ВОДИ СВЕРДЛОВИНИ № 1 МІСТА ОЧАКІВ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

В експерименті було вивчено дію маломінералізованої мінеральної розведеної хлоридної натрієвої води при внутрішньому застосуванні на організм тварин з експериментальним метаболічним синдромом (МС). 60 білих щурів самиць було розділено на три групи по 20 тварин у кожній. 1 групу складали інтактні тварини, 2 групу складали тварини з МС, 3 групу складали тварини з моделлю МС, що отримували мінеральну розведену воду (МРВ).

Мета роботи: дослідити вплив мінеральної розведеної хлоридної натрієвої води свердловини № 1 м. Очаків на стан організму щурів з моделлю МС.

Було встановлено, що розвиток моделі МС у щурів 2 групи супроводжувався порушенням ліпідно-вуглеводного обміну (достовірним зростанням вмісту глюкози, холестерину, тригліцеридів), порушеннями функції сечовивідної системи та достовірним збільшенням маси тіла тварин. Виявлено ознаки розвитку ендогенної інтоксикації – достовірне підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів та зростання рівня молекул середньої маси. Встановлено пригнічення детоксикаційних процесів, про що свідчить зниження активності процесів фагоцитозу, достовірне зростання вмісту креатиніну та сечовини ($p < 0,05$), тобто спостерігається каскад патологічних зсувів з боку різних систем організму, який доводить, що МС є поліорганною патологією. У щурів 3 групи застосування МРВ призводило до обмеження розвитку патологічних процесів: встановлено відновлення показників вуглеводного та ліпідного обміну – рівень глюкози, холестерину та триглицерідів достовірно знижувався у порівнянні з групою щурів з не коригованою патологією. Збільшення ваги також було значно нижчим. Визначено позитивний вплив на сечоутворювальну та екскреторну функцію нирок, відновлення вмісту кретиніну, сечовини, молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів та активацію процесів фагоцитозу, що сприяло зменшенню інтоксикаційного навантаження за рахунок підвищення детоксикаційних можливостей організму. Виявлені ефекти свідчать про наявність коригуючої дії МРВ в умовах експериментального МС, що дозволяє рекомендувати проведення подальших клінічних випробувань.

Ключові слова: метаболічний синдром, ендогенна інтоксикація, системи детоксикації, мінеральна вода, ліпідно-вуглеводний обмін.

Автор, відповідальний за листування: Олена І. Бахолдіна**,** ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, Україна
e-mail: kdlkdl2017@gmail.com

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

How to cite/ Як цитувати статтю: Bakholdina OI, Oleshko OYa, Gushcha SH, Yaroshenko NO. [Findings on the corrective effect of mineral diluted sodium chloride water from well no. 1 of Ochakov city under the conditions of metabolic syndrome simulation]. *EUMJ*. 2021;9(3):275-283
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):275-283

Introduction/Вступ

Метаболічний синдром (МС) – визнається однією з актуальних медичних і соціальних проблем сучасності, що обумовлено його поширенням та високим ризиком розвитку загрозливих ускладнень МС [1, 2]. За сьогоденними уявленнями МС характеризують як сукупність порушень системної регуляції вуглеводного, жирового, білкового та інших видів обміну, хронічних порушень функції шлунка тощо [3, 4, 5]. В даний час сформувалося чітка думка про зв'язок розвитку МС з функціональним станом органів шлунково-кишкового травного тракту: органи травлення мають безпосереднє відношення до розвитку МС і самі стають органами – цілями [6].

Метаболічні порушення, які пов'язані з накопиченням в організмі у високих концентраціях продуктів ліпідного та вуглеводного обміну та інших продуктів метаболізму, викликають пригнічення системи детоксикації та, як наслідок, розвиток ендогенної інтоксикації (ЕІ). Порушення процесів метаболізму на тлі пригнічення функціонального стану систем ендогенної детоксикації супроводжується накопиченням токсичних продуктів обміну речовин в концентраціях, що перевищують фізіологічні межі, і призводить до формування патологічного стану, який визначається як ЕІ. [7].

До універсальних маркерів ЕІ відносять: середньомолекулярні олігопептиди – молекули середньої маси (МСМ); компоненти імунної системи – циркулюючі імунні комплекси (ЦІК).

Рівень розвитку ЕІ в організмі регулюється системами детоксикації. В основі біологічної детоксикації організму лежать три основних механізми: 1) біотрансформація токсичних субстанцій ферментами детоксикаційної системи печінки; 2) зв'язування токсичних субстанцій елементами імунної системи; 3) виведення токсичних субстанцій нирками, легенями, шкірою [8]. До показників за якими можна оцінити інтенсивність процесів детоксикації відносяться – функціональна та метаболічна активність фагоцитів, кінцеві продукти обміну білка – сечовина і креатинін, сечовивідна функція нирок тощо [9, 10].

Розвитку ЕІ сприяє порушення функціонального стану нирок. Дослідження останніх років свідчать про те, що ураження нирок може розглядатися як один із проявів МС. Дослідники вказують на тісний зв'язок між МС і хронічною хворобою нирок [11].

Разом з тим, в даний час залишається недостатньо вивченим механізм формування ЕІ в умовах МС, що суттєво обмежує розробку і створення патогенетично спрямованих засобів корекції МС. Нашу увагу привернули мінеральні води (МВ), які чинять модулюючий вплив на діяльність шлунково-кишкового тракту, мінеральний і енергетичний обмін організму; вони здатні впливати на детоксикаційні системи організму [12, 13]. Застосування МВ для корекції та профілактики патологічних станів має важливе значення, так як вони володіють багатогранною неспецифічною дією, значною біологічною активністю, мінімальними побічними ефектами і можуть використовуватись у комплексному лікуванні з лікарськими засобами [14].

На сьогоднішній день існує думка, що основною ланкою патогенезу МС виступає інсулінорезистентність, а застосування засобів, які спроможні впливати на відновлення порушеної відчутності клітин-мішеней до дії інсуліну, є важливим та перспективним [15]. Внутрішнє застосовування МВ може бути доцільним, так як вони здатні впливати на інсулінову секрецію підшлункової залози шляхом активації ентероінсулярної вісі [16, 17].

У цьому аспекті слід згадати про хлоридні натрієві МВ. Відомо, що при питному застосуванні хлоридних МВ підвищується активність обмінних процесів, надають жовчогінний ефект, а при тривалому прийомі вони сприяють збільшенню секреції шлункового соку. При прийомі МВ іони натрію чинять виражену стимулюючу дію на секреторний апарат травного тракту [18]. Хлоридні натрієві води є сильними подразниками для слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, вони підсилюють секрецію травних залоз [19]. Іони натрію стимулюють жовчоутворювальну

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

і жовчовивідну функції гепатобіліарної системи, підсилюють перистальтику кишківника. Хлоридні натрієві води середньої мінералізації при питному лікуванні надають послаблюючу дію, підсилює перистальтику кишківника. Хлоридні води сприяють поліпшенню процесів травлення, покращують засвоєння харчових білків, жирів і вуглеводів, підвищують рівень обмінних процесів [18]. МВ, що містять іони натрію і хлору, чинять стимулюючий вплив на секрецію гормонів гіпофіза і кори надниркових залоз, які є основними регуляторами загальної резистентності організму, тобто стійкості до дії факторів самого різного характеру (алкоголь, висотна гіпоксія, радіація та ін.) Ці результати отримані не тільки на моделях експериментальної патології у тварин, але і апробовані в клініці у пацієнтів із захворюваннями шлунка, печінки і жовчовивідних шляхів, підшлункової залози та кишківника [16].

Враховуючи вищенаведене, можна припустити, що хлоридні натрієві МВ при їх внутрішньому застосуванні спроможні впливати на стан різних функціональних систем організму, включаючи і ті, порушення діяльності яких має суттєве значення у формуванні та розвитку МС.

Мета роботи: дослідити вплив мінеральної розведеної хлоридної натрієвої води свердловини № 1 м. Очаків на стан організму щурів з моделлю МС.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на 60 білих щурах-самицях лінії Вістар аутбредного розведення. Під час експерименту тварини знаходилися на стандартному харчовому раціоні та питному режимі згідно правил утримання експериментальних тварин, встановлених Директивою Європейського парламенту та Ради (2010/63/EU) та наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Дослідження на тваринах проводились відповідно з рекомендаціями Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 № 249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах".

Перед експериментом щури були розподілені на 3 групи, які між собою достовірно не відрізнялись за масою тіла:

1 група – інтактні (20 щурів групи контролю) з масою тіла 185,22 ± 2,45 г;

2 група – тварини у яких було відтворено модель МС (20 щурів) з масою тіла 191,70 ± 4,23 г;

3 група – тварини, які на тлі розвитку МС отримували курс з МВ (20 щурів) з масою тіла 193,08 ± 3,28 г.

Для відтворення моделі МС тварин утримували впродовж 72 діб на стандартному харчовому раціоні, але при цьому щури додатково отримували 30 g білого хлібу на 1 тварину та у якості питва споживали тільки 10 % розчин фруктози на дистильованій воді у режимі вільного доступу до поїлок. Мінеральну розведену воду (МРВ) тварини отримували на тлі розвитку метаболічного синдрому (з 60-ої по 72-у добу досліду). МРВ вводили у стравохід тварин, м'яким зондом з оливкою, один раз на добу, у дозі 1 % від маси тіла тварини, у вечірній час (16.00–17.00 години), враховуючи особливості добового біоритму щурів.

Прояви МС оцінювали за комплексом досліджень, який включав визначення вмісту глюкози, холестерину, тригліцеридів в сироватці крові. Ступень стрес-ідукованої ендогенної інтоксикації (ЕІ) визначали за вмістом її маркерів – МСМ $_{254,}$ МСМ$_{280}$, ЦІК. Активність катаболічних процесів оцінювали визначенням вмісту сечової кислоти. Оцінку детоксикаційної функції організму виконували за визначенням вмісту креатиніну, сечовини та активності фагоцитарних процесів (кількість активних фагоцитів, їх поглинальної функції – фагоцитарний індекс (ФІ), метаболічної функції у НСТ-тесті (спонтанний та стимульований).

Функціональний стан нирок оцінювали за впливом на функцію сечоутворення (швидкість клубочкової фільтрації, відсоток канальцевої реабсорбції, добовий діурез), на вивідну функцію (за екскрецією креатиніну та сечовини). Також протоколювали вагу тварин протягом досліду. В ході експерименту біологічний матеріал відбирали через 16 ―18 годин після останнього застосування МРВ. Отримані дані порівнювали з відповідними показниками інтактних щурів. Методичний підхід та методики, що застосовані на етапі експериментальних досліджень, затверджено Наказом МОЗ України від 28.09.2009 р. № 692 [20]. Резуль-

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

тати досліджень обчислювали за допомогою стандартної статистичної обробки з розрахуванням коефіцієнту достовірності за Ст'юдентом. Достовірними змінами вважались ті, що знаходились в межах достовірності за таблицями Ст'юдента $p < 0,05$.

У дослідженні застосовували підземні води свердловини (свр.) № 1 та № 1407, що розташовані на території санаторію «Борисфен» м. Очаків Миколаївської області, Україна. МВ свр. № 1 за фізико-хімічними характеристиками класифіковано як бромні хлоридні натрієві розсоли, загальною мінералізацією 37,30 – 38,26 г/л. Хімічна формула розсолу має наступний вигляд:

$$\mathbf{B_r\ 0,0352\text{-}0,0395 \quad M_{37,30\text{-}38,26}\ \frac{Cl\ 99}{(Na+K)\ 82\text{-}83}} \quad (1)$$

Для внутрішнього застосуванню цей розсіл у відповідному співвідношенні розводили МВ свр. № 1407, хімічна формула якої має наступний вигляд:

$$\mathbf{M_{1,09}\ \frac{Cl\ 57\ HCO_3\ 28}{(Na+K)\ 72\ Mg\ 21\ Ca\ 7}}$$

Склад отриманої розведеної МВ (МРВ) характеризується як маломінералізована хлоридна натрієва. Загальна мінералізація складає 2,57 г/л. Хімічна формула цієї МРВ:

$$\mathbf{M_{2,57}\ \frac{Cl\ 84\ HCO_3\ 11\ SO_4\ 5}{(Na+K)\ 80\ Mg\ 14\ Ca\ 6}}$$

Результати дослідження та їх обговорення.

Моделювання МС сприяє підвищенню маси тіла тварин. За час проведення експерименту вага щурів 2 групи зросла з 191,70 ± 4,23 г до 284,43 ± 2,19 г, практично на 48 %, а у щурів 1 групи маса тіла зростала з 185,22 ± 2,45 г до 230,28 ± 3,21 г, на 24 %. Тобто, різниця між набором маси між щурами 2 та 1 групи складала 24 %, ($p < 0,01$).

В умовах відтворення МС встановлено порушення ліпідно-вуглеводного обміну. Про це свідчить зростання рівня глюкози – з 5,11 ± 0,22 ммоль/л до 8,06 ± 0,33 ммоль/л ($p < 0,01$), тобто на 57 %; достовірне підвищення вмісту холестерину на 32 % та тригліцеридів на 154 % у порівнянні з показниками 1 групи інтактних тварин (рис. 1).

