



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXIII
2(53) | 2025

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

УДК 61

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України
(протокол № 12 від 25.04.2025 р.)

Ідентифікатор медіа
у Реєстрі суб'єктів
у сфері медіа: R30-04449
(Рішення № 1538 від 09.05.2024 р.
Національної ради України
з питань телебачення
і радіомовлення.
Протокол № 15)

Свідectво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
серія ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, 61022, Україна
тел./факс: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com,
journal.medicine@karazin.ua

Науково-практичне видання
ВІСНИК
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна.
Серія МЕДИЦИНА

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Засновник і видавець Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 1992 року
Періодичність виходу – 6 разів на рік



МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ

Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «Б»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886)
за спеціальностями: «222 – Медицина»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

**The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University.
Series MEDICINE**

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Founder and publisher V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 1992
Published 6 times a year



Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category B)
which can publish these results in «22 – Healthcare» field
(Annex 4 to Order No 886
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 02.07.2020)
on the specialties: «222 – Medicine»



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME XXXIII
2(53) | 2025

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

UDC 61

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record № 12 of 25/04/2025)

Media identifier
in the Register of the field
of Media Entities: R30-04449
(Decision № 1538 dated 9/05/2024
of the National Council
of Television and
Radio Broadcasting of Ukraine,
Protocol № 15)

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register of Publishers,
Manufacturers and Distributors
of Printed Products
ΔK № 3367
Issued 13/01/2009

Editorial office address:
4 Svobody Sq.,
Kharkiv, 61022, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com
journal.medicine@karazin.ua,

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

CHIEF EDITOR

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Цівенко Олексій Іванович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

DEPUTY EDITORS

Tsivenko Oleksij Ivanovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Белозьоров Ігор Вікторович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Belozorov Igor Viktorovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

Матвєєнко Марія Сергіївна – доктор філософії за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

EXECUTIVE EDITOR

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Потейко Петро Іванович – кандидат медичних наук, доцент, виконуючий обов'язки завідувача кафедри внутрішніх хвороб і сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

SCIENCE EDITORS

Poteiko Petro Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Educational and Research Medical Institute of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tykhonova Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Авдосьєв Юрій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач рентгенохірургічного відділення Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Альперт Джозеф – доктор медичних наук, професор медицини, професор клінічних трансляційних наук Аризонського університету (м. Темпе, Фенікс, Сполучені Штати Америки)

Вольфганг Арнольд – доктор медичних наук, професор, Університет Віттен Хердеке (м. Віттен, Німеччина)

Горшунська Мар'яна Юрївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Джафферані Мохаммад – доктор медичних наук, професор кафедри психіатрії та соціальних наук, Центральний Мічиганський університет (м. Мічиган, Сполучені Штати Америки)

Зупанець Ігор Альбертович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Кот Юрій Григорович – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри біохімії біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Ксав'єр Пастор Дюран – доктор медичних наук, професор, професор хірургії та медично-хірургічних спеціальностей. Медична інформатика. Клінічна лікарня Університету Барселони (м. Барселона, Іспанія)

Купновицька Ірина Григорівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Івано-Франківськ, Україна)

Лінський Ігор Володимирович – доктор медичних наук, професор, директор Інституту, завідувач відділу ургентної психіатрії та наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Мартиненко Олександр Віталійович – доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Міщенко Тамара Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Avdosyev Yuriy Volodymyrovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Interventional Radiology State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine, (Kharkiv, Ukraine)

Alpert Joseph Stephen – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of Clinical Translational Sciences, University of Arizona College of Medicine (Tempe, Phoenix, United States of America)

Wolfgang Arnold – Doctor of Medicine, Full Professor, Witten/Herdecke University (Witten, Germany)

Gorshunska Maryana Yuryivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Jafferany Mohammad – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences Central Michigan University College of Medicine (Michigan, United States of America)

Zupanets Igor Albertovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Kot Yurii Hrihorovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Biochemistry of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Xavier Pastor Duran – Doctor of Medicine, Full Professor, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas Informática Médica. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain)

Kupnovytska Iryna Hryhorivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Linskyi Igor Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of the Institute, Head of the Department of Urgent Psychiatry and Narcology of State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Martynenko Oleksandr Vitaliiiovych – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Проценко Олена Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Раймонді Джанфранко – доктор медичних наук, професор, Римський університет Ла Сапієнца (м. Рим, Італія)

Ржепішевська Олена – доктор медичних наук, професор, науковий співробітник кафедри хімії, співробітник кафедри клінічної мікробіології Університету Умео, (м. Умео, Швеція)

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (м. Харків, Україна)

Шалімова Анна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини Медичного університету Гданська (м. Гданськ, Польща)

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Protsenko Olena Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Raimondi Gianfranco – Doctor of Medicine, Full Professor, Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Rzhepishevskaya Olena – Doctor of Medicine, Professor, staff scientist at the Department of Chemistry, affiliated research fellow at the Department of Clinical Microbiology, Umeå University, Sweden (Umea, Sweden)

Chyzh Mykola Oleksiiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Experimental Cryomedicine Department of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Shalimova Anna Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Hypertension and Diabetology of Medical University of Gdansk, (Gdansk, Poland)

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Константиновська Ольга Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Целуйко Віра Йосипівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Яблучанський Андрій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, Науковий центр охорони здоров'я Університету Оклахоми (м. Норман, Оклахома, Сполучені Штати Америки)

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Senior Researcher of the Group of Radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Konstantynovska Olha Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Tseluyko Vira Yosypivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Yabluchanskiy Andriy Mykolaiovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor, University of Oklahoma Health Science Center (Norman, Oklahoma, United States of America)

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

- Мирошниченко М.С., Мішин Ю.М., Мішина М.М., Марченко І.А., Буров А.М.**
Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізольатами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*
- Чиж М.О., Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Коморовський Р.Р., Козлова Т.В.**
Оцінка кардіопротекторної активності кріоекстракту серця на моделі адреналінової міокардіодистрофії за показниками вільнорадикального окиснення
- Наконечна О. А., Бачинський Р. О., М'ясоєдов В. В., Векшин В. О., Бондаренко М. А., Вишницька І. А., Клочков В. К.**
Генерація активних форм кисню в лейкоцитах щурів за умов впливу різних концентрацій ортованадату гадоліній-ітрію при пероральному введенні
- Ковальчук Д.О., Савєльєва Н.М., Ніконов А.Ю., Бреславець Н.М.**
Особливості динаміки концентрацій С-реактивного білка та ІЛ-6 у сироватці крові при моделюванні експериментального карагінанового запалення скронево-нижньощелепних суглобів
- Пересипкіна Т.В., Нестеренко В.Г., Помогайбо К.Г., Меркулова Т.В.**
Вплив травматичних подій, пов'язаних з війною, на функціональний психоемоційний стан студентської молоді прифронтового міста: деякі початкові результати вивчення проблеми
- Гогія М.О., Курсов С.В., Марков О.В., Кудревич О.М.**
Зміни показників коагулограми у пацієнтів з політравмою та різним індексом маси тіла в залежності від способу дозування еноксапарину натрію на тлі звичайного та рестриктивного режимів інфузійної терапії

- 168 Myroshnychenko M.S., Mishyn Yu.M., Mishyna M.M., Marchenko I.A., Burov A.M.**
Analysis of the cytokine profile in offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by uroisolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*
- 178 Chyzh M.O., Matvieienko M.S., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Komorovsky R.R., Kozlova T.V.**
Evaluation of the cardioprotective activity of cardiac cryoextract in an adrenaline-induced myocardiodystrophy model based on oxidative stress markers
- 194 Nakonechna O.A., Bachynskiy R.O., Miasoiedov V.V., Vekshyn V.O., Bondarenko M.A., Vyshnytska I.A., Klochkov V.K.**
Reactive oxygen species generation in leucocytes of rats under the influence of different concentrations of yttrium gadolinium orthovanadate during oral administration
- 211 Kovalchuk D.O., Savielieva N.M., Nikonov A.Yu., Breslavets N.M.**
Features of the dynamics of serum C-reactive protein and IL-6 concentrations in case of experimental carrageenan-induced inflammation of temporomandibular joints
- 221 Peresypkina T.V., Nesterenko V.G., Pomohaibo K.G., Merkulova T.V.**
The impact of war-related traumatic events on the functional psycho-emotional state of student youth in a front-line city: preliminary findings of the study
- 235 Gogiya M.O., Kursov S.V., Markov O.V., Kudrevych O.M.**
Changes in coagulation parameters in polytrauma patients with different body mass index according to the enoxaparin-sodium dosing strategy under conventional versus restrictive fluid therapy regimens

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

- Попова А.М., Волобуєва О.В., Белозьоров І.В.**
Стан системного гуморального імунітету у хворих на вірус Епштейна–Барра (ВЕБ) інфекції
- Сміян О.І., Голіук К.О., Васильєва О.Г., Манько Ю.А.**
Зв'язок між дефіцитом вітаміну D та COVID-19

- 246 Popova A.M., Volobuieva O.V., Belozorov I.V.**
Systemic humoral immune status in individuals recovered from Epstein–Barr virus (EBV) infection
- 256 Smiyan O.I., Holiuk K.O., Vasylyeva O.H., Manko Yu.A.**
The relation of vitamin D deficiency and COVID-19

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

A CASE FROM PRACTICE

- Шоп І.В., Тихонова Т.М., Аль-Травнех О. В., Іманова Н.І., Олійник В.С.**
COVID-19 як тригер системних захворювань: у центрі уваги системний червоний вовчак
- Муратов Г.Р., Попов М.М., Волобуєва О.В., Фролова Т.В., Савво О.М., Карпушенко Ю.В., Пашченко К.Ю., Соловійова А.Г.**
Клінічний випадок вродженого імунodefіциту у дитини грудного віку

- 269 Shop I.V., Tykhonova T.M., Al-Trawneh O.V., Imanova N.I., Oliinyk V.S.**
COVID-19 as a trigger for systemic diseases: a focus on systemic lupus erythematosus
- 280 Muratov G.R., Popov M.M., Volobuieva O.V., Frolova T.V., Savvo O.M., Karpushenko Yu.V., Pashchenko K.Yu., Soloviova A.G.**
Clinical case of the infant with primary immunodeficiency

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

CONTINUING MEDICAL EDUCATION AND HEALTH CARE ORGANIZATION

- Чан Ван Хай, Нгуєн Ван Куанг, Чан Фіонг Тхао, Нгуєн Тхуї Лінь, Хоанг Ван Куїн, Нгуєн Тхань Бінь**
Мотивація та задоволеність умовами праці медичних працівників у приватних медичних закладах В'єтнаму

- 291 Tran Van Hai, Nguyen Van Quang, Tran Phuong Thao, Nguyen Thuy Linh, Hoang Van Quynh, Nguyen Thanh Binh**
Motivation and job satisfaction of healthcare workers in private hospitals in Vietnam

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>
УДК: 616.6-053.1-002.2-02-022.7-078-092.9



Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*

Мирошніченко М.С., <https://orcid.org/0000-0002-6920-8374>, e-mail: ms.myroshnychenko@knmu.edu.ua

Мішин Ю.М., <https://orcid.org/0000-0003-2226-2944>, e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

Мішина М.М., <https://orcid.org/0000-0001-6484-4198>, e-mail: mm.mishina@knmu.edu.ua

Марченко І.А., <https://orcid.org/0000-0001-5583-9768>, e-mail: ia.marchenko@knmu.edu.ua

Буров А.М., <https://orcid.org/0000-0002-3236-7259>, e-mail: am.burov@knmu.edu.ua

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Analysis of the cytokine profile in offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by uroisolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*

Myroshnychenko M.S., <https://orcid.org/0000-0002-6920-8374>, e-mail: ms.myroshnychenko@knmu.edu.ua

Mishyn Yu.M., <https://orcid.org/0000-0003-2226-2944>, e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

Mishyna M.M., <https://orcid.org/0000-0001-6484-4198>, e-mail: mm.mishina@knmu.edu.ua

Marchenko I.A., <https://orcid.org/0000-0001-5583-9768>, e-mail: ia.marchenko@knmu.edu.ua

Burov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-3236-7259>, e-mail: am.burov@knmu.edu.ua

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

цитокіновий профіль, потомство, хронічний материнський запальний процес сечостатевої системи.

Для кореспонденції:

Мішин Юрій Михайлович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

© Мирошніченко М.С., Мішин Ю.М., Мішина М.М., Марченко І.А., Буров А.М., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хвороби нирок займають одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності, та є соціально значущою проблемою через збільшення пацієнтів дитячого віку. Важливу роль у гомеостазі та прогресуванні захворювань нирок відіграють цитокіни, які виконують низку біологічних функцій та взаємодіють з іншими клітинами та тканинами організму.

Мета роботи – вивчення впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології на цитокіновий статус потомства.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження була сироватка крові щурят популяції WAG, народжених від матерів з хронічним запальним процесом сечостатевої системи, спричиненим уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Рівень цитокінів визначали за допомогою IXLA, ELISA в лабораторії «МЕД-ЕКО», м. Харків, (ліцензія № 2224 від 01.10.2020р.). Аналіз результатів проводили з використанням програми Statistica 7.

Результати та їх обговорення. Рівні прозапальних інтерлейкінів були високими у всіх дослідних групах та збільшувались з віком. Слід відмітити особливість: більш високі рівні IL-1b відзначаються у групі потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Streptococcus pyogenes*, всіх вікових категорій, а більш високі рівні IL-6 спостерігаються у 7-добових та одномісячних щурів-потомства, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Proteus mirabilis*. При визначенні вмісту прозапальних IL-2 та IL-17 було виявлено дисбаланс: за вмістом IL-2 порушення балансу спостерігалось у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Streptococcus pyogenes*, а за рівнем IL-17 – у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Proteus mirabilis*.

Висновки. Встановлено, що дисбаланс цитокінів сприяє розвитку нефропатології у потомства, яке піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

Для цитування:

Мирошніченко М.С., Мішин Ю.М., Мішина М.М., Марченко І.А., Буров А.М. Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізольтатами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 2(53). С. 168–177. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>

Keywords:

cytokine profile, offspring, chronic maternal inflammatory process of the genitourinary system.

For correspondence:

Mishyn Yuriy Mykhailovych
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of General and Clinical Pathological
Physiology named after D.O. Alperin;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

© Myroshnychenko M.S., Mishyn Yu.M.,
Mishyna M.M., Marchenko I.A.,
Burov A.M., 2025

ABSTRACT

Background. Kidney diseases occupy one of the leading places in the overall structure of morbidity and are a socially significant problem due to the increase in pediatric patients. An important role in homeostasis and progression of kidney diseases is played by cytokines, which perform a number of biological functions and interact with other cells and tissues of the body.

Purpose – study of the impact of experimental maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system of bacterial etiology on the cytokine status of the offspring.

Materials and Methods. The study material was blood serum from WAG rat born to mothers with chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by uroisolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. The level of cytokines was determined using IXLA, ELISA in the laboratory «MED-EKO» in Kharkiv (license No. 2224 dated 01.10.2020). The results were analyzed using the Software Statistica 7.

Results. The levels of proinflammatory interleukins were high in all experimental groups and increased with age. It should be noted a feature: higher levels of IL-1b are observed in the group of offspring that were prenatally exposed to the maternal chronic inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes*, of all age categories, and higher levels of IL-6 are observed in 7-day-old and 1-month-old rat offspring that were prenatally exposed to the maternal chronic inflammatory process caused by *Proteus mirabilis*. When determining the content of proinflammatory IL-2 and IL-17, an imbalance was found: in terms of IL-2 content, an imbalance was observed in the offspring that were prenatally exposed to the maternal chronic inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes*, and in terms of IL-17 levels, in the offspring that were prenatally exposed to the maternal chronic inflammatory process caused by *Proteus mirabilis*.

Conclusions. It has been established that cytokine imbalance contributes to the development of nephropathology in offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory processes caused by *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis*.

For citation:

Myroshnychenko MS, Mishyn YuM, Mishyna MM, Marchenko IA, Burov AM. Analysis of the cytokine profile in offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by uroisolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2(53)):168–177. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>

ВСТУП

Патологія нирок займає одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності, та є соціально значущою проблемою через збільшення пацієнтів дитячого віку. Важливу роль у гомеостазі та прогресуванні захворювань нирок відіграють цитокіни, які виконують низку біологічних функцій та взаємодіють з іншими клітинами та тканинами організму [1]. Кількісний вміст цитокінів та їх співвідношення відображають динаміку патологічного процесу, що дозволяє прогнозувати результат хвороби. Так, регулятори природного імунітету – прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6, IL-17) беруть участь у неспецифічному захисті організму від бактеріальних інфекцій: основними мішенями служать клітини-фагоцити [2]. Є повідомлення, що IL-6 індукуює диференціювання В-лімфоцитів у клітини, які продукують антитіла та відіграє ключову роль у прогресуванні гломерулопатії [3]. Протизапальні інтерлейкіни (IL-4, IL-10) регулюють специфічні імунні реакції, беруть участь в активації, зростанні та диференціюванні зрілих лімфоцитів, та відіграють роль в адаптивному та вродженому імунітеті, їх основна

INTRODUCTION

Kidney pathology occupies one of the leading places in the overall structure of morbidity and is a socially significant problem due to the increase in pediatric patients. An important role in homeostasis and progression of kidney diseases is played by cytokines, which perform a number of biological functions and interact with other cells and tissues of the body [1]. The quantitative content of cytokines and their ratio reflect the dynamics of the pathological process, which allows predicting the outcome of the disease. Thus, regulators of innate immunity, pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-17) are involved in nonspecific protection of the body against bacterial infections: the main targets are phagocyte cells [2]. There are reports that IL-6 induces the differentiation of B-lymphocytes into cells that produce antibodies and plays a key role in the progression of glomerulopathy [3]. Anti-inflammatory interleukins (IL-4, IL-10) regulate specific immune responses, participate in the activation, growth and differentiation of mature lymphocytes, and play a role in adaptive and innate immunity: their main function is to activate effector cells, such as cytotoxic

функція – активація ефektorних клітин, таких як цитотоксичні макрофаги й природні кілери, вони також зменшують секрецію прозапальних цитокінів [4]. Відомо, що IL-10 бере участь у регуляції та підтримці нормальної функції нирок у нормі та при патології. Важливо враховувати, що захисна роль цитокінів проявляється у тому разі, коли вони працюють локально, проте надмірна та генералізована продукція прозапальних цитокінів призводить до органних дисфункцій. Цитокіни діють як багатофакторний та поліфункціональний механізм, який забезпечує міжклітинні комунікації, необхідні для індукції та реалізації імунної відповіді і регуляції гомеостазу [5].