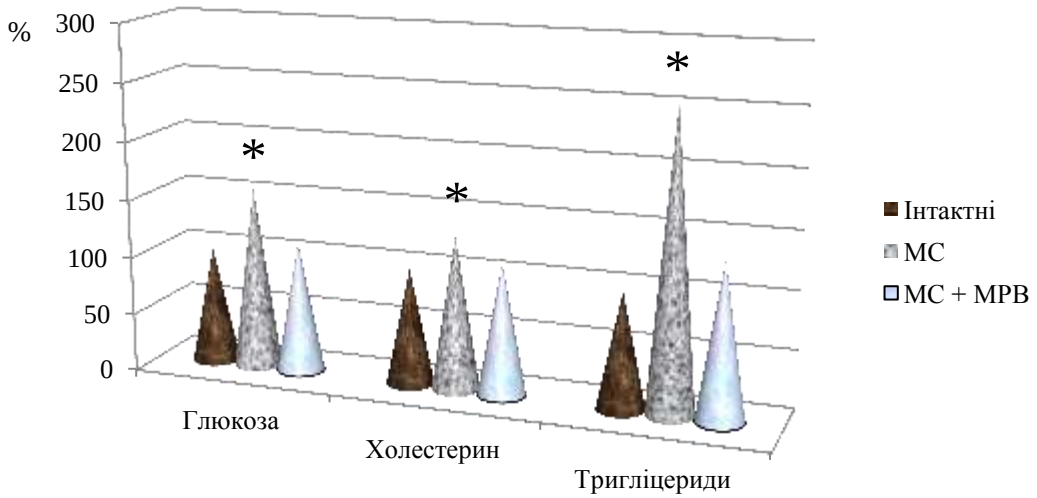


Рисунок 1 – Показники ліпідно-вуглеводного обміну у тварин з моделлю МС та після курсового внутрішнього прийому МРВ свр. № 1. Примітка: * $p < 0,05$

Крім цього, спостерігаються функціональні порушення сечовивідної системи. А саме, у щурів з моделлю МС встановлено збільшення об'єму добового діурезу на 52 % ($p < 0,001$) за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на 55 % ($p < 0,001$) при збереженні величини реабсобції на рівні контролю. Добова екскреція креатиніну достовірно збільшилась на 55 %, а сечовини – на 95 % ($p < 0,001$); виведення хлорид-іонів зменшилось на 32 % ($p < 0,02$) у порівнянні з 1 групою; величина реакції pH добової сечі достовірно зсунулась у лужний бік ($p < 0,001$).

Встановлені зміни в більшості узгоджуються з літературними даними, у яких дослідники вивчали крім метаболічних порушень, у тому числі, і функцію нирок щурів з МС [21]. На тлі розвитку МС відбувається формування гипертрофії клубочків та гіперплазія клітинного складу нефронів. В першу чергу цей механізм носить компенсаторний характер для забезпечення функції екскреції продуктів метаболізму нирками, так як загальна поверхня фільтраційної поверхні зви-

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

чайної кількості нефронів не здатна тривалий час витримувати навантаження надлишку метаболітів. Додатково відбувається підключення ниркового резерву за рахунок функціонально малоактивних нефронів [22].

У щурів 2 групи МС виявлено ознаки розвитку ЕІ, а саме достовірне підвищення рівня МСМ280 на 40 % та рівня ЦІК на 17 % ($p < 0,001$) – маркерів ЕІ (рис. 2).

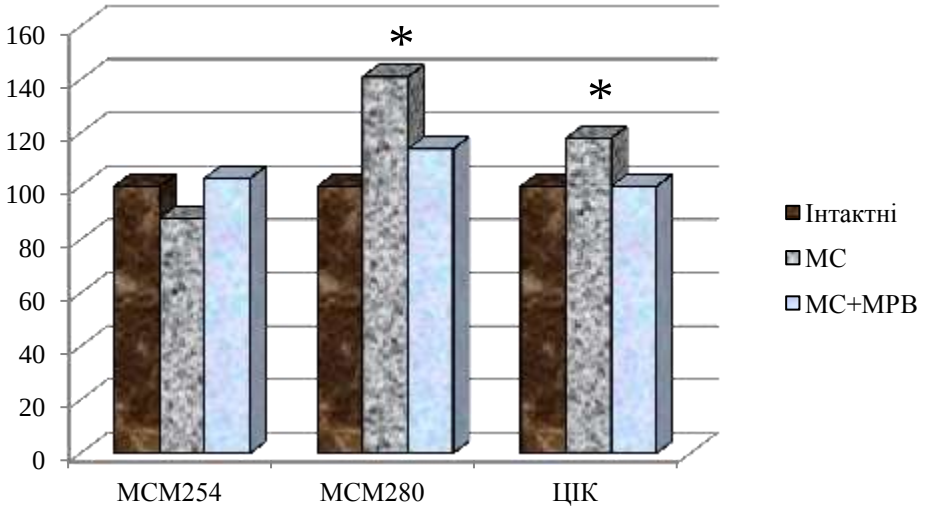


Рисунок 2 – Маркерні показники ЕІ у тварин з моделлю МС та після курсового внутрішнього прийому МРВ свр. № 1. Примітка: * $p < 0,05$

Достовірне зростання – на 66 % вмісту сечової кислоти, свідчить про активацію катаболічних процесів у організмі щурів. На цьому тлі спостерігається достовірне підвищення рівню креатиніну і сечовини на 23 % та 32 % відповідно. Зниження активності процесів фагоцитозу – який забезпечує виведення з кровотоку токсичних продуктів катаболізму, а саме, показники активних фагоцитів, їх поглинальна здібність та метаболічна функція (показники спонтанного та стимульованного НСТ-тесту) у щурів 2 групи достовірно нижче, ніж у 1 групи тварин. Ці зміни в цілому вказують на пригнічення активності детоксикаційних процесів (рис. 3).

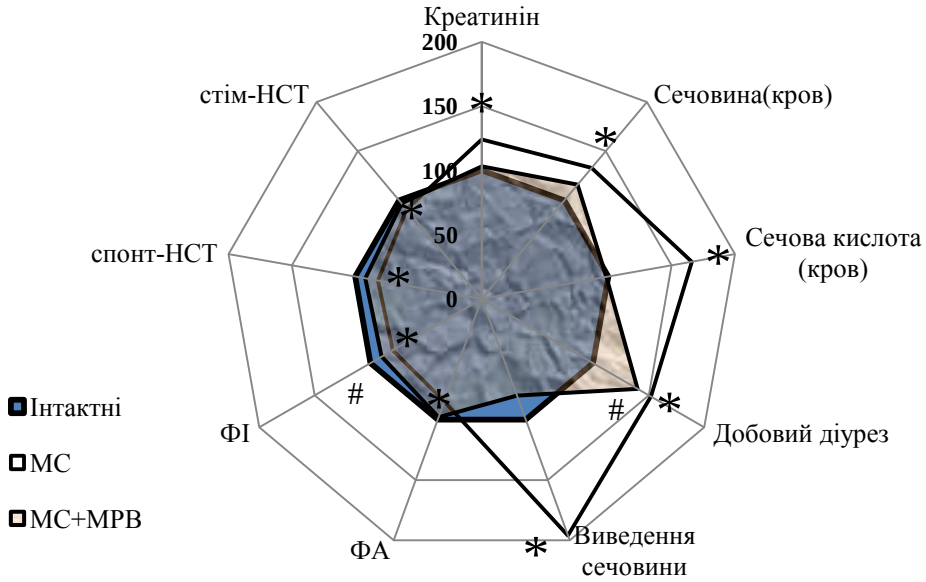


Рисунок 3 – Показники гомеостазу у тварин з моделлю МС та після курсового внутрішнього прийому МРВ свр. № 1. Примітка: МС * $p < 0,05$; МС + МРВ # $p < 0,05$

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Таким чином, при моделюванні МС спостерігається каскад патологічних зсувів з боку різних систем організму, який доводить, що МС є поліорганною патологією, яка супроводжується ендогенною інтоксикацією з активацією процесів катаболізму та пригніченням детоксикаційних можливостей організму.

Застосування МРВ у щурів з моделлю МС сприяє обмеженню набору ваги тваринами 3 групи. У щурів цієї групи встановлено зростання маси тіла на 40 % (з 193,08 ± 3,28 г до 272,14 ± 4,03 г), це на 8 % менше ніж у щурів 2 групи. Під впливом МРВ, у щурів рівень глюкози та вміст холестерину відновлювався, а вміст тригліцеридів достовірно знижувався у порівнянні з 2 групою щурів, але не досягав показників 1 групи (див. рис. 1). Встановлено позитивні зміни функціонального стану нирок. Про це свідчить зниження величини добового діурезу у порівнянні з групою щурів з не корегованою патологією ($p < 0,001$) за рахунок активації (збільшення) канальцієвої реабсорбції ($p < 0,001$). ШКФ та добова екскреція креатиніну залишаються на рівні 2 групи щурів та достовірно перевищують дані 1 групи інтактних тварин. Добова екскреція сечовини, хлорид-іонів та pH добової сечі сягають рівня 1 групи контролю. Тобто, курсове внутрішнє застосування МРВ у щурів з моделлю МС чинить коригуючий вплив на сечоутворювальну та екскреторну функцію нирок.

Одночасно спостерігається зменшення інтоксикаційного навантаження на тлі підвищення детоксикаційних можливостей організму. Про це свідчить зниження маркерних показників ЕІ до рівня групи інтактних тварин. Рівень МСМ відновлюється та відповідає референтним величинам, крім цього знижується та досягає рівню інтактних тварин вміст ЦІК, що свідчить про зниження антигенного навантаження (рис. 2). Встановлено нормалізацію активності фагоцитарних процесів. Відсоток активних фагоцитів та їх метаболічна функція підвищуються та досягають рівня інтактних тварин.

Conclusions/Висновки

Під впливом МРВ встановлено позитивні зміни з боку досліджених показників метаболізму щурів з моделлю МС. Встановлене зменшення набору ваги тваринами, нормалізація показників вуглеводного та ліпідного обміну свідчить про оптимізацію перебігу анаболічних процесів в організмі. Визначено відновлення вмісту креатиніну, сечовини, молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів та активацію процесів фагоцитозу, це сприяє зменшенню інтоксикаційного навантаження і корелює з відновленням екскреторної функції нирок, що свідчить про підвищення детоксикаційних можливості організму.

Можна вважати, що лікувальні ефекти застосованої МРВ обумовлені її активуючим впливом на процеси адаптогенезу в досліджених функціональних системах, у підвищенні резервних можливостей організму, відновленні потенціалу саногенетичних реакцій.

Таким чином, отримані результати свідчать, що МРВ свр № 1 санаторію «Борисфен» м. Очаків чинить коригуючий вплив на перебіг експериментальної патології, що обґрунтовує доцільність проведення клінічних випробувань у хворих з метаболічним синдромом.

References/Список літератури

1. Khyts A. Metabolichnyi syndrom: novi pohliady na staru problemu. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2020; Nov. 10 [Electronic publication]. https://www.umj.com.ua/article/192252/metabolichnij-sindrom-novi-poglyadi-na-staru-problemu.
2. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:e552421. doi:10.3389/fcvm.2020.55242.
3. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017;960:1–17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
4. Hoyas I, Leon-Sanz M. Nutritional Challenges in Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2019;8(9):e1301. doi:10.3390/jcm8091301.
5. Potapova EA., Kharitonova LA. The formation of metabolic syndrome in gallstone disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; (1):54-59.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

https://www.nogr.org/jour/issue/view/2/showToc.

6. Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *Journal of Internal Medicine*. 2017;281(4):319–336. doi: 10.1111/joim.12584.
7. Krynytska I, Marushchak M, Birchenko I, Klishch I. Markers of endogenous intoxication in rats with diabetes mellitus combined with carrageenan-induced enterocolitis. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018;25(4):399–407. https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/543.
8. Khnychenko LK, Sapronov NS. Stress i eho rol v razvitii patolohicheskykh protsessov. *Obzory po klynicheskoi farmakolohii i lekarstvennoi terapii*. 2003;2(3):2-154.
9. Akimenko MA, Kolmakova TS, Oksenjuk OS, et al. Development Features of the Endogenous Intoxication During Experimental Obstruction of the Urinary Tracts. *RUDN Journal of Medicine*. 2019;23(3):297–307. doi: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307.
10. Bakholdina EI, Zolotareva TA, Oleshko AIa. Novyi metod biotestirovaniya proyavleniya endogennoi intoksikatsii. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2013;4:63-65.
11. Mel'nik AA. Metabolicheskiy sindrom i risk khronicheskoy bolezni pochek. *Pochki*. 2017;6(2):80-90.
12. Dragomiretska NV, Babov KD, Gushcha SG, Zabolotna IB, et al. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux diseas. Minerva Gastroenterologica e Dietologica. 2020. Mar 24;66(3):225–237. doi: 10.23736/s1121-421x.20.02601-x.
13. Quattrini S, Pampaloni B, Brandi ML. Natural mineral waters: chemical characteristics and health effects. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016;13(3):173–180. doi:10.11138/ccmbm/2016.13.3.173
14. Zabolotna IB, Gushcha SG, Mikhailenko VL. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*. 2018; Sept 9(3):270–276.
15. Chopra AK. Metabolic Syndrome or Insulin Resistance: Evolution, Controversies and Association With Cardiovascular Disease Risk. *Indian Journal of Clinical Cardiology*. 2020;1(2):77–85. doi:10.1177/2632463620935030.
16. Ivanchuk MY, Chalaya EN, Muhina SY, Elizarov AN, Leonchuk AL. Metabolic Effects of Mineral Water. *Medical Herald of the South of Russia*. 2012;3:74–76. https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1224?locale=en_US.
17. Nica AS, Mitoiu B, Gheorghievici G, Clantau D. The Use of Mineral Therapeutic Waters in Metabolic Disorders – a Review of the Literature. *Medicina Moderna - Modern Medicine*. 2018;25(1):1–5. doi: 10.31689/rmm.2018.25.1.1.
18. Mineralni vody Ukrainy / Za red. E.O. Kolesnyka, K.D. Babova, – Kyiv: Kupriianova, 2005. 576 p.
19. Crespo PV, Campos F, Leal M, Maraver F. Effects of Sodium Chloride-Rich Mineral Water on Intestinal Epithelium. Experimental Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 22;18(6):3261. doi: 10.3390/ijerph18063261.
20. Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.09.2009 r. № 692 «Pro zatverdzhennia metodychnykh rekomendatsii z metodiv doslidzhen biolohichnoi dii pyrodnykh likuvalnykh resursiv ta preformovanykh likuvalnykh zasobiv». https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0692282-09#Text
21. Yakovleva LV, Chorna NS, Lar'yanovskaya YuB. Vliyanie gustogo ekstrakta list'ev berezy borodavchatoy na razvitie nefropatii u krys na fone metabolicheskogo sindroma. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2016;5(27). https://7universum.com/ru/med/archive/item/3192.
22. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *Can J Kidney Health Dis*. 2017;4:2054358117698669. doi:10.1177/2054358117698669.