Збалансована продукція цитокінів має велике фізіологічне значення, а дисбаланс у цитокіновому профілі призводить до розвитку патології. Каскад реакцій, спричинених змінами цитокінового профілю, є різноманітним при кожній патології. Для відновлення структури та функціонування тканини та органа в цілому необхідна рівновага про- та протизапальних цитокінів. Особливості зміни вмісту цитокінів дозволяють оцінити розвиток системної запальної реакції та функціонування імунної системи в цілому з подальшим виявленням порушення ключових патологічних процесів. Оцінка рівня інтерлейкінів в організмі може бути використана як діагностичний маркер розвитку або прогресування нефропатології [6]. Саме тому вкрай важливо проводити дослідження для встановлення особливостей цитокінового профілю у розвитку ниркових дисфункцій у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу хронічного материнського запального процесу бактеріальної етіології.

Мета роботи – вивчення впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології на цитокіновий статус потомства.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження було проведено на базі експериментальної біологічної клініки Харківського національного медичного університету на щурах-самках репродуктивного віку популяції WAG (Wistar Albino Glaxo) віком 8 місяців масою 200 грамів. Проведено моделювання хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* (експериментально розроблена методика за протоколом [16, 17]), із подальшим одержанням від таких самок 7-добових, одномісячних та двомісячних нащадків. В експерименті було сформовано дві групи: I група – дослідна, яка включала дві підгрупи – до Ia було віднесено щурів-нащадків від матерів, вагітність яких мала перебіг на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Streptococcus pyogenes* (320 – 7-добових, 128 – одномісячних, 64 – двомісячних) та Ib – увійшли щури-нащадки від матерів, вагітність яких мала перебіг на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Proteus mirabilis* (320 – 7-добових, 128 – одномісячних, 64 – двомісячних) та II група – контрольна, до якої віднесли щурів-нащадків (320 – 7-добових, 128 – одномісячних, 64 – двомісячних) від матерів з фізіологічним

macrophages and natural killer cells, and reduce the secretion of pro-inflammatory cytokines [4]. It is known that IL-10 is involved in the regulation and maintenance of normal renal function in normal and pathological conditions. It is important to consider that the protective role of cytokines is manifested if they work locally, but excessive and generalized production of pro-inflammatory cytokines leads to organ dysfunctions. Cytokines act as a multifactorial and multifunctional mechanism that provides intercellular communications necessary for the induction and implementation of the immune response and the regulation of homeostasis [5].

Balanced cytokine production is of great physiological importance, and an imbalance in the cytokine profile leads to the development of pathology. The cascade of reactions caused by changes in the cytokine profile is diverse in each pathology. To restore the structure and functioning of the tissue and organ as a whole, a balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is necessary. The features of changes in the content of cytokines allow us to assess the development of the systemic inflammatory response and the functioning of the immune system as a whole, with the subsequent detection of violations of key pathological processes. Assessment of the level of interleukins in the body can be used as a diagnostic marker for the development or progression of nephropathy [6]. That is why it is extremely important to conduct research to establish the features of the cytokine profile in the development of renal dysfunctions in offspring, which in the prenatal period was exposed to chronic maternal inflammatory process of bacterial etiology.

Objective – is to study the impact of experimental maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system of bacterial etiology on the cytokine status of the offspring.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The experimental study was conducted on the basis of the Experimental Biological Clinic of the Kharkiv National Medical University on female rats of reproductive age of the WAG (Wistar Albino Glaxo) population at the age of 8 months and weighing 200 grams. A chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* (An experimentally developed method according to the protocol [16, 17]), was simulated (using own experimental model), with subsequent production of 7-day-old, 1-month-old and 2-month-old offspring from such females. Two groups were formed in the experiment: Group I – experimental, which included two subgroups – Ia included rats – offspring from mothers whose pregnancy occurred against the background of a chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by *Streptococcus pyogenes* (320 – 7-day-old, 128 – 1-month-old, 64 – 2-month-old) and Ib – included rats – offspring from mothers whose pregnancy occurred against the background of a chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by *Proteus mirabilis* (320 – 7-day-old, 128 – 1-month-old, 64 – 2-month-old) and Group II – control, which included rats – offspring (320 – 7-day-old, 128 – 1-month-old, 64 – 2-month-old) from mothers with a physiological

перебігом вагітності (інтактні тварини). Експерименти проведено відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені III Національним конгресом (Київ, 2007) і відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986). Дослідження було ухвалено на комісії з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 3 від 05 березня 2025 року).

Матеріалом дослідження була сироватка крові щурят популяції WAG, народжених від матерів із хронічним запальним процесом сечостатевої системи, спричиненим уроізольатами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Цитокиновий профіль оцінювали за вмістом про- та протизапальних цитокинів: IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17. Рівень цитокинів визначали за допомогою IELA, ELISA в лабонаторії «МЕД-ЕКО» м. Харків (ліцензія № 2224 від 01.10.2020 р.). Аналіз результатів проводили з використанням програми Statistica 7: числові дані наведені у вигляді « $M \pm m$ », де M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього арифметичного значення. Для виявлення вірогідних відмінностей було використано t -критерій Стюдента. Відмінності вважалися вірогідними при рівні значень $p < 0,05$ [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що в дослідних групах щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу хронічного материнського запального процесу бактеріальної етіології, спостерігались зміни в цитокиновому профілі за визначенням вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів. Рівні прозапальних інтерлейкінів IL-1b та IL-6 були високими у всіх дослідних групах та збільшувались з віком: IL-1b у 7-добових щурів підвищувався у 1,9 разу у щурів Іа групи, та у 1,5 разу у щурів Іб групи, у одномісячних щурів відповідно – у 2,6 разу та у 2,2 разу, у двомісячних щурів – у 3,4 разу та 2,7 разу відповідно; IL-6 – у 7-добових щурів підвищувався у 1,4 разу у щурів Іа групи, та у 3,3 разу у щурів Іб групи, у одномісячних щурів відповідно – у 1,7 разу та у 2,1 разу, у двомісячних щурів – у 2,1 разу та 2 рази відповідно порівняно з групою контролю (ІІ групою). Хоча IL-1b та IL-6 були підвищені у щурів в обох групах, спостерігається певна особливість: більш високі рівні IL-1b відзначаються в групі Іа, а більш високі рівні IL-6 спостерігаються у щурів Іб групи 7-добових та одномісячних.

При визначенні вмісту прозапальних IL-2 та IL-17 було виявлено дисбаланс: у 7-добових щурів Іа групи концентрація IL-2 мала тенденцію до зниження, а у щурів Іб групи відповідала контрольним значенням, у одномісячних щурів Іа групи вміст IL-2 збільшувався у 1,9 разу, а у щурів Іб групи – у 1,4 разу, у двомісячних щурів Іа та Іб груп знову знижувався у 1,2 та у 1,1 разу відповідно, порівняно з групою контролю. Аналогічна ситуація щодо коливання вмісту IL-17 у щурів дослідних груп залежно від віку: у 7-добових щурів Іа групи концентрація IL-17 була зниженою у 1,7 разу, а у щурів Іб групи – у 2 рази, у одномісячних щурів Іа групи вміст IL-17 збільшувався у 2 рази, а у

course of pregnancy (intact animals). The experimental study was conducted in accordance with the «General Ethical Principles of Animal Experiments», approved by the III National Congress (Kyiv, 2007) and in accordance with the provisions of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, 1986). The study was approved by the Ethics and Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University (Protocol No. 3 of March 5, 2025).

The study material was blood serum of WAG rat pups born from mothers with chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by uroisolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. The cytokine profile was assessed by the content of pro- and anti-inflammatory cytokines: IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17. The level of cytokines was determined using IELA, ELISA in the laboratory «MED-EKO» in Kharkiv (license No. 2224 dated 01.10.2020). The results were analyzed using the Software Statistica 7: numerical data are given in the form « $M \pm m$ », where M is the arithmetic mean, m is the standard error of the arithmetic mean. To identify significant differences, the Student's t -test was used. Differences were considered significant at a level of $p < 0.05$ [7].

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the study, it was found that in the experimental groups of rats that were exposed to chronic maternal inflammatory process of bacterial etiology in the prenatal period, changes in the cytokine profile were observed as determined by the content of pro- and anti-inflammatory interleukins. The levels of pro-inflammatory interleukins IL-1b and IL-6 were high in all experimental groups and increased with age: IL-1b in 7-day-old rats increased by 1.9 times in rats of group Ia and by 1.5 times in rats of group Ib, in 1-month-old rats, respectively – by 2.6 times and 2.2 times, in 2-month-old rats – by 3.4 times and 2.7 times, respectively; IL-6 – in 7-day-old rats increased by 1.4 times in rats of group Ia and by 3.3 times in rats of group Ib, in 1-month-old rats – by 1.7 times and 2.1 times, respectively, in 2-month-old rats – by 2.1 times and 2 times, respectively, compared with the control group (group II). Although IL-1b and IL-6 were increased in rats in both groups, a certain peculiarity is observed: higher levels of IL-1b are noted in group Ia, and higher levels of IL-6 are observed in rats of group Ib of 7-day-old and 1-month-old.

When determining the content of pro-inflammatory IL-2 and IL-17, an imbalance was detected: in 7-day-old rats of group Ia, the concentration of IL-2 tended to decrease, and in rats of group Ib, it corresponded to control values; in 1-month-old rats of group Ia, the content of IL-2 increased by 1.9 times, and in rats of group Ib – by 1.4 times; in 2-month-old rats of groups Ia and Ib, it again decreased by 1.2 and 1.1 times, respectively, compared to the control group. A similar situation was observed in the fluctuations of IL-17 content in rats of the experimental groups depending on age: in 7-day-old rats of group Ia, the concentration of IL-17 was reduced by 1.7 times, and in rats of group Ib – by 2 times, in 1-month-old rats of

щурів Іб групи – у 2,1 разу, у двомісячних щурів Іа та Іб груп знову знижувався у 1,6 та у 2,1 разу відповідно, порівняно з групою контролю. Таким чином, найбільший дисбаланс за вмістом ІЛ-2 спостерігався у всіх вікових категоріях потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Streptococcus pyogenes*, а ІЛ-17 спостерігався у всіх вікових категоріях потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Proteus mirabilis* (табл.1).

group Іа, the content of ІЛ-17 increased by 2 times, and in rats of group Іб – by 2.1 times, in 2-month-old rats of groups Іа and Іб it again decreased by 1.6 and 2.1 times, respectively, compared to the control group. Thus, the greatest imbalance in the content of ІЛ-2 was observed in all age categories of offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes*, and ІЛ-17 was observed in all age categories of offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process caused by *Proteus mirabilis* (Table 1).

Таблиця 1. Рівні прозапальних цитокінів у сироватці крові потомства дослідної та контрольної груп (М±m)
Table 1. Levels of proinflammatory cytokines in blood serum in offspring of experimental and control groups (M±m)

Група Group		Показник Indicator			
		ІЛ-1β (пг/мл) (pg/ml)	ІЛ-2 (пг/мл) (pg/ml)	ІЛ-6 (пг/мл) (pg/ml)	ІЛ-17 (пг/мл) (pg/ml)
Дослідна група Іа (<i>Streptococcus pyogenes</i>) Experimental group Іа (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	7-добові 7-day-old	36,34±0,23	9,74±0,25	5,38±0,21	1,08±0,15*
	одномісячні 1-month-old	74,98±0,25*	26,36±0,33*	8,1±0,26*	4,89±0,22*
	двомісячні 2-month-old	124,33±0,43*	14,08±0,19	15,4±0,33*	2,16±0,29*
Дослідна група Іб (<i>Proteus mirabilis</i>) Experimental group Іб (<i>Proteus mirabilis</i>)	7-добові 7-day-old	29,59±0,16*	10,15±0,14	12,19±0,16*	0,9±0,07*
	одномісячні 1-month-old	61,78±0,25*	18,86±0,24	9,91±0,2*	5,15±0,24*
	двомісячні 2-month-old	98,15±0,3*	15,33±0,33	14,38±0,36*	1,65±0,21*
Контрольна група (ІІ група) Control group (Group ІІ)	7-добові 7-day-old	19,31±0,15	10,45±0,24	3,73±0,28	1,81±0,14
	одномісячні 1-month-old	28,59±0,16	13,69±0,18	4,78±0,19	2,41±0,21
	двомісячні 2-month-old	36,65±0,29	16,89±0,2	7,29±0,2	3,5±0,32

Примітка: *p < 0,05 – порівняно з контрольною групою.

Notes: *p < 0.05 – compared to the control group.

При аналізі цитокінового профілю за вмістом проти-запальних інтерлейкінів ІЛ-4 та ІЛ-10 було встановлено дисбаланс за коливанням ІЛ-4 у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Proteus mirabilis*: у 7-добових щурів даний показник мав тенденцію до підвищення, а у одно- та двомісячних щурів – знижувався у 1,3 та 1,1 разу відповідно. Дисбаланс за коливанням ІЛ-10 виявлено у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Streptococcus pyogenes*: у 7-добових та двомісячних щурів спостерігалось збільшення вмісту ІЛ-10 у 1,3 та 2,1 разу відповідно, а в одномісячних щурів відмічено тенденцію до зниження у 1,1 разу порівняно з групою контролю (табл.2).

Таким чином, цитокіновий баланс має велике значення при розвитку патологічних процесів, зокрема, нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології, оскільки цитокіни регулюють розвиток захисних процесів та беруть участь у формуванні запальної реакції. Баланс та співвідношення про- та протизапальних цитокінів можуть

When analyzing the cytokine profile by the content of anti-inflammatory interleukins ІЛ-4 and ІЛ-10, an imbalance was found in the fluctuation of ІЛ-4 in the offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process caused by *Proteus mirabilis*: in 7-day-old rats, this indicator tended to increase, and in 1- and 2-month-old rats, it decreased by 1.3 and 1.1 times, respectively. An imbalance in the fluctuation of ІЛ-10 was found in the offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes*: in 7-day-old and 2-month-old rats, an increase in ІЛ-10 content was observed by 1.3 and 2.1 times, respectively, and in 1-month-old rats, a tendency to decrease by 1.1 times was noted compared to the control group (Table 2).

Thus, cytokine balance is of great importance in the development of pathological processes, in particular, nephropathology in offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology, since cytokines regulate the development of protective processes and participate in the formation of an inflammatory reaction. The balance and ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines can be considered the most

Таблиця 2. Рівні протизапальних цитокінів у сироватці крові потомства дослідної та контрольної груп (M±m)
Table 2. Serum levels of anti-inflammatory cytokines in offspring of the experimental and control groups (M±m)

Група Group		Показники Indicator	
		IL-4 (пг/мл) (pg/ml)	IL-10 (пг/мл) (pg/ml)
Дослідна група Ia (<i>Streptococcus pyogenes</i>) Experimental group Ia (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	7-добові 7-day-old	4,06±0,17*	10,48±0,24*
	одномісячні 1-month-old	5,41±0,32*	9,34±0,25
	двомісячні 2-month-old	6,24±0,29*	26,45±0,34*
Дослідна група Ib (<i>Proteus mirabilis</i>) Experimental group Ib (<i>Proteus mirabilis</i>)	7-добові 7-day-old	5,79±0,11	6,08±0,13*
	одномісячні 1-month-old	6,11±0,2*	7,61±0,26*
	двомісячні 2-month-old	8,34±0,3	8,26±0,19*
Контрольна група (II група) Control group (Group II)	7-добові 7-day-old	5,13±0,26	8,35±0,25
	одномісячні 1-month-old	7,78±0,15	10,2±0,13
	двомісячні 2-month-old	9,29±0,2	12,83±0,25

Примітка: *p < 0,05 – порівняно з контрольною групою.

Notes: *p < 0.05 – compared to the control group.