(received 22.07.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 22.07.2021, опубліковано 29.09.2021)

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Бахолдіна Олена Іванівна – ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», завідувач КДЛ. E-mail: kdlkdl2017@gmail.com, тел.: (0482) 30-17-42, https://orcid.org/0000-0002-5989-2272

Олексій Якович Олешко – к.мед.н., ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», ст.н.співроб. E-mail: kdlkdl2017@gmail.com, тел.: (0482) 30-17-42, https://orcid.org/0000-0001-6109-3579

Сергій Геннадійович Гуща – к.мед.н., ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», в.о. завідуючого відділу фундаментальних досліджень E-mail: gushchasergey@rambler.ru, тел.: (048) 37-21-231, https://orcid.org/0000-0003-3097-5258

Ярошенко Наталя Олександрівна – ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», завідувач лабораторії фізіології з віварієм. E-mail: fiziol_29@meta.ua, тел.: (0482) 30-17-38, https://orcid.org/0000-0001-9066-8976

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):284-294

Abstract

Fedir. V. Hladkykh[1,2]
https://orcid.org/0000-0001-7924-4048
Mykola O. Chyzh[1]
https://orcid.org/0000-0003-0085-296X
[1]*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine;*
[2]*State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine*

ANTIULCEROGENIC EFFECT OF CRYOPRESERVED PLACENTA EXTRACT AND THE EFFECT OF LOW TEMPERATURES ON THE DIGESTIVE TRACT INJURED BY DICLOFENAC SODIUM IN THE EXPERIMENT

Introduction. Today, the ulcerogenic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a key factor that significantly limits their clinical use and is a serious medical and social problem, as these drugs are among the most commonly used drugs – they are used annually by about 5–7% of the world's population.

The aim is to characterize the antiulcerogenic effect of cryopreserved placenta extract and its application against the background of low temperatures in the model of diclofenac sodium-induced ulcerogenesis in rats according to macroscopic studies of the proximal and distal digestive tract.

Materials and methods of research. The study was performed on 42 male rats weighing 200–220 g. Acute diclofenac sodium-induced gastrointestinal damage was replicated by a single intragastric administration of diclofenac sodium to rats at a dose of 50 mg/kg. Euthanasia of animals was performed after 24 hours. The condition of the mucous membrane of the digestive tract was assessed on a scale and calculated integrated indicators – ulcer index and antiulcer activity. Cryocell-cryoextract of placenta was administered to rats intramuscularly at a dose of 0.16 ml/kg body weight. Cryoirrigation was performed once by local injection of liquid nitrogen vapor (temperature – 120˚C) for 10 s.

Results of the research. It was found that diclofenac sodium at a dose of 50 mg/kg led to erosive-ulcerative damage to the gastric mucosa in 100% of rats, and the ulcer index was 3.9. The most pronounced leveling of the ulcerogenic effect of diclofenac sodium was observed against the combined preventive use of placental cryoextract and low temperature effect – the ulcer index was 12.6 times lower than that of rats with diclofenac sodium-induced ulcerogenesis without correction. Macroscopic evaluation of the distal gastrointestinal tract showed that the introduction of diclofenac sodium led to a statistically significant ($p < 0.05$) lesion of the mucous membrane of the small and large intestine in 42.9% of rats.

Conclusions. According to the magnitude of antiulcer effect (%) in the model of diclofenac sodium-induced ulcerogenesis, the investigated prophylactic approaches for antiulcer activity have the following priority: action of low temperatures + cryoextract of placenta (96.7%) >

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

cryoextract of placenta (92.1%) ~ esomeprazole (88.2%) > action of low temperatures (72.1%). No lesions of both the small and large intestine on the background of the introduction of placental cryoextract in the model of diclofenac sodium-associated ulcerogenesis were detected.

Keywords: cryopreserved placenta extract, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac sodium, NSAID gastropathy, NSAID enteropathy, antiulcer effect.

Corresponding author:
Fedir. V. Hladkykh, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Резюме

Федір В. Гладких[1, 2]
https://orcid.org/0000-0001-7924-4048
Микола О. Чиж[1]
https://orcid.org/0000-0003-0085-296X
[1]*Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна;*
[2]*Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна*

АНТИУЛЬЦЕРОГЕННА ДІЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ТА ЕФЕКТ ВПЛИВУ НИЗЬКИХ ТЕМПЕРАТУР ПРИ УШКОДЖЕННІ ТРАВНОГО ТРАКТУ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Вступ. На сьогоднішній день ульцерогенна дія нестероїдних протизапальних засобів є ключовим фактором, який суттєво обмежує їх клінічне застосування та є серйозною медико-соціальною проблемою, оскільки ці препарати належать до найуживаніших лікарських засобів – їх щорічно застосовує близько 5–7 % населення планети

Мета – охарактеризувати антиульцерогенну дію кріоконсервованого екстракту плаценти та його застосування на тлі дії низьких температур на моделі диклофенак-натрій індукованого ульцерогенезу у щурів за даними макроскопічних досліджень проксимальних та дистальних відділів травного тракту.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 42 щурах-самцях масою 200–220 г. Ушкодження травного тракту відтворювали шляхом одноразово внутрішньошлункового введення щурам диклофенаку натрію в дозі 50 мг/кг. Евтаназію тварин проводили через 24 год. Стан слизової оболонки травного тракту оцінювали за бальною шкалою та розраховували інтегральні показники – виразковий індекс та противиразкову активність. Препарат «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» вводили щурам внутрішньом'язово в дозі 0,16 мл/кг маси тіла. Кріозрошення проводили одноразово шляхом локального вприскування парів рідкого азоту (температура -120˚С) протягом 10 с.

Результати дослідження. Встановлено, що, що введення диклофенаку натрію у дозі 50 мг/кг призвело до ерозивно-виразкового ушкодження слизової оболонки шлунка у 100 % щурів, а виразковий індекс становив 3,9. Найвиразніше нівелювання ульцерогенної дії диклофенаку натрію відмічене на тлі комбінованого превентивного застосування кріоекстракту плаценти та дії низьких температур – виразковий індекс у 12,6 разів був нижчим за показники щурів з диклофенаку натрій-індукованим ульцерогенезом без корекції та у 1,5 рази перевищував за ефективністю езомепразол. Макроскопічна оцінка стану дистальних відділів шлунково-кишкового тракту показала, що введення диклофенаку натрію призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) ураження слизової оболонки тонкої та товстої кишки у 42,9 % щурів.

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Висновки. За величиною противиразкової дії (%) у шлунку на моделі диклофенак натрій-індукованого ульцерогенезу досліджувані профілактичні підходи доцільно розташувати у наступній послідовності: дія низьких температур + кріоекстракт плаценти (96,7 %) > кріоекстракт плаценти (92,1 %) ~ езомепразол (88,2 %) > дія низьких температур (72,1 %). Уражень як тонкої так і товстої кишки на тлі введення кріоекстракту плаценти на моделі диклофенак натрій-асоційованого ульцерогенезу виявлено не було.

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти, нестероїдні протизапальні засоби, диклофенак натрію, НПЗЗ-гастропатія, НПЗЗ-ентеропатія, противиразкова дія.

Автор, відповідальний за листування:
Федір В. Гладких, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Hladkykh FV, Chyzh MO. [Antiulcerogenic effect of cryopreserved placenta extract and the effect of low temperatures on the digestive tract injured by diclofenac sodium in the experiment]. *EUMJ*. 2021;9(3):284-294
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj. 2021;9(3):284-294

Introduction/Вступ

На сьогоднішній день ульцерогенна дія нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є ключовим фактором, який суттєво обмежує їх клінічне застосування та є серйозною медико-соціальною проблемою, оскільки ці препарати належать до найуживаніших лікарських засобів – їх щорічно застосовує близько 5–7 % населення планети [1, 2].

Найчастіше НПЗЗ використовують в лікування ревматоїдного артриту (68,5 %), остеоартриту (12,1 %), анкілозуючого спондилоартриту (7,2 %), рідше – псоріатричного та подагричного артритів, системної червоного вовчаку, склеродермії, дерматоміозиту, остеохондрозу, невралгій та ін. [1, 3].

Від 1986 р. і до останнього часу для НПЗЗ-індукованого ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) застосовували термін «НПЗЗ-гастропатія», проте останнім часом його доцільно вважати помилковим, що пов'язано як з розширенням відомостей про патогенез цієї патології так і з локалізацією ерозивно-виразкових ушкоджень [1, 4]. Так за даними цілого рядку дослідників – В. В. Вялова, І. В. Маєва, Я. С. Циммермана та ін., термін «НПЗЗ-гастропатія» вказує на патологію в широкому розумінні, адже позначення «-патія» говорить про загальний характер патології, в той час як у патогенезі НПЗЗ-індукованих ушкоджень слизової оболонки (СО) не останнє місце відіграє саме запалення, що вказує на більшу доцільність терміну «НПЗЗ-гастрит». Маєв І.В. та співав. вказують, що патогенез НПЗЗ-асоційованого ураження ШКТ, зокрема, супроводжується утворенням лейкотрієну B_4, який викликає запалення та ішемію тканин за рахунок адгезії нейтрофілів до ендотелію судин [2]. По-друге, термін «НПЗЗ-гастропатія» (або «НПЗЗ-гастрит») не доцільно використовувати при всіх ушкодженнях ШТК, пов'язаних із застосуванням вказаних препаратів, оскільки вказує тільки на ураження шлунка, в той час як НПЗЗ здатні вражати СО у всіх, без виключення, відділах травного тракту – стравоході, шлунку, тонкій та навіть товстій кишці [1, 2, 5]. Тому у 2018 р. Лабєзнік Л. Б. та співав. [6] запропонували класифікацію мультифокальних пошкоджень СО ШКТ НПЗЗ та антитромботичними препаратами, використовуючи позначення відділів травного тракту літерами – E (esophagus – стравохід), G (gaster – шлунок), D (duodenum – дванадцятипала кишка), I (intestine – тонка кишка) та C (colon – товста кишка) [6].

Відомо, що у патогенезі НПЗЗ-індукованого ураження шлунка провідну роль відіграє блокада ферментів циклооксигенази (ЦОГ), яка представлена двома ізоферментами – конститутійною ЦОГ-1 та індуцибельною ЦОГ-2. Блокада ЦОГ-2 під дією НПЗЗ обумовлює лікувальні ефекти, в той час, як блокада ЦОГ-1 призводить до розвитку небажаних реакцій, оскільки викли-

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

кає пригнічення утворення цитопротективних простагландинів E_2 та I_2 [7, 8, 9].

Ураження дистальних відділів ШКТ відрізняється наявністю додаткових чинників пошкодження СО – кишкових бактерій, жовчі та ентерогепатичної рециркуляції метаболітів НПЗЗ, що в поєднання створює так зване «вадове коло» [10, 11]. Крім того до низки чинників патогенезу НПЗЗ-асоційованого ураження ШКТ належить порушення мікроциркуляції, підвищення кишкової моторики, порушення функціонування NO-синтазної системи, дію прозапальних цитокінів, нейтрофільну інфільтрацію та дію вільних радикалів [1, 10, 11, 12].

Складність патогенезу НПЗЗ-індукованого ураження ШКТ обумовлює необхідність комплексного підходу до лікування цієї патології або застосування лікарських засобів з полівекторним механізмом дії. Класично фармакотерапія зазначеної ятрогенної патології направлена на кислотосупресію (інгібітори протонної помри (ІПП), H_2-гістаміноблокатори та ін.), застосування гастроцитопротекторів (де-нол, сукральфат та ін.) та препаратів, які відновлюють вміст простагландинів у СО (мізопростол, ребаміпід та ін.), проте всі зазначені групи лікарських засобів володіють власними побічними ефектами [9, 10].

У якості засобу, здатного підвищувати стійкість СО ШКТ до ушкоджуючої дії НПЗЗ нашу увагу привернув вітчизняний біотехнологічний засіб – кріоконсервований екстракт плаценти (КЕП) людини, який було створено науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (ІПКіК НАН України) [16]. Попередні дослідження показали, що превентивне введення КЕП може послаблювати ульцерогенну дію мелоксикаму та ін. [12].

Другим вектором впливу на репаративний потенціал СО нами було обрано дію низькими температурами, що за даними попередніх досліджень здатне призводити до підвищення вмісту метаболітів оксиду нітрогену у гомогенатах СО шлунка (СОШ), що розглядається як механізм цитопротективної дії низьких температур в умовах диклофенак натрій (ДН)-індукованого ураження шлунка [13].

Мета

Охарактеризувати антиульцерогенну дію кріоконсервованого екстракту плаценти та його застосування на тлі дії низьких температур на моделі диклофенак-натрій індукованого ульцерогенезу у щурів за даними макроскопічних досліджень проксимальних та дистальних відділів травного тракту.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [14].

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з Протоколу № 2 від 11 березня 2020 р.).

Дослідження проведено на 42 щурах-самцях масою 200–220 г., розділених на 6 групи: I – інтактні щури (n = 7),

II група – щури з ДН-індукованим ульцерогенезом (контрольна група) [15] (n = 7),

III група – щури з ДН-індукованим ульцерогенезом, яким в профілактичному режимі внутрішньом'язово (в/м) вводили КЕП (5 ін'єкцій протягом 5 днів до ДН);

IV група (n = 7) – щури з ДН-індукованим ульцерогенезом, яким виконували кріозрошення СОШ;

V група (n = 7) – щури з ДН-індукованим ульцерогенезом, яким в профілактичному режимі внутрішньом’язово (в/м) вводили КЕП та виконували кріозрошення СОШ;

VI група (n = 7) – щури з ДН-індукованим ульцерогенезом, яким в профілактичному режимі за схемою, аналогічною введенню КЕП, внутрішньошлунково (в/шл) вводили інгібітор протонної помпи V покоління езомепразол (*АТ «Актавіс», Ісландія*) в дозі 50 мг/кг (5 ін'єкцій за 5 днів) [19].

Гостре диклофенак натрій-індуковане ушкодження ШКТ відтворювали шляхом одноразового внутрішньошлункового (в/шл) введення щурам ДН (*ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я»", Україна*) в дозі 50 мг/кг ($УД_{50}$ = 48 мг/кг) [15]. ДН в таблетованій лікарській формі подрібнювали та емульгованих у воді *pro injectionibus* (*ВАТ «Галичфарм», Україна*) з додаванням полісорбату Twin-80.

Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» згідно з інструкцією застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл. Відповідно разова доза для щурів становить: (1,8 мл/70 кг) × 6,35 = 0,16 мл/кг маси тіла [16, 17, 18]. КЕП застосовували у профілактичному

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

режимі введення – 1 р/д впродовж 5 днів до введення ДН.