вважатися найбільш об'єктивними показниками розвитку запального процесу нирок. Дисбаланс у системі цитокінів також може використовуватися як прогностичний біомаркер розвитку нефропатології з визначенням результату подальшого перебігу. Аналіз даних літератури вказує на наукову та практичну значущість досліджень цитокінового статусу при розвитку патології нирок у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології. Існують фахові публікації досліджень, в яких показано порушення рівнів цитокінів при захворюваннях нирок, і ці повідомлення безперечно підтверджують роль запалення в патогенезі захворювань нирок [8, 9]. Однак, вони не враховують аналіз комплексної взаємодії між цитокінами при розвитку нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології. Крім того, вони не надають жодних доказів для визначення ролі цитокінів у патогенезі та прогресуванні захворювання у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології. Так, Sivick з колегами досліджували вплив інтерлейкінів, зокрема IL-17, на вроджений і адаптивний імунітет на експериментальній моделі трансуретральної *E. coli* інфекції, і було встановлено, що IL-17 не відіграє ролі в адаптивній імунній відповіді в сечовому міхурі, а навпаки, IL-17 сприяє елімінації бактерій в інфікованому сечовому міхурі на ранніх термінах: експресія IL-17 збільшується в нирках після інфікування протягом двох діб [10]. Фахівці запланували поглиблені експерименти, які мають бути зосереджені на дослідженні активності IL-17 у нирках після інфікування сечовивідних шляхів [11]. Ще в одному дослідженні фахівці [12] спостерігали коливання цитокінів при експериментальній обструкції сечоводу, і дійшли висновку, що дефіцит

objective indicators of the development of the inflammatory process of the kidneys. Imbalance in the cytokine system can also be used as a prognostic biomarker of the development of nephropathology with the determination of the outcome of the further course. Analysis of literature data indicates the scientific and practical significance of studies of cytokine status in the development of kidney pathology in offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology. There are professional publications of studies that show impaired cytokine levels in kidney diseases and these reports undoubtedly confirm the role of inflammation in the pathogenesis of kidney diseases [8, 9]. However, they do not take into account the analysis of the complex interaction between cytokines in the development of nephropathology in offspring exposed to prenatal maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology. In addition, they do not provide any evidence to determine the role of cytokines in the pathogenesis and progression of the disease in offspring exposed to prenatal maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology. Thus, Sivick and colleagues studied the effect of interleukins, in particular IL-17, on innate and adaptive immunity in an experimental model of transurethral *E. coli* infection and found that IL-17 does not play a role in the adaptive immune response in the urinary bladder, but on the contrary, IL-17 contributes to the elimination of bacteria in the infected urinary bladder in the early stages: IL-17 expression increases in the kidneys after infection for two days [10]. The researchers planned to conduct further experiments, which should focus on the study of IL-17 activity in the kidneys after urinary tract infection [11]. In another study, [12] observed cytokine fluctuations during experimental ureteral obstruction and concluded that IL-10 deficiency exacerbated renal fibrosis and severe renal inflammation in laboratory animals of the

IL-10 посилював нирковий фіброз та тяжке запалення нирок у лабораторних тварин експериментальної групи, що проявилось у тяжкому пошкодженні канальців, відкладенні колагену та фібронектину. Було виявлено, що прозапальні цитокіни (IL-6 та IL-8) були високо експресовані. Дослідники припустили той факт, що IL-10 відіграє важливу роль у різних захворюваннях нирок, активуючи протизапальну відповідь, імунну регуляцію та полегшуючи фіброз ниркової тканини [13]. Проведений спрямований двовибірковий менделівський рандомізований аналіз виявив докази причинно-наслідкових зв'язків між системними запальними модуляторами та підвищеним ризиком порушення функцій нирок [14, 15].

Результати даного дослідження доповнюють та уточнюють наукові дані щодо порушення цитокінового балансу у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології залежно від збудника та вікової категорії: прозапальні біомаркери IL-1 та IL-6 були значно підвищені в дослідній групі порівняно з контрольною групою, а IL-2 – у одномісячних щурят-нащадків, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Streptococcus pyogenes* та у двомісячних щурят-нащадків, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Proteus mirabilis*; IL-17 – у одномісячних щурят-нащадків, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, як *Proteus mirabilis*, так і *Streptococcus pyogenes*. Протизапальні біомаркери сироватки крові були підвищені: IL-10 – у 7-добових та двомісячних щурят-нащадків, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Streptococcus pyogenes*, а IL-4 – у 7-добових щурят-нащадків, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу, зумовленого *Proteus mirabilis*.

Таким чином, облік динаміки показників про- та протизапальних профілів цитокінів у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології дає можливість характеризувати реакцію імунної системи при нефропатології та прогнозувати перебіг захворювання.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що дисбаланс цитокінів сприяє розвитку нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології, особливо зумовленим *Streptococcus pyogenes*, що може призвести до розвитку тяжких ускладнень.

У потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології реєструється підвищення рівня IL-6 у всіх вікових групах, що може бути зумовлено тим, що вміст IL-6 у сироватці крові тісно пов'язаний з швидкістю клубочкової фільтрації.

Переважаання прозапальних цитокінів над протизапальними при розвитку нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології,

experimental group, which was manifested by severe tubular damage, collagen and fibronectin deposition. It was found that pro-inflammatory cytokines (IL-6 and IL-8) were highly expressed. The researchers suggested that IL-10 plays an important role in various kidney diseases by activating anti-inflammatory responses, immune regulation, and alleviating renal tissue fibrosis [13]. A directed two-sample Mendelian randomized analysis revealed evidence of causal relationships between systemic inflammatory modulators and an increased risk of renal dysfunction [14, 15].

The results of this study complement and clarify scientific data on cytokine imbalance in offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology depending on the pathogen and age category: pro-inflammatory biomarkers IL-1 and IL-6 were significantly increased in the experimental group compared to the control group, and IL-2 was significantly increased in 1-month-old rat offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes* and in 2-month-old rat offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process caused by *Proteus mirabilis*; IL-17 in 1-month-old rat offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process, both *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. Anti-inflammatory serum biomarkers were increased: IL-10 in 7-day-old and 2-month-old rat offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes*, and IL-4 in 7-day-old rat offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process caused by *Proteus mirabilis*.

Thus, taking into account the dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokine profiles in offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology makes it possible to characterize the immune system response in nephropathology and predict the course of the disease.

CONCLUSIONS

It has been established that cytokine imbalance contributes to the development of nephropathology in offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology, especially caused by *Streptococcus pyogenes*, which can lead to the development of severe complications.

In offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology, an increase in IL-6 levels is recorded in all age groups, which may be due to the fact that the content of IL-6 in the blood serum is closely related to the glomerular filtration rate.

The predominance of pro-inflammatory cytokines over anti-inflammatory cytokines in the development of nephropathology in offspring exposed to prenatal exposure to maternal chronic inflammatory process of bacterial etiology allows us to confirm the important role of cytokine

дозволяє підтвердити важливу роль цитокинових взаємодій у патогенезі запалення при хворобах нирок з віком.

Відмінності в профілях цитокинів пов'язані з впливом факторів патогенності етіологічного чинника хронічного захворювання сечостатевої системи матері в період вагітності.

interactions in the pathogenesis of inflammation in kidney diseases with age.