Кріозрошення проводили одноразово шляхом локального вприскування парів рідкого азоту (температура -120˚С) на СОШ протягом 10 с з використанням кріоапарату «Cryo Pro Maxi» [13].

Евтаназію тварин проводили через 24 год. після введення НПЗЗ шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним наркозом.

Після видалення стравоходу з органокомплексу його розрізали у повздовжньому напрямку та проводили макроскопічну оцінку структури СО, враховуючи рекомендації міжнародної наукової номенклатурної групи Vevey (2011 р.) про тяжкість езофагіту та розширення стандартної Лос-Анджелеської класифікації гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, виокремлюючи стадії: М (мінімальні заміни, гіперемія, набряк СО стравоходу) та N (зміні відсутні) [21, 22]. Проводили макроскопічну оцінку розміри шлунка (здуття) та наявність спайкових процесів з суміжними органами, як ознак перфорації. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні, промивали у 0,9 % р-ні NaCl та робили знімки за допомогою цифрового фотоапарату Canon PowerShot SX120 IS. Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан шлунка оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: набряк, гіперемія та наявність крововиливів на поверхні слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за наступною шкалою: 0 балів – ознака відсутня, 1 бал – ознака слабко виражена, 2 бали – ознака помірно виражена, 3 бали – ознака добре виражена [20].

Крім того проводили оцінку стану СО шлунка (СОШ) за бальною шкалою (табл. 1) [14].

Таблиця 1 – Бальна оцінка стану СО шлунка [14]

Бали	Характеристика стану СОШ
0	Відсутність видимих ушкоджень
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: набряк, крововилив(и), виразка(и) діаметром до 1 мм в кількості не більше трьох.
2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність бодай однієї виразка діаметр до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ – виразкового індексу (ВІ) проводили за формулою:

ВІ = (Середній бал за шкалою Яковлевої Л. В. × % тварин з виразками)/100

Противиразкову активність (ПВА, %) визначали за формулою:

$ПВА = ((ВІ_{дослідної\ групи} – ВІ_{контрольної\ групи}) / ВІ_{контрольної\ групи}) \times 100$

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка, критерію Левена, t-критерію Ст'юдента, U-критерію Манна–Уітні та F-критерію кутового перетворення Фішера. Данні за нормального розподілу наведені у вигляді «M ± m (95 % ДІ)», де M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього арифметичного, 95 % ДІ: – 95 % довірчий інтервал За ненормального розподілу величин дані представлено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квартиля та нижня межа верхнього квартиля [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що в/шл введення ДН у дозі 50 мг/кг призвело до ерозивно-виразкового ушкодження СОШ у 100 % щурів (табл. 2, 3). Виразне здуття шлунка було відмічене у 71,4 % тварин, геморагії та порушення складчастості – у 100 %, а гіперемія СОШ – у 85,7 % тварин (табл. 2, рис. 1Б). Помірне порушення складчастості СОШ (2 [1; 2] бали) у тварин може вказувати на локальне запалення через місцевоподразнюючу дію ДН та інфільтрацію СО, а також пов'язано із наявністю чисельних виразкових дефектів – ВІ становив 3,9 (табл. 3, рис. 1Б).

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Таблиця 2 – Вплив КЕП та дії низьких темпертатур на стан СОШ на тлі диклофенак натрій-індукованої гастропатії (M ± m або Me [LQ; UQ] n = 42)

Умови досліду		Показник				
		Здуття	Геморагії	Гіперемія	Набряк	Порушення складчастості
Інтактні щури (n = 7)	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)
	Бали	0	0	0	0	0
Диклофенак натрію (n = 7)	Абс. (%)	5/7* (71,4)	7/7 (100)	6/7 (85,7)	1/7 (14,3)	7/7 (100)
	Бали	3 [1; 3]*	3 [2; 3]*	1 [1; 1,5]*	0	2 [1; 2]*
Диклофенак натрію + КЕП (n = 7)	Абс. (%)	0/7# (0)	4/7 (57,1)	0/7 (0)	0/7 ()	0/7 (0)
	Бали	0#	1 [0; 2] #	0#	0	0#
Диклофенак натрію + дія низьких температур (n = 7)	Абс. (%)	3/7*§ (42,9)	2/7 (28,6)	7/7 (100)	3/7 (42,9)	7/7 (7)
	Бали	0 [0; 3]	0 [0; 1,5] #	3 [2,5; 3] #§	0 [0; 2,5]	2 [1,5; 2] §
Диклофенак натрію + дія низьких температур + КЕП (n = 7)	Абс. (%)	0/7#§" (0)	0/7 (0)	7/7 (100)	0/7 (0)	0/7 (0)
	Бали	0#	0 [0; 0] #§	2 [1,5; 2,0] §"	0	0#"
Диклофенак натрію + Езомепразол (n = 7)	Абс. (%)	0/7#§" (0)	2/7 (28,6)	2/7 (28,6)	0/7 (0)	0/7 (0)
	Бали	0#	0 [0; 1,5] #	0 [0; 1,5] "	0	0#"

Примітки:

1. * – p < 0,05 відносно показників інтактних тварин;
2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, які отримували тільки диклофенак натрію;
3. § – p < 0,05 відносно показників щурів, які отримували диклофенак натрію та КЕП;
4. " – p < 0,05 відносно показників щурів з диклофенак натрій-індукованою гастропатією, яким проводили кріозрошення СОШ

А Б В

Рисунок 1 – Стан СОШ:

А – інтактної тварини,

Б – тварини з диклофенак натрій-індукованою гастропатією,

В – тварини з диклофенак натрій-індукованою гастропатією в умовах дії низьких температур

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Г Д Е

Рисунок 1 – Стан СОШ (продовження):
Г – тварини з диклофенак натрій-індукованою гастропатією в умовах корекції КЕП,
Д – тварини з диклофенак натрій-індукованою гастропатією в умовах корекції КЕП та дії низьких температур;
Е – тварини з диклофенак натрій-індукованою гастропатією в умовах корекції езомепразолом

Варто відзначити, що введення ДН викликало ураження стравоходу у 42,9 % щурів (табл. 3).

Превентивне введення езомепразолу статистично вірогідно ($p < 0,05$) знижувало ульцерогенний вплив ДН на СОШ (табл. 2, 3). Встановлено, що виразкові ушкодження в СО шлунка відмічені лише у 28,6 % щурів, а ВІ у 8,5 разів був нижчим за показники контрольної групи щурів з ДН-індукованим ушкодженням шлунка без корекції та становив 0,46 (табл. 3). Слабко виражені гіперемія та поодинокі геморагії, подібно до виразкових дефектів, було відмічено у 28,6 %, а здуття шлунка чи порушення складчастості не відмічено в жодної тварини (рис. 1Е). Отримані результати узгоджуються з літературними відомостіми про виразну ПВА ІПП, зокрема при НПЗЗ-асоційованих ураженнях шлунка [10, 19].

Таблиця 3 – Вплив КЕП та дії низьких темпертатур на стан проксимальних відділів ШКТ на тлі диклофенак натрій-індукованої гастропатії (M ± m або Me [LQ; UQ], n = 42)

Відділ ШКТ		Стравохід	Шлунок		
Показник / Умови досліду	К-ть тварин, n	Кількість тварин з М-ступенем ушкодження, абс. (%)	Кількість тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	Виразковий індекс
Інтактні щури	7	0 (0)	0 (0)	0	0
Диклофенак натрію	7	3/7* (42,9)	7/7* (100)	3,9 ±0,26*	3,9
Диклофенак натрію + КЕП	7	0/7# (0)	2/7# (28,6)	1,1 ±0,26*#	**0,31**
Диклофенак натрію + дія низьких температур	7	0/7# (0)	**4/7*** **(51,7)**	2,1 ±0,46*#	1,09
Диклофенак натрію + дія низьких температур + КЕП	7	0/7# (0)	1/7*# (14,3)	0,9 ±0,26*#§	**0,13**
Диклофенак натрію + Езомепразол	7	0/7# (0)	2/7*# (28,6)	1,6 ±0,53*#	**0,46**

Примітки:
1. * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, які отримували тільки диклофенак натрію;
3. § – $p < 0,05$ відносно показників щурів які отримували диклофенак натрію та КЕП;
4. ° – $p < 0,05$ відносно показників щурів, які отримували диклофенак натрію та езомепразол

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Застосування КЕП впродовж 5 днів до введення ульцерогенної дози ДН супроводжувалось співставним з езомепразолом антиульцерогенним ефектом – ВІ становив 0,31, проте у 57,1 % щурів було відмічено наявність геморагій у СОШ (табл. 2, рис. 1В). Отримані дані вказують, що в умовах курсового превентивного введення КЕП за протиразковою дією співставляється з езомепразолом, проте відомо, що на відміну від КЕП, ІПП здатні нівелювати ульцерогенну дію НПЗЗ навіть за одноразового введення, оскільки здатні ослаблювати ключовий патогенетичний чинник агресії в умовах НПЗЗ-індукованої гастропатії – знижувати кислотність шлункового соку.

Таблиця 4 – Вплив КЕП та дії низьких темпертатур на стан СО тонкої кишки на тлі диклофенак натрій-індукованого ушкодження (M ± m, n = 42)

Показник / Умови досліду	К-ть тварин, n	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Кількість виразок на 10 см довжини		
			загальне число	з гемосидерином	перфоративних
Інтактні щури	7	0/7 (0)	0	0	0
Диклофенак натрію	7	3/7* (42,9)	0 [0; 20]	0 [0; 11]	0
Диклофенак натрію + КЕП	7	0/7 # (0)	0	0	0
Диклофенак натрію + дія низьких температур	7	2/7 (28,6)	0 [0; 9]	0 [0; 8]	0
Диклофенак натрію + дія низьких температур + КЕП	7	2/7 (28,6)	0 [0; 7]	0 [0; 3]	0
Диклофенак натрію + Езомепразол	7	2/7 (28,6)	0 [0; 13]	0 [0; 5]	0

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин

Оцінка ефективності дії низьких температур на СОШ в умовах ДН-індукованого ульцерогенезу показала найнижчу протиразкову ефективність – ВІ у 2,4 рази перевищував аналогічний показник у щурів на тлі застосування езомепразолу (табл. 3), а виразки шлунка були виявлені у 51,7 % щурів. Привертає увагу, що виразну гіперемія та слабковиражений набряк СОШ (рис. 1Г) відмічено у 100 % щурів, що перевищувало аналогічні показники у тварин контрольної групи (ДН-індукований ульцерогенез без корекції). Виявлені зміни в СОШ обумовлені локальною гіперемією СОШ на дію низьких температур.

Найвиразніше нівелювання ульцерогенної дії ДН відмічено на тлі комбінованого превентивного застосування КЕП та дії низьких температур – ВІ у 12,6 разів був нижчим за показники щурів з ДН-індукованим ульцерогенезом без корекція та у 1,5 рази перевищував за ефективністю езомепразол (табл. 3). Виразкові ураження СОШ виявлені тільки у 14,3 % тварин, а з числа інших макроскопічних змін відмічена тільки помірна гіперемія (табл. 2, рис. 1Д).

Аналізуючи виразність антиульцерогенної дії досліджуваних комбінацій препаратів та фізичних чинників можна зробити висновок, що за величиною протиразкової дії у шлунку на моделі ДН-індукованого ульцерогенезу досліджувані профілактичні підходи доцільно розташувати у наступній послідовності: дія низьких температур + КЕП (ПВА = 96,7 %) > КЕП (ПВА = 92,1 %) = езомепразол (ПВА = 88,2 %) > дія низьких температур (ПВА = 72,1 %).

Макроскопічна оцінка стану дистальних відділів ШКТ показала, що введення диклофенаку натрію призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) ураження СО тонкої та товстої кишки у 42,9 % щурів (табл. 4, 5).

Профілактичне застосування езомепразолу, КЕП, та комбіноване застосування КЕП та дії низьких температур призвели до зниження частоти розвитку ДН-індукованого ураження тонкої кишки в усіх перерахованих умовах експерименту у 1,5 рази, що становило відповідно 28,6 %, а найменша кількість виразок відмічена на тлі комбінованого застосування КЕП та дії низьких температур – 0 [0; 7] виразок на 10 см довжини (табл. 4).

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Таблиця 5 – Вплив КЕП та дії низьких темпертатур на стан СО товстої кишки на тлі диклофенак натрій-індукованого ушкодження (M ± m, n = 42)

Показник / Умови досліду	К-ть тварин, n	К-ть тварин з виразками, абс (%)	Кількість виразок на 10 см довжини		
			загальне число	з тромбами	перфоративних
Інтактні щури	7	0/7 (0)	0	0	0
Диклофенак натрію	7	3/7* (42,9)	0 [0; 21]	0 [0; 9]	0
Диклофенак натрію + КЕП	7	0/7# º (0)	0	0	0
Диклофенак натрію + дія низьких температур	7	0/7# º (0)	0	0	0
Диклофенак натрію + дія низьких температур + КЕП	7	0/7# º (0)	0	0	0
Диклофенак натрію + Езомепразол	7	3/7 (42,9)	0 [0; 29]	0 [0; 22]	0

Примітки:

1. * – p < 0,05 відносно показників інтактних тварин;
2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, які отримували тільки диклофенак натію;
3. º – p < 0,05 відносно показників щурів, які отримували диклофенак натрію та езомепразол

Привертають увагу результати оцінки стану СО товстої кишки у щурів з ДН-індукованим ульцерогенезом – у щурів, яким превентивно вводили езомепразол виразкові дефекти виявлені у 42,9 % щурів (табл. 5), аналогічно до показників тварин групи щурів, яким не проводили корекції, що узгоджується з даними про відсутність ефективності у ІПП відносно ДН-асоційованого ураження товстої кишки.

Варто відзначити, що у щурів, яким вводили КЕП та його комбіноване застосування з дією низьких температур уражень товстої кишки на тлі ДН-асоційованого ульцерогенезу виявлено не було (табл. 5).