Differences in cytokine profiles are associated with the influence of pathogenicity factors of the etiological factor of chronic disease of the mother's genitourinary system during pregnancy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Mertowska P., Mertowski S., Koper-Lenkiewicz O.M., Torzewska A., Pepinski W., Rutkowski R. Biological role, mechanism of action and the importance of interleukins in kidney diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 2. 647 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020647>
- Cortvriendt C., Speeckaert M.M., Delanghe J.R. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology*. 2017. Vol. 49, № 3. P. 247–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.01.003>
- Su H., Lei C.-T., Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00405>
- Han H.I., Lee H.H., Oh Y.T., Ann J.Y., Park C.H., Park H.C. The role of macrophages during acute kidney injury: destruction and repair. *Pediatric Nephrology*. 2018. Vol. 34, № 4. P. 561–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3883-1>
- Alwahaibi N., Al-Riyami M., Al-Busaidi M., Al-Hinai M.A., Al-Lawati J., Al-Khabori M., Al-Zakwani I. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016. Vol. 27, № 6. 1123 p. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.194594>
- Cantero-Navarro E., Hernández del Cerro M., Victoria Gómez I., López-Sánchez E., Martínez-Arias L., Pérez-Villares J.M. Role of macrophages and related cytokines in kidney disease. *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.688060>
- Guo X., Xue F. *Textbook of Medical Statistics*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-99-7390-3>
- Ahmadian E., Eftekhari A., Dizaj S.M., Samadi A., Vazin A., Kouhsoltani M., Maleki Dizaj S. The role of cytokines in nephrotic syndrome. *Mediators of Inflammation*. 2022. Vol. 2022. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/6499668>
- Matkivska R., Shchypanskyi S., Raksha N., Vovk T., Halenova T., Maievskiy O., Savchuk O., Ostapchenko L. Cytokine disbalance in the rats' kidneys following *Leiurus macroctenus* envenomation. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*. 2024. Vol. 12, № 3. P. 110–115. DOI: <https://doi.org/10.7324/JABB.2024.163558>
- Sivick K.E., Schaller M.A., Smith S.N., Mobley H.L.T. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *The Journal of Immunology*. 2010. Vol. 184, № 4. P. 2065–2075. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902386>
- Biswas P.S. IL-17 in renal immunity and autoimmunity. *The Journal of Immunology*. 2018. Vol. 201, № 11. P. 3153–3159. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801042>
- Jin Y., Ratnam K., Chuang P.Y., Fan Y., Zhong Y., Dai Y. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Laboratory Investigation*. 2013. Vol. 93, № 7. P. 801–811. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.64>
- Kim D.H., Lee H.J., Kim J.H., Kim S.H., Park S.J., Lee S.H. IL-10 deficiency aggravates renal inflammation, fibrosis and functional failure in high-fat dieted obese mice. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2021. Vol. 18, № 3. P. 399–410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00328-7>
- Das A., Barman B., Bhattacharya P., Lynrah K.G., Tiewsoh I., Phukan P. Inflammation and its determinants in patients with chronic kidney disease: a study from North Eastern region of India. *Cureus*. 2022. Vol. 14, № 1. e20917 p. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.20917>
- Li H., Zhang X., Wang H., Zhang Y., Wang J. Causal effects of systemic inflammatory regulators on chronic kidney diseases and renal function: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. 1229636 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1229636>
- Zychlinsky Scharff A., Albert M.L., Ingersoll M.A. Urinary tract infection in a small animal model: transurethral catheterization of male and female mice. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. 2017. № 130. 54432 p. DOI: <https://doi.org/10.3791/54432>
- Федорук О.С., Степанченко М.С. Спосіб моделювання гострого обструктивного пієлонефриту: пат. на корисну модель № 95224/У Україна, МПК G09B 23/28. Буковинський державний медичний університет МОЗ України. № u201411214; заявл. 28.10.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23.

REFERENCES

- Mertowska P., Mertowski S., Koper-Lenkiewicz OM, Torzewska A, Pepinski W, Rutkowski R. Biological role, mechanism of action and the importance of interleukins in kidney diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):647. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020647>
- Cortvriendt C, Speeckaert MM, Delanghe JR. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology*. 2017;49(3):247–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.01.003>
- Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:405. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00405>
- Han HI, Lee HH, Oh YT, Ann JY, Park CH, Park HC. The role of macrophages during acute kidney injury: destruction and repair. *Pediatric Nephrology*. 2018;34(4):561–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3883-1>
- Alwahaibi N, Al-Riyami M, Al-Busaidi M, Al-Hinai MA, Al-Lawati J, Al-Khabori M, Al-Zakwani I. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(6):1123. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.194594>
- Cantero-Navarro E, Hernández del Cerro M, Victoria Gómez I, López-Sánchez E, Martínez-Arias L, Pérez-Villares JM. Role of macrophages and related cytokines in kidney disease. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:688060. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.688060>
- Guo X, Xue F. *Textbook of Medical Statistics*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-99-7390-3>
- Ahmadian E, Eftekhari A, Dizaj SM, Samadi A, Vazin A, Kouhsoltani M, Maleki Dizaj S. The role of cytokines in nephrotic syndrome. *Mediators of Inflammation*. 2022;2022:1–9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/6499668>
- Matkivska R, Shchypanskyi S, Raksha N, Vovk T, Halenova T, Maievskiy O, et al. Cytokine disbalance in the rats' kidneys following *Leiurus macroctenus* envenomation. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*. 2024;12(3):110–5. DOI: <https://doi.org/10.7324/JABB.2024.163558>
- Sivick KE, Schaller MA, Smith SN, Mobley HLT. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *The Journal of Immunology*. 2010;184(4):2065–75. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902386>
- Biswas PS. IL-17 in renal immunity and autoimmunity. *The Journal of Immunology*. 2018;201(11):3153–9. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801042>
- Jin Y, Ratnam K, Chuang PY, Fan Y, Zhong Y, Dai Y. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Laboratory Investigation*. 2013;93(7):801–11. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.64>
- Kim DH, Lee HJ, Kim JH, Kim SH, Park SJ, Lee SH. IL-10 deficiency aggravates renal inflammation, fibrosis and functional failure in high-fat dieted obese mice. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2021;18(3):399–410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00328-7>
- Das A, Barman B, Bhattacharya P, Lynrah KG, Tiewsoh I, Phukan P. Inflammation and its determinants in patients with chronic kidney disease: a study from North Eastern region of India. *Cureus*. 2022;14(1):e20917. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.20917>
- Li H, Zhang X, Wang H, Zhang Y, Wang J. Causal effects of systemic inflammatory regulators on chronic kidney diseases and renal function: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1229636. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1229636>
- Zychlinsky Scharff A, Albert ML, Ingersoll MA. Urinary tract infection in a small animal model: transurethral catheterization of male and female mice. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. 2017;(130):54432. DOI: <https://doi.org/10.3791/54432>
- Fedoruk OS, Stepanchenko MS. Method for modeling acute obstructive pyelonephritis: utility model patent No. 95224/U Ukraine, IPC G09B 23/28. Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine; No. u201411214; filed 28 Oct 2014; published 10 Dec 2014. Bulletin. № 23. (In Ukrainian).

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати потребують подальших досліджень для виявлення провідних патогенетичних критеріїв визначення ризику розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Патогенетичні механізми негативного впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів у період вагітності на морфофункціональний стан органів потомства», номер державної реєстрації 0123U100198, термін виконання 2022–2027 рр., керівник – завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор М.С. Мирошниченко.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Мирошниченко Михайло Сергійович – доктор медичних наук, професор, виконуючий обов'язки проректора з наукової роботи, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: ms.myroshnychenko@knmu.edu.ua; моб.: +38 (050) 169-97-63

Внесок автора: формулювання мети роботи, концепція дослідження, розробка моделі хронічного материнського запального процесу сечостатевої системи, остаточне затвердження статті.

Мішин Юрій Михайлович – здобувач наукового ступеня доктора філософії, аспірант кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua; моб.: +38 (099) 155-82-66

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація отриманих даних, написання тексту статті, формулювання висновків.

Мішина Марина Митрофанівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: mm.mishina@knmu.edu.ua; моб.: +38 (050) 608-21-17

Внесок автора: відтворення моделі хронічного материнського запального процесу сечостатевої системи, редагування статті.

Prospects for further research

The obtained results require further research to identify the leading pathogenetic criteria for determining the risk of developing nephropathology in offspring that were exposed to maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system of bacterial etiology in the prenatal period.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

Funding information

Funding from the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work of the Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Pathogenetic mechanisms of the negative impact of chronic inflammatory process of the genitourinary system of maternal rats during pregnancy on the morphofunctional state of the organs of the offspring», state registration number 0123U100198, deadline: 2022–2027, supervisor – head of the department, Doctor of Medical Sciences, Professor M.S. Myroshnychenko.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Myroshnychenko Mykhailo Serhiiovych – Doctor of Medical Science, Professor, Acting Vice-rector for Scientific Work, Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: ms.myroshnychenko@knmu.edu.ua; tel.: +38 (050) 169-97-63

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, research concept, development of a model of chronic maternal inflammatory process of the genitourinary system, final approval of the article.

Mishyn Yuriy Mykhailovych – recipient of the Doctor of Philosophy degree, Postgraduate student of the Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua; tel.: +38 (099) 155-82-66

Author's contribution: conducting experimental research, analyzing and interpreting the obtained data, writing the text of the article, formulating conclusions.

Mishyna Maryna Mytrofanivna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Grynyov of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: mm.mishina@knmu.edu.ua; tel.: +38 (050) 608-21-17

Author's contribution: reproduction of a model of chronic maternal inflammatory process of the genitourinary system, article editing.

Марченко Ірина Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ia.marchenko@knmu.edu.ua
моб.: +38 (093) 719-66-90

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень.

Буров Андрій Миколайович – кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: am.burov@knmu.edu.ua
моб.: +38 (098) 356-45-40

Внесок автора: статистична обробка отриманих даних.

Marchenko Iryna Anatoliivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Gryniov of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ia.marchenko@knmu.edu.ua
tel.: +38 (093) 719-66-90

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research.