Conclusions/Висновки

1. Встановлено, що, введення ДН у дозі 50 мг/кг призвело до ерозивно-виразкового ушкодження слизової оболонки шлунка у 100 % щурів, а виразковий індекс становив 3,9.
2. Найвиразніше нівелювання ульцерогенної дії ДН відмічено на тлі комбінованого превентивного застосування КЕП та дії низьких температур – виразковий індекс у 12,6 разів був нижчим за показники щурів з ДН-індукованим ульцерогенезом без корекції та у 1,5 рази перевищував за ефективністю езомепразол.
3. У щурів, яким вводили КЕП уражень як тонкої так і товстої кишки на тлі ДН-асоційованого ульцерогенезу виявлено не було.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Доцільною є порівняльна оцінка антиульцерогенної дії кріоконсервованого екстракту плаценти за ураження шлунково-кишкового тракту НПЗЗ інших хімічних груп, а також дослідження впливу досліджуваного екстракту на специфічну фармакологічну активність НПЗЗ, зокрема протизапальний та знеболюючий ефекти.

References/Список літератури

1. Czimmerman YS. Gastric or peptic ulcer: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAID gastritis or NSAID gastropathy? *Clinical pharmacologists and therapy*. 2018;27(1):1–8.
2. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, Karpov YuA, Evseev MA, Kukushkin ML, Danilov AB, Vorobyeva OV, Amelin AV, Novikova DS, Drapkina OM, Kopenkin SS,

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Abuzarova GR. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. DOI: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

3. Amirdjanova VN, Karateev AE. New aspects of pain management in acute and chronic inflammatory syndromes. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):73–78. DOI: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-73-78
4. Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: pathogenetically determined approaches to prevention and therapy. *Pharmacy*. 2016;2:49–54.
5. Vyalov SS. Restoration of the mucous membrane of the gastrointestinal tract or reduction of gastric acidity? – лPriorities in treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2016;1:1–9.
6. Lazebnik LB, Belova GV. Systemtizing classifi cation of multifocal lesions of the mucosa of the digestive tract by non-steroidal anti–infl amatory and antitrombotic drugs ("Moscow classifi cation"). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;151(3):19–27.
7. Pellicano R. Gastrointestinal damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs: updated clinical considerations. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2014;60(4):255–261.
8. Lim YJ, Lee JS, Ku YS, Hahm KB. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009;24:1169–78.
9. Hladkykh FV. Preventive and treatment strategies for pharmacocorrection of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2017;4:14–23. DOI: http://doi.org/10.17816/RCF15414-23
10. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy. *Gastroenterology*. 2020;4:253–266. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714
11. Gubskaya OYu, Kuzminets AA. NSAID enterotoxicity: focus on the problem. *Modern Gastroenterology*. 2018;5(103):50–59. DOI: http://doi.org/10.30978/MG-2018-5-50
12. Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2021;64(1):84–94. DOI: https://doi.org/10.25040/ntsh2021.01.08
13. Hladkykh FV, Chyzh MO. The effect of cryoirrigation and cryopreserved placenta extract on the content of nitrogen monoxide in the gastric mucosa in rats with diclofenac sodium-induced gastropathy. *The 58-th Annual Meeting of the Society for Cryobiology «CRYO 2021»*, 21–23 July, Chicago. 2021; Chicago. USA, 2021. p. 97–98.
14. Stefanov OV. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
15. Stepanujk NG. Characteristics of the protective effect of quercetin and its water-soluble form of corvitin in a model of diclofenac-induced gastropathy. Georgian Med News. 2019; (296): 140–4.
16. Goltsev AN, ed. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv; 2013. 268 p.
17. Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017;1(3):1–6. DOI: http://doi.org/10.15761/JMT.1000118
18. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosage of substances for mammals by constants of biological activity. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979;247(6):1513–6.
19. Wei Xie, Xielin Huang, Renpin Chen, Ruru Chen , Tang Li, Wei Wu, Zhiming Huang. Esomeprazole alleviates the damage to stress ulcer in rats through not only its antisecretory effect but its antioxidant effect by inactivating the p38 MAPK and NF-κB signaling pathways. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;22(13):2969–2984. DOI: http://doi.org/10.2147/DDDT.S193641
20. Hladkikh FV, Stepanuk NG, Vernygorodsky SV. Macro- and microscopic study of the effect of 2-phenyl-3-carbetoxy-4-

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

dimethylaminomethyl-5-oxybenzofuran hydrochloride (vinborone) on gastrotoxicity ibuprofen in experimental rheumatoid arthritis in rats. *Trajectory of Science: International Electronic Scientific Journal = Traektoriâ Nauki = Path of Science*. 2017;10:7001–7018.
DOI: http://dx.doi.org/10.22178/pos.27-8

21. Modlin IM, Hunt RH., Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN, Tack J, Heading RC, Holtman G, Moss SF. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80 (2):74–88. DOI: https://doi.org/10.1159/000219365
22. Schneider NI, Plieschnegger W, Geppert M, Wigginghaus B, Hoess GM, Eherer A, Wolf EM, Rehak P, Vieth M, Langner C. Validation study of the Esohisto consensus guidelines for the recognition of microscopic esophagitis. *Human pathology*. 2014;45(5):994–1002.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.12.013

(received 05.08.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 05.08.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Acknowledgements/Зв'язок роботи з науковими програмами/Джерела фінансування

Фінансування видатками державного бюджету України. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи ІПКіК НАН України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049).

Information about the authors/Відомості про авторів

Гладких Федір Володимирович – аспірант відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, 61016, Україна; молодший науковий співробітник групи променевої терапії Відділу радіології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, 61024, Україна

тел.: +33 (099) 782-78-72,
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com,
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7924-40481,
Web of Science: M-5709-2017

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, в. о. завідувача відділом експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, 61016, Україна

тел.: +38 (066) 427-10-71,
e-mail: chizh.cryo@gmail.com,
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0085-296X

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
SUMY STATE UNIVERSITY
MEDICAL INSTITUTE

Eastern Ukrainian Medical Journal

2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine
e-mail: EUMJ@med.sumdu.edu.ua
eumj.med.sumdu.edu.ua
ISSN: 2663-5909 (print)

DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):295-307

Abstract

Tetiana V. Riabenko
https://orcid.org/0000-0003-2740-389X
Department of Morphology, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine

INFLUENCE OF ANTITUMOR CHEMOTHERAPEUTICS ON THE STRUCTURE AND PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM OF INJURED LONG TUBULAR SKELETAL BONES

The high frequency of fractures in cancer patients is due to a decrease in bone strength which is associated with bone metabolism disorders such as osteoporosis, metastatic bone disease, and pathological fractures. Anticancer chemotherapy is prescribed for long-term periods and affects bone metabolism, in particular mineralization of bony tissue.

Objective. To study the structure and macronutrient composition of long tubular bones in rats under the influence of antitumor chemotherapeutics.

Materials and methods. The study involved 96 white laboratory 7 month-old male rats weighing 230 ± 10 g that were cut by a ball-shaped dental burr to obtain a 2 mm diameter perforation defect to the medullary cavity in the middle third of the femoral shaft. The animals were divided into the control (n = 24) and three experimental groups (Group I, II, and III, n = 72), which were given intraperitoneal antitumor chemotherapeutics after the cut procedure: Group I (n = 24) – doxorubicin (60 mg/m²), Group II (n = 24) – 5-fluorouracil (600 mg/m²), Group III (n = 24) – methotrexate (40 mg/m²). The therapy was repeated every 21 days throughout the experiment. On the 15th, 30th, 45th, and 60th day after the injury, the animals were sacrificed with subsequent removal of the injured long tubular bones. The samples were studied using scanning electron microscopy and X-ray energy dispersive spectroscopy. Statistical analysis of the obtained digital values was performed with the help of MX Excel XP statistical computer program using the Student's t-test. The difference was considered significant at $p < 0.05$.

Results. Antitumor chemotherapy slows down the formation of bone regenerate in the area of the defect and causes disorders of phosphorus-calcium metabolism in the injured bone. This is manifested by a decrease in the intensity of newly formed organic matrix mineralization in the area of the defect and a decrease in the level of calcium and phosphorus in the native bone and on its border with the regenerate. Doxorubicin and methotrexate provide the most negative impact on mineralization process among antitumor chemotherapeutic agents.

Conclusions. The use of antitumor chemotherapeutic agents –

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

doxorubicin, 5-fluorouracil and methotrexate – slows down the processes of reparative regeneration at all stages of recovery after injury and reduces the phosphorus-calcium metabolism of injured long tubular bones.

Keywords: reparative regeneration, scanning microscopy, spectral analysis, phosphorus-calcium metabolism, mineralization, anticancer chemotherapy.

Corresponding author:
Tetiana V. Riabenko, Department of Morphology, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine
t.riabenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

Тетяна В. Рябенко
https://orcid.org/0000-0003-2740-389X
Кафедра морфології, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ НА СТРУКТУРУ ТА ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ ОБМІН ТРАВМОВАНИХ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК СКЕЛЕТУ

Велика частота виникнення переломів у онкологічних пацієнтів зумовлена зниженням міцності кісток внаслідок розвитку порушень кісткового метаболізму у вигляді остеопорозу, метастатичного враження кісток та патологічних переломів. Необхідна для лікування раку протипухлинна хіміотерапія призначається курсами на тривалий проміжок часу та впливає на кістковий метаболізм, зокрема на мінералізацію кісткової тканини.

Мета роботи. Вивчити структуру та макроелементний склад довгих трубчастих кісток щурів в умовах впливу протипухлинних хіміопрепаратів.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 96 білих лабораторних щурах-самцях 7-місячного віку вагою 230 ± 10 гр, яким наносився дірчастий дефект діаметром 2 мм шароподібною фрезою до кістковомозкового каналу в середній третині діафіза стег ової кістки. Тварини були поділені на контрольну (n = 24) та три експериментальні групи (I, II, III, n = 72), яким після нанесення травми вводили внутрішньоочеревинно протипухлинні хіміопрепарати: I-й (n = 24) – доксорубіцин (60 мг/м²), II-й (n = 24) – 5-фторурацил (600 мг/м²), III-й (n = 24) – метотрексат (40 мг/м²) та повторювали їх введення кожну 21-у добу протягом усього експерименту. На 15-ту, 30-ту, 45-ту, 60-ту добу після травми тварин виводили з експерименту з наступним вилученням травмованих довгих трубчастих кісток. Досліджувані зразки вивчали за допомогою скануючої електронної мікроскопії та рентгенівської енергодисперсійної спектроскопії. Статистичний аналіз отриманих цифрових показників проводили за допомогою статистичної комп'ютерної програми MX Excel XP з використанням t-тесту Ст`юдента. Відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження. Протипухлинні хіміопрепарати сповільнюють формування кісткового регенерату в ділянці дефекту та спричиняють порушення фосфорно-кальцієвого обміну травмованої кістки. Це проявляється зниженням інтенсивності мінералізації новоутвореного органічного матриксу в ділянці дефекту та зниженням рівня кальцію та фосфору в самій материнській кістці та на її межі з регенератом. Найбільш негативний вплив серед протипухлинних хіміопрепаратів на мінералі-

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

зацію мають доксорубіцин та метотрексат.

Висновки. Застосування протипухлинних хіміопрепаратів доксорубіцину, 5-фторурацилу та метотрексату призводить до сповільнення процесів репаративної регенерації на всіх етапах відновлення після травми та зниження фосфорно-кальцієвого обміну травмованих довгих трубчастих кісток скелету.

Ключові слова: репаративна регенерація, скануюча мікроскопія, спектральний аналіз, фосфорно-кальцієвий обмін, мінералізація, протипухлинні хіміопрепарати.

Автор, відповідальний за листування:
Тетяна В. Рябенко, кафедра морфології Сумського державного університету, м. Суми, Україна
ел. пошта: t.riabenko@med.sumdu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Riabenko TV. Influence of antitumor chemotherapeutics on the structure and phosphorus-calcium metabolism of injured long tubular skeletal bones**.** *EUMJ*. 2021;9(3):295-307
DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):295-307

Introduction/Вступ

Fractures are the most common lesions of the bone system. In connection with considerable growth of oncological diseases in present days, the percent of fractures among the patients of this group is also constantly increasing. This is due to the development of bone metabolism disorders such as osteoporosis, metastatic bone disease, and pathological fractures. Disorders of bone continuity are especially common in breast, prostate, thyroid, kidney, and lung cancers [1, 2]. Fractures lead to long-term and significant disability of patients, and particularly in cancer patients, they cause cessation or postponing of the necessary anticancer chemotherapy.

An important factor in the occurrence of fractures is represented by a decrease in bone mineral density due to changes in its mineral composition [3]. The process of bone mineralization is important for bone hardness and strength. Bone metabolism and tissue properties depend on macronutrients, which can influence the regulation of mineral metabolism, as well as proliferation or activity of osteoblasts and osteoclasts.

According to the literature, extracellular calcium (Ca^{2+}) and inorganic phosphate (P) are the two important factors that determine bone mineralization [4]. Calcium is a macronutrient that is important for the development, growth, and maintenance of the bone tissue, as well as for cellular cytoskeleton stability. The total Ca content in the body of an adult is about 1200 g, which is about 2% of body weight. About 99% of Ca in the body is contained in the bones and teeth in the form of hydroxyapatite, which is responsible for tissue mineralization [5]. Insufficient Ca intake during the growth period can adversely affect bone maturity and contribute to the further increased risk of osteoporotic fractures.

Ca deficiency is a major factor in the development of osteoporosis [6]. The main factors that maintain blood Ca concentration at a constant level are 1,25-dihydroxyvitamin D_3 ($1,25(OH)_2D_3$), parathyroid hormone (PTH) and fibroblast growth factor 23 (FGF_{23}). Decreased serum Ca content leads to inactivation of the calcium-sensing receptor (CaSR) in the parathyroid glands, which thus stimulates the release of PTH. The latter binds to its receptor in the kidneys, which increases Ca reabsorption and production of $1,25(OH)_2D_3$. Circulating PTH and $1,25(OH)_2D_3$ bind to respective receptors on osteoblasts, which enhances expression of the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). RANKL stimulates osteoclastic bone resorption and Ca and P release into the circulation. It restores Ca levels and triggers down-regulation mechanisms. They involve the release of calcitonin from the thyroid gland, which reduces Ca reabsorption in the kidneys and Ca absorption in the intestine, as well as inhibition of osteoclastic bone resorption, thus maintaining Ca level within optimal limits [7]. FGF23 (phosphatonin) is an endocrine hormone, which is produced by osteoblasts and osteocytes. FGF23 effect is due to the inhibition of renal phosphate reabsorption and vitamin D_3 ($1,25(OH)_2D_3$ hormone synthesis, as well as to the maintenance of normal renal sensitivity to PTH and regulation of bone mineralization [8].