Burov Andriy Mykolaiovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Gryniov of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: am.burov@knmu.edu.ua
tel.: +38 (098) 356-45-40

Author's contribution: statistical analysis of the obtained data.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
07.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
10.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>
УДК: 616.6-053.1-002.2-02-022.7-078-092.9



Оцінка кардіопротекторної активності кріоекстракту серця на моделі адреналінової міокардіодистрофії за показниками вільнорадикального окиснення

Чиж М.О.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net

Матвеєнко М.С.², <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

Гладких Ф.В.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Лядова Т.І.², <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Коморовський Р.Р.⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0288-4132>, e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua

Козлова Т.В.², <https://orcid.org/0000-0003-0432-6967>, e-mail: kozlova@karazin.ua

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

⁴Тернопільський національний медичний університет імені Івана Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

Evaluation of the cardioprotective activity of cardiac cryoextract in an adrenaline-induced myocardiodystrophy model based on oxidative stress markers

Chyzh M.O.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net

Matvieienko M.S.², <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

Hladkykh F.V.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Liadova T.I.², <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Komorovsky R.R.⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0288-4132>, e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua

Kozlova T.V.², <https://orcid.org/0000-0003-0432-6967>, e-mail: kozlova@karazin.ua

¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

⁴Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; Ternopil, Ukraine

Ключові слова:

міокардіодистрофія, оксидативний стрес, кардіопротекція, кріоекстракт серця, кордарон.

Для кореспонденції:

Матвеєнко Марія Сергіївна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

© Чиж М.О., Матвеєнко М.С.,
Гладких Ф.В., Лядова Т.І.,
Коморовський Р.Р., Козлова Т.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Захворювання міокарда супроводжуються вираженим оксидативним стресом, який сприяє пошкодженню кардіоміоцитів, ремоделюванню міокарда та розвитком серцевої недостатності. Сучасні терапевтичні підходи не завжди здатні повністю нейтралізувати надмірне утворення вільних радикалів, тому пошук нових кардіопротекторних засобів, здатних коригувати дисбаланс активних форм кисню (АФК) та антиоксидантних механізмів, є надзвичайно актуальним.

Мета роботи – дослідити кардіопротекторну активність кріоекстракту серця поросят, зокрема його вплив на показники оксидативного стресу в тканинах серця та сироватці крові на моделі адреналінової міокардіодистрофії у щурів.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на 84 нелінійних щурах-самцях, розподілених на чотири групи (n = 21): інтактні тварини; щури з адреналіновою міокардіодистрофією (АМД) без лікування; щури з АМД, яким внутрішньочеревно вводили кріоекстракт серця (50 мкг пептидів/100 г маси тварини) протягом 14 днів; щури з АМД, які отримували кордарон (10 мг/кг, в/м) протягом 14 днів. Оцінювали рівні продуктів ліпопероксидації: тіобарбітурової кислоти (ТБК-РП) і дієнових кон'югатів у гомогенатах серця, малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові на 2-гу, 7-му та 14-ту добу після моделювання.

Результати та їх обговорення. На тлі АМД відзначено значне підвищення рівнів ТБК-РП (+140,5%), МДА (+82,5%) та дієнових кон'югатів (+252,9%) порівняно з інтактними щурами (p < 0,001). Кріоекстракт серця на 2-гу добу знизив ТБК-РП

на 33,7% ($p < 0,001$), МДА – на 11,0% та дієнові кон'югати – на 16,7%, що не поступалося ефекту кордарону (30,3% та 6,4%; $p > 0,05$). Протягом 7–14 днів лікування обидва засоби підтримували значуще зменшення маркерів оксидативного стресу, хоча рівні МДА та дієнових кон'югатів не досягли показників інтактних тварин.

Висновки. Кріоекстракт серця поросят виявив виражену кардіопротекторну дію, коригуючи оксидативний дисбаланс на моделі адреналінової міокардіодистрофії та практично не поступаючись ефективності кордарону за зниженням ключових маркерів вільнорадикального окиснення. Кріоекстракт серця є перспективним засобом у складі патогенетичної терапії АМД, спрямованої на зниження рівня оксидативного стресу, стабілізацію мембран, відновлення активності ферментів антиоксидантного захисту та збереження редокс-гомеостазу.

Для цитування:

Чиж М.О., Матвієнко М.С., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Коморовський Р.Р., Козлова Т.В. Оцінка кардіопротекторної активності кріоекстракту серця на моделі адреналінової міокардіодистрофії за показниками вільнорадикального окиснення. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025. Т. 33. № 2 (53). С. 178–193. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>

Keywords:

myocardial dystrophy, oxidative stress, cardioprotection, heart cryoextract, cordarone.

For correspondence:

Matvieienko Mariia Serhiivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of Ministry of Education and Science of
Ukraine, Department of General Surgery,
Aneesthesiology and Palliative Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

© Chyzh M.O., Matvieienko M.S.,
Hladkykh F.V., Liadova T.I.,
Komorovsky R.R., Kozlova T.V., 2025

ABSTRACT

Background. Myocardial disease typically involves pronounced oxidative stress, which contributes to cardiomyocyte damage, myocardial remodeling, and the development of heart failure. Current therapeutic approaches are not always capable of fully neutralizing the excessive production of free radicals; therefore, the search for new cardioprotective agents capable of correcting the imbalance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidant mechanisms is highly relevant.

Purpose – To investigate the cardioprotective activity of porcine heart cryoextract, particularly its effect on oxidative stress markers in cardiac tissue and blood serum using a rat model of adrenaline-induced myocardial dystrophy (AMD).

Materials and Methods. The experiment was conducted on 84 outbred male rats divided into four groups ($n = 21$): intact animals; rats with AMD without treatment; rats with AMD that received intraperitoneal injections of heart cryoextract (50 μ g of peptides/100 g of body weight) for 14 days; and rats with AMD treated with cordarone (10 mg/kg, intramuscularly) for 14 days. Levels of lipid peroxidation products were assessed: thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and diene conjugates in heart homogenates, and malondialdehyde (MDA) in blood serum on days 2, 7, and 14 after AMD induction.

Results. AMD induction was associated with a significant increase in TBARS (+140.5%), MDA (+82.5%), and diene conjugates (+252.9%) compared to intact rats ($p < 0.001$). On day 2, the cryoextract reduced TBARS by 33.7% ($p < 0.001$), MDA by 11.0%, and diene conjugates by 16.7%, which was comparable to the effects of cordarone (30.3% and 6.4%, respectively; $p > 0.05$). During the 7–14 days of treatment, both agents maintained a significant reduction in oxidative stress markers, although MDA and diene conjugate levels did not reach the baseline values observed in intact animals.

Conclusions. Porcine heart cryoextract demonstrated significant cardioprotective effects by correcting oxidative imbalance in a model of adrenaline-induced myocardial dystrophy and showed efficacy comparable to that of cordarone in reducing key markers of free radical oxidation. Heart cryoextract appears to be a promising agent in the pathogenetic treatment of AMD, aimed at lowering oxidative stress, stabilizing membranes, restoring antioxidant enzyme activity, and preserving redox homeostasis.

For citation:

Chyzh MO, Matvieienko MS, Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovsky RR, Kozlova TV. Evaluation of the cardioprotective activity of cardiac cryoextract in an adrenaline-induced myocardiodystrophy model based on oxidative stress markers. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2(53)):178–193. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>

ВСТУП

Пошкодження міокарда можуть виникати внаслідок широкого кола патологічних процесів, зокрема запальних, судинних, метаболічних і токсичних порушень [1–3]. Незважаючи на різноманітність етіологічних чинників, у їх розвитку виділяють спільні ключові патогенетичні механізми. Провідну роль відіграє

INTRODUCTION

Myocardial injury may result from a wide range of pathological processes, including inflammatory, vascular, metabolic, and toxic damage [1–3]. Despite the diversity of etiological factors, several key pathogenetic mechanisms are shared in their development. A leading role is played by mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes, which

мітохондріальна дисфункція кардіоміоцитів, яка зумовлює енергетичний дефіцит, надмірне утворення активних форм кисню (АФК) і дисрегуляцію кальцієвого гомеостазу, що врешті-решт веде до загибелі клітин міокарда [1, 4]. Незалежно від початкової причини, ключовим механізмом патогенезу багатьох форм захворювання є оксидативний стрес (ОС) – дисбаланс між утворенням активних форм кисню (АФК) та здатністю антиоксидантних систем їх нейтралізувати [5].

Збільшення вироблення кисневих радикалів у мітохондріях може призвести до катастрофічного циклу пошкодження мітохондріальної ДНК (мтДНК), а також до функціонального погіршення, подальшого утворення кисневих радикалів і пошкодження клітин [6–8]. ОС, як відомо, активує металоматричні протеази та руйнує білки позаклітинного матриксу для індукції ремоделювання серця та серцевої дисфункції. Також, було показано, що ОС індукує субклітинне ремоделювання та аномалії обробки Ca^{2+} , а також втрату кардіоміоцитів через розвиток апоптозу, некрозу та фіброзу [5–8]. Підвищена генерація АФК у мітохондріях запускає «порочне коло» ушкодження мітохондріальної ДНК, що погіршує їх функцію та сприяє подальшому наростанню оксидативного навантаження й клітинним порушенням [6–8]. Окрім прямого руйнування ліпідів і білків, ОС активує металоматричні протеази та каталізує деградацію позаклітинного матриксу, індукуючи ремоделювання міокарда та дисфункцію [5]. Додатково спостерігаються субклітинні зміни обробки Ca^{2+} і загибель кардіоміоцитів через апоптоз, некроз і фіброз [5, 6], що лежить в основі неадаптивного ремоделювання серця [7, 8].