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Phosphorus is the major component of bone tissue, being second only to Ca. It is present in the human body in the amount of 550–770 g, of which almost 85% is stored in bones and teeth in the form of phosphoproteins and hydroxyapatite crystals. Phosphorus homeostasis is regulated by three main hormones: PTH, $1,25(OH)_2D_3$ and FGF_{23}. An appropriate level of inorganic P is crucial for osteoblasts and osteocytes activity in the process of matrix mineralization. Deficiency of P in most cases is due to impaired reabsorption of P in the kidneys rather than to its low content in food and leads to impaired mineral deposition and non-mineralized osteoid formation [9].

Bone tissue serves as a depot of calcium and phosphorus in the body and has an extremely high (up to 65%) content of calcium phosphate as compared to other body tissues. Calcium salts in the form of hydroxyapatite crystals are linked to collagen fibers (type I collagen). The effect of calcification (adhesion of calcium salts to the organic bone matrix) is ensured by specific proteins of bone tissue: osteonectin, osteocalcin, and bone sialoprotein. Osteoblasts, which play a major role in the formation of organic intercellular bone matrix, provide continuous growth of hydroxyapatite crystals and act as mediators in the binding of mineral crystals to the protein matrix [10].

It is known from the literature that decreased mineral content leads to a slowdown in the formation of mineralized bone matrix and significantly increases the risk of osteoporotic fractures [11].

The problem of reparative bone regeneration in cancer patients is underexplored today. Antitumor chemotherapy being one of the main methods of cancer treatment is prescribed for long-term courses and affects the mineral metabolism of the injured bone.

Objective: to study morphological features of reparative osteogenesis and macronutrient composition of long tubular bones in rats under the influence of antitumor chemotherapeutics.

Materials and methods. The study involved 96 white laboratory 7 month-old male rats weighing 230 ± 10 g. Throughout the experiment, the rats were kept in the vivarium of the Medical Institute of Sumy State University on a standard diet and water intake regime with free access to food and water. The rats were kept under standard light conditions (12 hours day, 12 hours night). The study was performed in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986); the General Ethical Principles for Animal Experiments approved by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001); the Declaration of Helsinki of the General Assembly of the World Medical Association (2000).

Under ketamine anesthesia (50 mg/kg), all the rats were cut in a sterile operating room by a ball-shaped dental burr to obtain a 2 mm diameter perforated defect to the medullary cavity in the middle third of the femoral shaft. The animals were divided into the control (n = 24) and three experimental groups (Group I, II, and III, n = 72). After being injured, the animals in experimental groups were given intraperitoneal antitumor chemotherapeutics, which are most often used in antitumor chemotherapy protocols; the therapy was repeated every 21 days of the study. Group I (n = 24) – doxorubicin (60 mg/m²), Group II (n = 24) – 5-fluorouracil (600 mg/m²), Group III (n = 24) – methotrexate (40 mg/m²).

On the 15th, 30th, 45th, and 60th day after the injury, the animals were sacrificed by decapitation under ketamine anesthesia (100 mg/kg) with subsequent removal of the injured long tubular bones.

Bone samples were preliminarily fixed in 10% neutral buffered formalin. For further analysis of tissue-specific structures of the regenerate, a fracture was performed at the site of defect. The obtained samples were kept in PBS buffer (pH 7.4) for 2 hours to remove the formalin. Further, bone material was dehydrated through graded alcohols (50%, 70%, 90%, 96%, 100%; kept for 30 min in each). Then the test material was air-dried to constant weight and sprayed with silver in a standard vacuum device "ВУП-5М" (SELMI, Sumy, Ukraine). To study the morphology of regenerate surface, scanning electron microscopy (SEO-SEM Inspect S50-B Scanning Electron Microscope) was used [12]. Elemental analysis of the studied samples was performed by X-ray energy dispersive spectroscopy (AZtecOne energy dispersive spectrometer with X-MaxN20 detector, Oxford Instruments PLC). Quantitative and qualitative distribution of chemical elements was determined in the following three areas: the bone regenerate, the border between the regenerate and native bone, and the native bone adjacent to the regenerate. Quantitative and qualitative assay of chemical elements was investigated by spot and linear analysis.

Statistical analysis of the obtained digital values was performed with the help of MX Excel XP

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

statistical computer program using the Student's t-test. The difference was considered significant at $p < 0.05$.

Study results and discussion

On the 15th day of the experiment, raster electron microscopy in the control group showed irregular bone trabeculae with large-loop structure and areas of intertrabecular space at the site of the defect. This indicated the beginning of bone tissue formation in the regenerate. The surface of newly formed trabeculae presented with low calcium and phosphorus concentrations, which were 8.99 ± 0.15% and 4.35 ± 0.14%, respectively. The obtained values indicated the beginning of organic matrix calcification in the regenerate area. The surface of the native bone presented with Ca concentration of 22.57 ± 0.16% and P concentration of 13.05 ± 0.19%, which was lower than physiological parameters and was due to the bone reaction to mechanical trauma. At the border between the regenerate and native bone, the level of these macronutrients was also reduced due to the activation of remodeling processes in the newly formed bone regenerate and the use of endogenous Ca for ossification. Ca and P concentrations were 19.07 ± 0.22% and 9.3 ± 0.14%, respectively (Fig. 1).

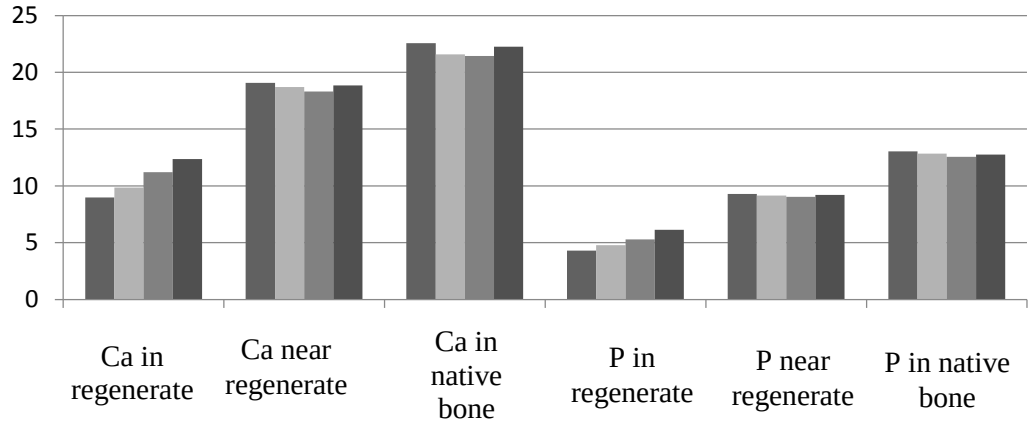


Figure 1 – Changes in calcium and phosphorus content in different areas of the injured long tubular bone in the control mature rats at different points of reparative osteogenesis

On day 30 of the experiment, electron diffraction patterns showed that the main part of the defect was represented by reticulofibrous bone trabeculae and small areas of lamellar tissue located mainly on the periphery of the regenerate. There was some space between the regenerate and the native bone. A gradual increase in Ca and P concentrations in the newly formed regenerate was determined (9.87 ± 0.19% and 4.8 ± 0.18%, respectively). This indicated further active remodeling processes in the bone defect. In the native bone and on its border with the regenerate, the concentrations of Ca and P were almost unchanged vs. the preceding results.

On day 45 of the experiment, scintigram findings revealed that the vast majority of the bone defect was represented by lamellar and, to a lesser extent, by reticulofibrous bone tissue. There was no space between the regenerate and the native bone. Ca and P concentrations in the defect area were 11.2 ± 0.21% and 5.3 ± 0.18%, i.e. higher vs. the preceding results by 13.47% ($p < 0.005$) and 10.42% ($p < 0.005$), respectively. The increase in these values indicated active mineralization in the area of bone regeneration. Ca and P concentrations in the native bone (21.45 ± 0.19% and 12.55 ± 0.19%) and on its border with the regenerate (18.32 ± 0.17% and 9.04 ± 0.16%) remained almost unchanged. There was a decrease vs. the preceding results in Ca concentration in the native bone by 0.6% ($p = 0.34$) and on its border with the regenerate by 1.7% ($p = 0.003$); P concentration decreased by 2.33% ($p = 0.019$) and 1.09% ($p = 0.33$), respectively.

On day 60 of the experiment, electron diffraction patterns showed that the bone defect was represented by lamellar bone tissue tightly adhered to the native bone. Ca and P concentrations in the newly formed regenerate equaled 12.37 ± 0.21% and 6.15 ± 0.19%, i.e. higher by 10.45% ($p < 0.005$) and 16.04% ($p <$

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

0.005) vs. the preceding results and by 37.59% ($p < 0.005$) and 43.02% ($p < 0.005$) vs. the 15-th day results. This indicated intensive mineralization in bone marrow and active processes of reparative regeneration. There was a further increase in Ca concentration in the native bone by 3.73% ($p < 0.005$) and on the border with the regenerate by 2.89% ($p < 0.005$); P concentration increased by 1.59% ($p = 0.09$) and 1.99% ($p = 0.14$), respectively. These changes indicated a pronounced remodeling activity in the native bone areas adjacent to the defect (Fig. 2).

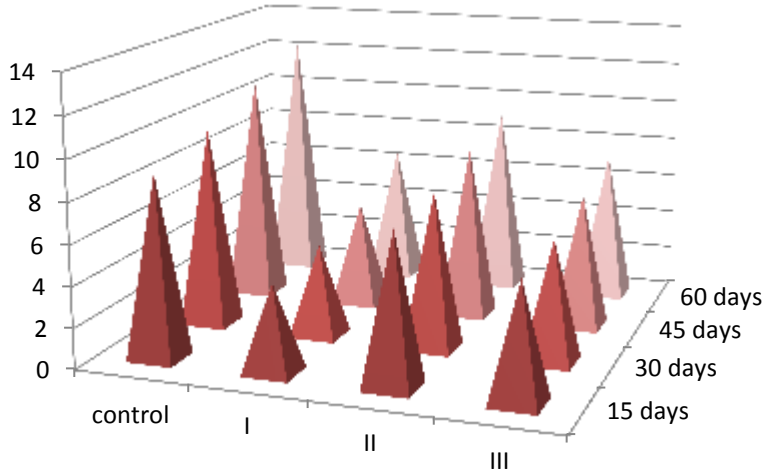
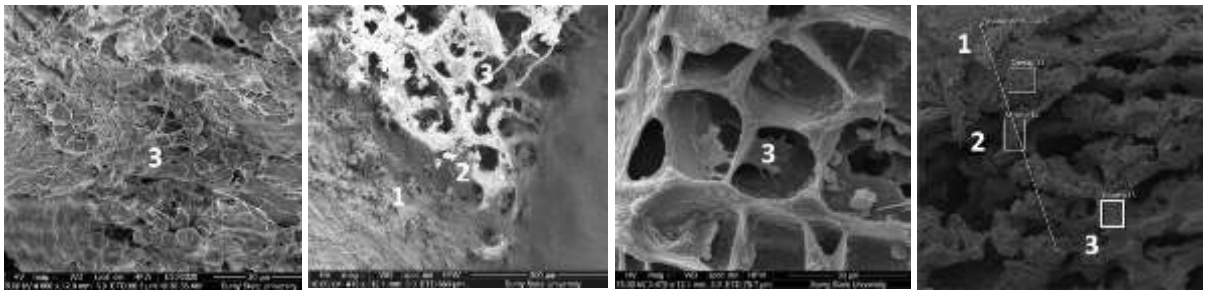


Figure 2 – Changes in calcium content in bone defect area in mature rats from control and experimental groups at different points of reparative osteogenesis

Thus, starting from the 15th day and throughout the experiment, the animals of the control group presented with an active increase in calcium and phosphorus concentrations in the area of the newly formed bone defect and with a slight decrease in these trace elements at the border of regenerate and native bone, as well as in the native bone itself which was due to the compensatory reaction to injury. These changes indicated intensive mineralization processes in the newly formed bone regenerate and active remodeling processes in the native bone itself.

In the experimental groups, analysis of scintigrams on the 15th day of the experiment showed delayed formation of bone trabeculae in the defect area, reduced thickness of trabeculae, increased intertrabecular space, microcracks and empty osteocyte lacunae, lack of adhesion between the native bone and newly formed regenerate (Fig. 3).



A B C D

Figure 3 – Scintigrams of the surface of the injured femur of rats on the 15th day of the experiment with the use of: A – doxorubicin, B – 5-fluorouracil, C, D – methotrexate

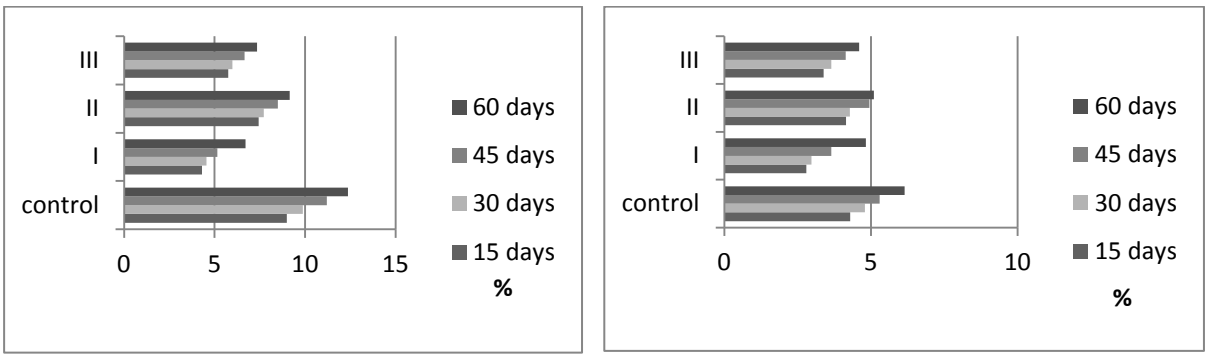
1 – native bone, 2 – border between native bone and regenerate, 3 – bone regenerate

Microprobe analysis of the injured long tubular bone surface revealed that on the 15th day of the experiment, Ca and P concentrations in the area of the newly formed regenerate were lower than in the controls: Group I – by 52.17% ($p < 0.005$) and 34.88% $p < 0.005$), respectively; Group II – by 17.24% ($p < 0.005$) and 3.48% ($p = 0.15$); Group

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

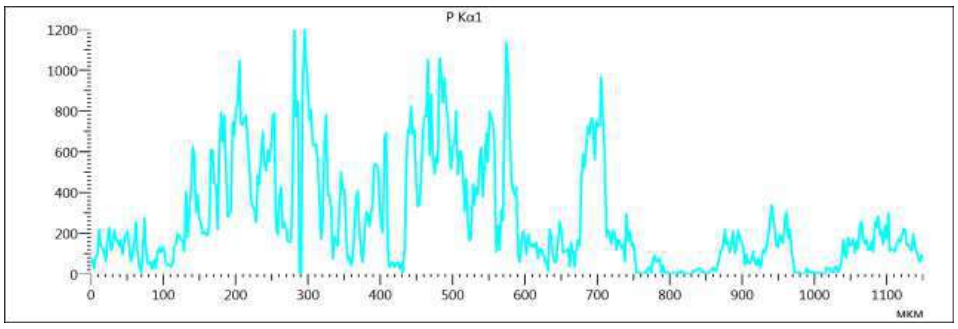
III – by 36.04% ($p < 0.005$) and 21.16% ($p < 0.005$) (Fig. 4).

On the 15th day of the experiment, there was also a decrease in Ca and P concentrations on the native bone surface vs. the controls: Group I – by 14.79% ($p < 0.005$) and 24.52% ($p < 0.005$), respectively; Group II – by 18.52% ($p < 0.005$) and 22.60% ($p < 0.005$), Group III – by 22.24% ($p < 0.005$) and 13.64% ($p < 0.005$). Thus, the obtained data of microanalysis in all experimental groups indicated a delay in the formation of bone regenerate in the area of the defect and reduced mineralization intensity, as well as slowdown of the remodeling activity of the native bone in response to injury (Fig. 5).

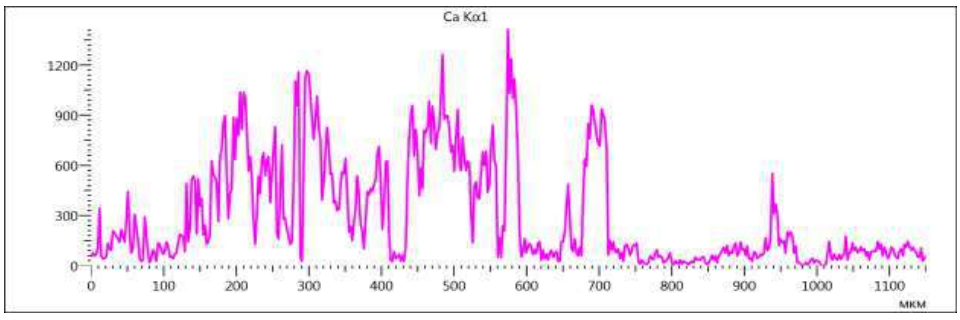


A B

Figure 4 – Changes in the content of calcium (A) and phosphorus (B) in the area of bone defect of mature rats of control and experimental groups at different points of reparative osteogenesis



A



B

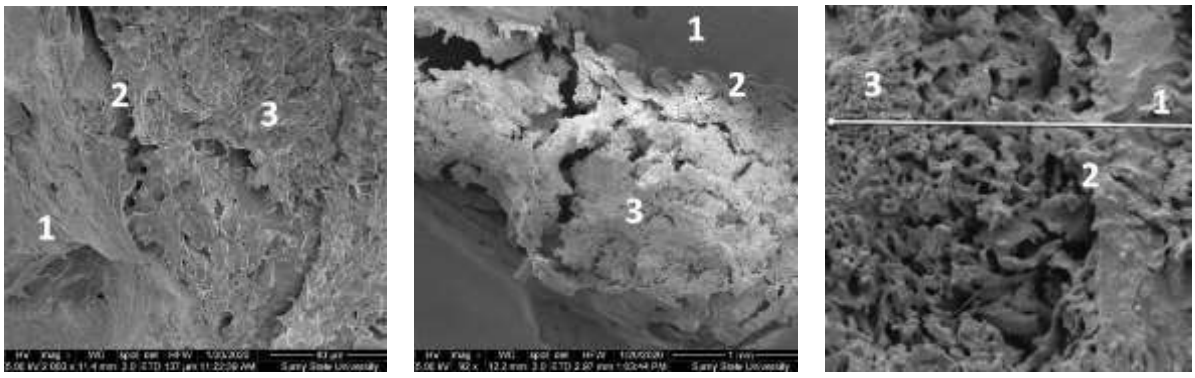
Figure 5 – Distribution of phosphorus and calcium content on the surface of the injured long bone (native bone, border between native bone and regenerate, regenerate) on the 15th day of the experiment after methotrexate use: A – phosphorus, B – calcium

On the 30th day of the experiment, after two injections of appropriate antitumor chemotherapy with an interval of 21 days, most of the regenerate was represented by thinned irregular trabeculae of coarse-fibrous bone tissue with small areas of lamellar bone tissue (Fig. 6).

Microprobe analysis of the regenerate showed a gradual increase in the Ca and P concentrations, but they were still lower than in the control group. Thus, Ca and P values in Group I as compared to the controls were lower by 53.90% ($p < 0.005$) and 37.91% ($p < 0.005$), respectively; Group II – by

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

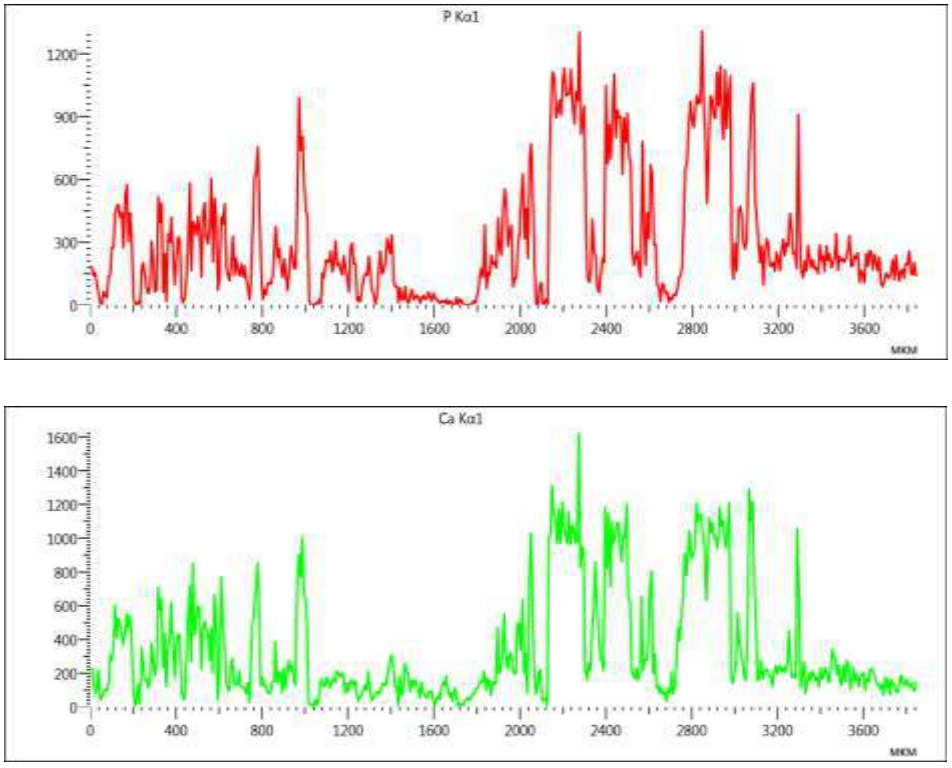
21.78% ($p < 0.005$) and 10.62% ($p < 0.005$), Group III – by 39.31% ($p < 0.005$) and 23.96% ($p < 0.005$). There was a trend to further reduction in Ca concentration in the native bone compared to the preceding results: Group I – by 3.06% ($p < 0.005$), Group II – by 3.86% ($p < 0.005$), Group III – by 3.87% ($p < 0.005$); and in P concentration: Group I – by 4.26% ($p < 0.005$), Group II – by 5.05% ($p < 0.005$), Group III – by 3.73% ($p < 0.005$) (Fig. 7).



A B C

Figure 6 – Scintigrams of the surface of the injured femur of rats on the 30th day of the experiment with the use of: A – doxorubicin, B – 5-fluorouracil, C – methotrexate

1 – native bone, 2 – border between native bone and regenerate, 3 – bone regenerate



A

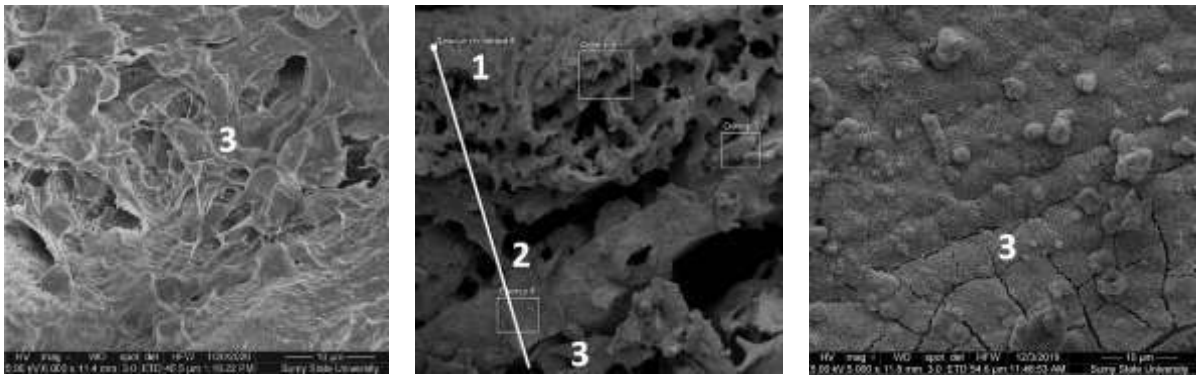
B

Figure 7 – Distribution of phosphorus and calcium on the injured surface of the long bones (native bone, border between native bone and regenerate, regenerate) on the 30th day of the experiment after methotrexate use: A – phosphorus, B – calcium

Analysis of scintigrams on the 45th day of the experiment after three injections of appropriate antitumor chemotherapeutics (after injury, on Days 21 and 42) showed a delay in the formation of lamellar bone tissue in the regenerate and low intensity mineralization of the organic matrix (Fig. 8). This was evidenced by decreased levels of Ca and P in the area of the defect vs. the controls: Group I – by 54.02% ($p < 0.005$) and 31.13% ($p < 0.005$), Group II – by 24.11% ($p < 0.005$) and

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

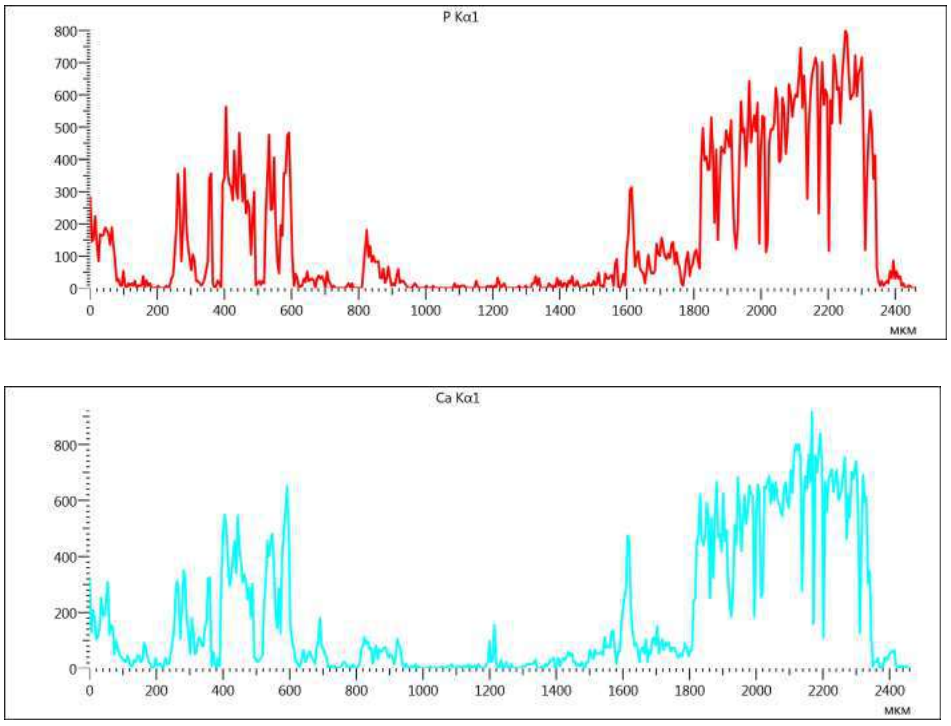
6.60% ($p < 0.005$), Group III – by 40.63% ($p < 0.005$) and 21.87% ($p < 0.005$). A slight decrease in these minerals as compared to both the preceding results and the controls was observed in the areas adjacent to the bone defect and in the native bone (Fig. 9).



A B C

Figure 8 – Scintigrams of the surface of the injured femur of rats on the 45th day of the experiment with the use of: A – doxorubicin, B – 5-fluorouracil, C – methotrexate

1 – native bone, 2 – border between native bone and regenerate, 3 – bone regenerate



A

B

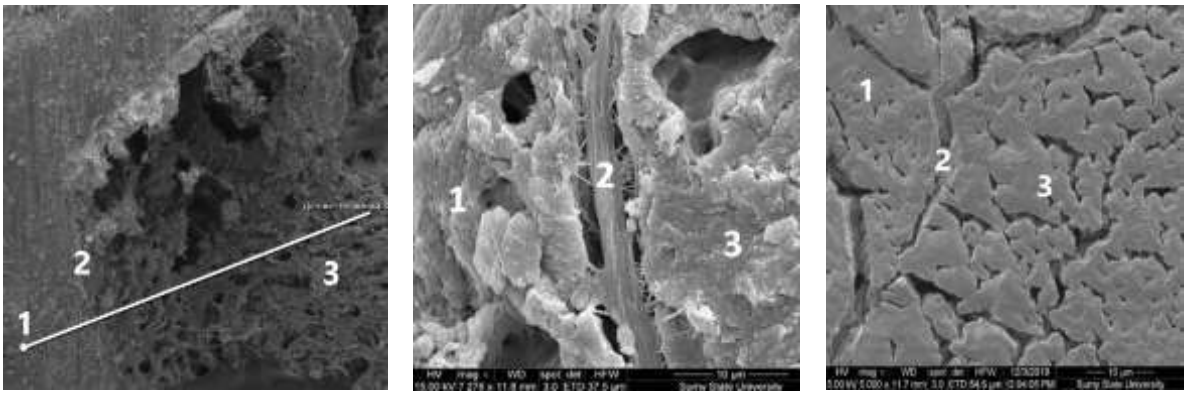
Figure 9 – Distribution of phosphorus and calcium levels on the surface of the injured long bone (native bone, border between native bone and regenerate, regenerate) on the 45-th day of the experiment after 5-fluorouracil use: A – phosphorus, B – calcium

Raster electron microscopy of rat bone samples on the 60th day of the experiment showed delayed formation of lamellar tissue in the defect area, the areas of thinned newly formed bone trabeculae, gaps between them, increased intertrabecular space and lack of close adhesion between the regenerate and native bone (Fig. 10). This indicates a delay in callus formation in the area of the defect under the action of chemotherapeutics.

The mineral content on the 60th day of the injury began to increase gradually, but was much lower than in the control group. Thus, there was a decrease in Ca and P concentrations in the area of the defect: Group I – by 45.68% ($p < 0.005$) and

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

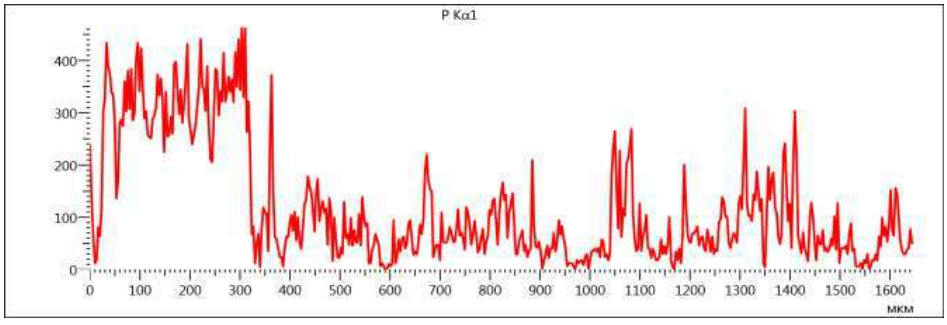
21.46% ($p < 0.005$) vs control; Group II – by 26.03% ($p < 0.005$) and 17.07% ($p < 0.005$), Group III – by 40.66% ($p < 0.005$) and 25.20% ($p < 0.005$). In the native bone and areas adjacent to the regenerate, in contrast to the preceding outcomes, there was a gradual increase in the level of these trace elements within 1–2%, which was still lower than in the control group. Thus, Ca and P levels in the native bone were lower than in the control group: Group I – by 15.60% ($p < 0.005$) and 18.58% ($p < 0.005$); Group II – by 20.45% ($p < 0.005$) and 17.33% ($p < 0.005$), Group III – by 22.24% ($p < 0.005$) and 14.59% ($p < 0.005$) (Fig. 11).



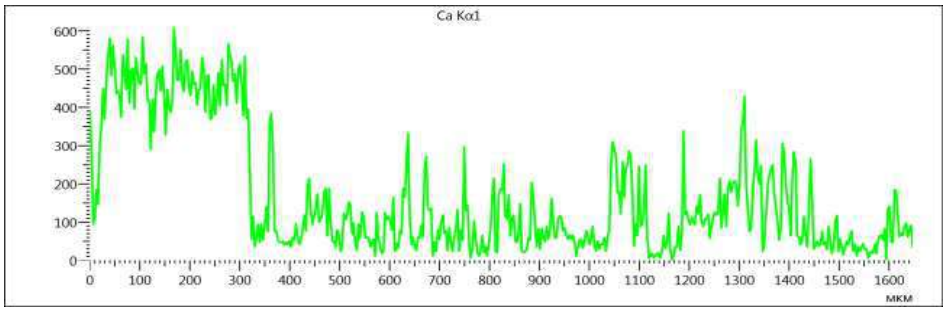
A B C

Figure 10 – Scintigrams of the surface of the injured femur of rats on the 60th day of the experiment with the use of: A – doxorubicin, B – 5-fluorouracil, C – methotrexate

1 – native bone, 2 – border between native bone and regenerate, 3 – bone regenerate



A



B

Figure 11 – Distribution of phosphorus and calcium levels on the surface of the injured long bone (native bone, border between native bone and regenerate, regenerate) on the 60th day of the experiment after doxorubicin use: A – phosphorus, B – calcium

Thus, all experimental groups during the study presented with a delay in callus formation in the defect area, mineralization intensity reduction in the newly formed tissues of the bone regenerate and remodeling activity slowdown in the native bone. The data obtained was consistent with the results of Nisha Y. at al. (2021) and confirmed the outcomes of Fan J. at al. (2012) Geor and Georgi et al. (2012)

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

who had found that chemotherapy with methotrexate inhibited bone formation by inhibiting the activation of Wnt/β-catenin signaling pathway. As a result, the differentiation of osteoblastic cells providing mineralization of the bone matrix [13, 14, 15] was inhibited. King (2012) also found that methotrexate treatment promoted the formation of osteoclasts in the long bones of rats by increasing the level of proinflammatory cytokines and enhancing the activation of NF-kβ transcription factor. This disrupted the processes of bone remodeling due to increased bone tissue loss, which reduced the activity of reparative regeneration [16].

The reduction in mineralization found in our experiment with the use of doxorubicin was consistent with the findings of Fan C., Georgiou K.R. at al. (2017) stating that treatment with doxorubicin induced osteoclast-mediated bone resorption and, by causing oxidative stress, inhibited osteoblast differentiation and survival. This, in turn, led to a decrease in the level of 25-hydroxyvitamin D_3 and alkaline phosphatase in the serum, which affected the process of calcium deposition in bone tissue. Bone specific alkaline phosphatase (BAP) is synthesized by osteoblasts, which provide bone mineralization, and reflects their activity. These changes in bone remodeling lead to a decrease in the volume of trabecular bone in metaphase and low bone mineralization, which with long-term use of doxorubicin chemotherapy increases the risk of fractures in such patients [17].

In our study, it was found that treatment with 5-fluorouracil adversely affects bone mineralization. This is confirmed by the work of Vyas D. at al. and Raghu Nadhanan et al. (2012) showing that 5-fluorouracil chemotherapy led to increased levels of proinflammatory cytokines such as NF-κB, TNF-α, IL-1β, and IL-6, as well as reduced osteoblast density and caused a significant increase in osteoclast activity. As a result, low bone mineral density developed and bone loss was enhanced [18, 19]. However, it was found that after 5-fluorouracil cessation, there was a gradual improvement in bone metabolism, in contrast to the use of doxorubicin and methotrexate [20].

The use of chemotherapeutics in our experiment led to the development of hypophosphatemia. This is confirmed by the studies of Wigner N., where a decrease in phosphorus levels during chemotherapy caused the resistance to BMP-2 with subsequent inhibition of differentiation of the chondrogenic cells, namely chondrocytes and osteoblasts. This led to a decrease in the volume of mineralized tissue and the development of low bone mineral density, which increased the risk of fractures [21].

Although chemotherapeutic drugs are necessary for the treatment of cancer, they adversely affect mineral metabolism by causing hypocalcemia and hypophosphatemia, which disrupts mineralization processes and causes osteopenia and osteoporosis.

Conclusions/Висновки

Antitumor chemotherapy slows down the formation of callus in the area of the defect and causes disorders of phosphorus-calcium metabolism both in the native bone and regenerate. This is manifested by a decrease in the intensity of mineralization of the newly formed bone matrix and a slowdown in the remodeling activity of the native bone. Doxorubicin and methotrexate provide the most negative impact on mineralization process among antitumor chemotherapeutic agents.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

In the future, it is planned to study the dependence of changes in the strength and structural properties of bones on mineral metabolism disorders with the use of different groups of antitumor chemotherapeutics.

References/Список літератури

1. Freeman AK, Sumathi VP, Jays L. Metastatic tumors of bone. *Surgery (Oxford).* 2018;36 (1):35–40. doi: 10.1016 /j.mpsur.2017.10.002
2. Shop AB, Kolb AD, Mukhopadhyay D, Bussard KM. Cancer Metastases with to Bone: Concepts, Mechanisms and Interactions with Bone Osteoblasts. *Cancers.* 2018;10(6):182. doi: 10.3390/cancers10060182
3. An J, Leeuwenburgh S, Wolke J, Jansen J. Mineralization processes in hard tissue. *Bio mineralization and Biomaterials.* 2016:129–

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

146. doi: 10.1016/b978-1-78242-338-6.00005-3
4. Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2018; 8(12):a031229. doi: 10.1101/cshperspect.a031229.
5. Hasegawa T. Ultrastructure and biological function of matrix vesicles in bone mineralization. *Histochem Cell Biol.* 2018; 149:289–304. doi: 10.1007/s00418-018-1646-0
6. Reznikov N, Hoac B, Buss DJ, Addison WN, Barros NMT, McKee MD. Biological stenciling of mineralization in the skeleton: Local enzymatic removal of inhibitors in the extracellular matrix. *Bone.* 2020; 138:115447. doi: 10.1016/j.bone.2020.115447
7. Upadhyay RK. Role of calcium bio-minerals in regenerative medicine and tissue engineering. *J Stem Cell Res Ther.* 2017; 2(6):166-175. doi: 10.15406/jsrt.2017.02.00081
8. Erben RG. Physiological Actions of Fibroblast Growth Factor-23. *Frontiers in Endocrinology.* 2018; 9. doi: 10.3389/fendo.2018.00267
9. Ciosek Ż, Kot K, Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Rotter I. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride and Le ad on Bone Tissue. *Biomolecules.* 2021; 11(4):506. doi: 10.3390/biom11040506
10. Pylypchuk IS, Pylypchuk II. [Osteoporosis and women's quality of life in the XXI century]. *Publishing House "Baltija Publishing*. 2021:253-275. doi: 10.30525/978-9934-26-024-7-13
11. Stewart S, Bryant SJ, Ahn J, Hankenson KD. Bone Regeneration. *Translational Regenerative Medicine.* 2015:313–333. doi: 10.1016/b978-0-12-410396-2.00024-4
12. Shah FA, Ruscsák K, Palmquist A. 50 years of scanning electron microscopy of bone — a comprehensive overview of the important discoveries made and insights gained into bone material properties in health, disease and taphonomy. *Bone Res.* 2019; 7(1):1-15. doi: 10.1038/s41413-019-0053-z
13. Nisha Y, Dubashi B, Bobby Z, Sahoo JP, Kayal S. Effect of cytotoxic chemotherapy on bone health among breast cancer patients. Does it require intervention? *Support Care Cancer*. 2021:1-16. doi: 10.1007/s00520-021-06231-8
14. Fan J, Su YW, Hassanshahi M, Fan CM, Peymanfar Y, Piergentili A, Xian CJ. β - Catenin signaling is important for osteogenesis and hematopoiesis recovery following methotrexate chemotherapy in rats. *Journal of Cellular Physiology.* 2021;236(5):3740-3751. doi: 10.1002/jcp.30114
15. Georgiou KR, King TJ, Scherer MA, Zhou H, Foster BK, Xian CJ. Attenuated Wnt/β-catenin signaling mediates methotrexate chemotherapy-induced bone loss and marrow adiposity in rats. *Bone.* 2012; 50(6):1223–1233. doi: 10.1016/ j.bone.2012.03.027
16. King TJ, Georgiou KR, Cool JC, Scherer MA, Ang ES, Foster BK, Xian CJ. Methotrexate chemotherapy promotes osteoclast formation in the long bone of rats via increased pro-inflammatory cytokines and enhanced NF-κB activation. *The American journal of pathology.* 2012; 181(1):121-129. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.03.037
17. Fan C, Georgiou KR, Morris HA, McKinnon RA, Keefe DMK, Howe PR, Xian CJ. Combination breast cancer chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide damages bone and bone marrow in a female rat model. *Breast cancer rese arch and treatment.* 2017; 165(1):41–51. doi: 10.1007/s10549-017-4308-3
18. Xian CJ, Cool JC, Pyragius T, Foster BK. Damage and recovery of the bone growth mechanism in young rats following 5-fluorouracil acute chemotherapy. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2006; 99(6):1688–1704. doi: 10.1002/jcb.20889
19. Raghu Nadhanan R, Abimosleh SM, Su Y-W, Scherer MA, Howarth GS, Xian CJ. Dietary emu oil supplementation suppresses 5-fluorouracil chemotherapy-induced inflammation, osteoclast formation, and bone loss. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2012; 302(11):E1440 – E1449. doi: 10.1152/ajpendo.00587.2011
20. Vyas D, Laput G, Vyas A. Chemotherapy-enhanced inflammation may lead to the failure of therapy and Meta stasis. *OncoTargets and Therapy*. 2014; 7:1015. doi: 10.2147/ott.s60114

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

21. Wigner NA, Luderer HF, Cox MK, Sooy K, Gerstenfeld LC, Demay MB. Acute Phosphate Restriction Leads to Impaired Fracture Healing and Resistance to BMP2. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010; 25(4):724-733. doi: 10.1359/jbmr.091021

(received 19.08.2021, published online 29.09.2021)

(одержано 19.08.2021, опубліковано 29.09.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Riabenko Tetiana – Assistant at the Department of Morphology, Sumy State University, 31 Sanatorna str, Sumy, Ukraine, 40000;

e-mail: t.riabenko@med.sumdu.edu.ua

phone: +38066 9362214

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2740-389X

This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Наукове видання
Науковий журнал

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua

http://eumj.med.sumdu.edu.ua

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп’ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 29.09.2021. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 8,95.
Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.
Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.