Постійний ОС та активація запальних шляхів спричиняють каскад ушкоджень, включно з апоптозом кардіоміоцитів і заміщенням їх фіброзною тканиною (інтерстиціальний фіброз), що поступово погіршує скоротливу функцію серця [9].

Водночас дисрегуляція кальцієвого обміну в саркоплазматичному ретикулумі та цитоплазмі кардіоміоцитів порушує процес збудження–скорочення, виступаючи універсальною ознакою серцевої недостатності при різних видах кардіоміопатій [4]. Сукупна дія цих факторів призводить до ремоделювання міокарда та погіршення насосної функції, що клінічно проявляється прогресуючою серцевою недостатністю.

Клінічні й експериментальні дані свідчать про підвищення маркерів оксидативного ушкодження (ліпопероксидів, окиснених білків) та активацію АФК утворювальних шляхів у міокарді хворих і дослідних тварин із серцевою недостатністю [10, 11]. У класичному дослідженні Цуцуй та співавт. показали, що серця мишей із серцевою недостатністю мали підвищений рівень мітохондріальних АФК, а хронічне оксидативне ушкодження мтДНК формувало порочне коло, яке підтримувало функцію мітохондрій і прискорювало розвиток серцевої дисфункції. Дослідники також встановили, що посилення антиоксидантного захисту мітохондрій (через надекспресію пероксиредоксину-3) або збереження цілісності мтДНК (через надекспресію фактора мітохондріальної транскрипції А) розривало це коло й покращувало функцію серця. Наприклад, було показано, що активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза, каталаза) не знижувалася в серцях

causes an energy deficit, excessive production of reactive oxygen species (ROS), and disruption of calcium homeostasis, ultimately leading to myocardial cell death [1, 4]. Regardless of the nature of the primary injury, one of the central mechanisms is oxidative stress (OS) – an imbalance between the production of ROS and the antioxidant systems' ability to neutralize them [5].

Increased production of oxygen radicals in mitochondria can lead to a catastrophic cycle of mitochondrial DNA (mtDNA) damage, functional deterioration, further ROS production, and subsequent cellular injury [6–8]. It is well established that OS activates matrix metalloproteinases and degrades extracellular matrix proteins, thereby inducing cardiac remodeling and dysfunction. Moreover, OS has been shown to induce subcellular remodeling and abnormalities in Ca^{2+} handling, as well as the loss of cardiomyocytes through apoptosis, necrosis, and fibrosis [5–8]. The enhanced mitochondrial ROS generation triggers a «vicious cycle» of mtDNA damage, impairing mitochondrial function and promoting further oxidative stress and cellular disturbances [6–8]. In addition to the direct destruction of lipids and proteins, OS activates matrix metalloproteinases and catalyzes the degradation of the extracellular matrix, thereby inducing myocardial remodeling and dysfunction [5]. Furthermore, subcellular abnormalities in Ca^{2+} handling and cardiomyocyte death through apoptosis, necrosis, and fibrosis are observed [5, 6], underpinning maladaptive cardiac remodeling [7, 8].

Persistent OS and activation of inflammatory pathways trigger a cascade of damage, including apoptosis of cardiomyocytes and their replacement with fibrous tissue (interstitial fibrosis), which gradually impairs the contractile function of the heart [9].

At the same time, dysregulation of calcium metabolism in the sarcoplasmic reticulum and cytoplasm of cardiomyocytes disrupts the excitation–contraction coupling process, serving as a universal feature of heart failure across various types of cardiomyopathies [4].

The cumulative effect of these factors leads to myocardial remodeling and impaired pumping function, which clinically manifests as progressive heart failure.

Clinical and experimental data indicate an increase in markers of oxidative damage (lipid peroxides, oxidized proteins) and activation of ROS-producing pathways in the myocardium of patients and experimental animals with heart failure [10, 11].

In a classic study, Tsutsui et al. demonstrated that the hearts of mice with heart failure exhibited elevated levels of mitochondrial ROS, and that chronic oxidative damage to mtDNA formed a vicious cycle that undermined mitochondrial function and accelerated the development of cardiac dysfunction.

The researchers also found that enhancing mitochondrial antioxidant defense (through overexpression of peroxiredoxin-3) or preserving mtDNA integrity (through overexpression of mitochondrial transcription factor A) broke this cycle and improved cardiac function.

For instance, it was shown that the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase) did not decrease in hearts with heart failure, despite a fourfold increase in markers of oxidative damage, indicating a predominance of ROS overproduction rather than antioxidant deficiency [10].

із серцевою недостатністю, незважаючи на чотириразове зростання маркерів оксидативного ушкодження, що вказує на переважання утворення АФК, а не на дефіцит антиоксидантів [10]. При цьому активність ключових антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази) зазнала незначної зміни, що підкреслює роль надмірної генерації АФК, а не дефіциту захисних механізмів, у прогресуванні ОС [6, 7, 11, 12].

Для дослідження зазначених патогенетичних механізмів і випробування терапевтичних підходів використовуються різні експериментальні моделі кардіоміопатій на тваринах. Зокрема, введення антрациклінових цитостатиків (наприклад, доксорубіцину) слугує класичною моделлю токсичної кардіоміопатії: застосування доксорубіцину у гризунів відтворює картину хіміотерапевтичного ушкодження серця, оскільки цей препарат асоціюється з дозозалежною кардіотоксичністю, що включає розвиток кардіоміопатії та серцевої недостатності [13]. Стрептозотоцинова модель (внутрішньочеревне введення стрептозотоцину) використовується для індукції цукрового діабету 1-го типу у гризунів з подальшим розвитком діабетичної кардіоміопатії; така гіперглікемія в експерименті відтворює метаболічні та судинні фактори, які призводять до кардіоміопатії у людей [14]. Адреналінова (катехоламінова) модель надмірного стимулювання міокарда – наприклад, введення ізопротеренолу або високих доз адреналіну – викликає гостре ушкодження серця, що характеризується дифузним некрозом кардіоміоцитів, гіпертрофією та вираженим фіброзом міокарда [15], імітуючи стрес-індуковану кардіоміопатію. Широко застосовується також модель ішемії-реперфузії, при якій після тимчасової коронарної оклюзії відновлюється кровотік; така ситуація відтворює патогенез інфаркту міокарда та післяішемічного ремоделювання: масивне утворення АФК під час реперфузії призводить до апоптозу/некрозу кардіоміоцитів, асептичного запалення та наступного розвитку фіброзу [13]. Перелічені моделі дозволяють дослідити спільні кінцеві шляхи ушкодження міокарда та тестувати ефективність нових терапевтичних підходів.

Спираючись на розуміння ключових патогенетичних ланок, нині пропонуються сучасні експериментальні методи корекції кардіоміопатій, спрямовані на ці механізми. Зокрема, антиоксиданти застосовуються з метою нейтралізації надлишкових АФК та захисту клітин міокарда від ОС. Показано, що деякі антиоксидантні сполуки (наприклад, таурин, коензим Q10) здатні зменшувати рівень ОС та апоптозу кардіоміоцитів у моделі доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності [16]. Хоча загальні антиоксидантні стратегії (наприклад, вітаміни Е та С) продемонстрували суперечливі результати в клінічних випробуваннях [1, 10, 17], селективні та комбіновані підходи мають більший потенціал. Інгібітори АПФ, β-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітори SGLT2 зменшують нейрогуморальну активацію АФК, а блокатори рецепторів ангіотензину–неприлізину знижують рівень оксидативного та нітрозативного стресу завдяки пригніченню дії ангіотензину II та активації натрійуретичних пептидів [17–21]. Таким чином, фармакологічні стратегії, націлені на оксидативний стрес і метаболічні порушення, демонструють ефективність

At the same time, the activity of key antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase) underwent only minor changes, highlighting the role of excessive ROS generation, rather than the deficiency of protective mechanisms, in the progression of OS [6, 7, 11, 12].

Various experimental models of cardiomyopathies in animals are used to study these pathogenic mechanisms and to test therapeutic approaches.

In particular, the administration of anthracycline cytostatics (e.g., doxorubicin) serves as a classical model of toxic cardiomyopathy: doxorubicin use in rodents reproduces the pattern of chemotherapy-induced cardiac injury, as this drug is associated with dose-dependent cardiotoxicity, including the development of cardiomyopathy and heart failure [13].

The streptozotocin model (intraperitoneal administration of streptozotocin) is used to induce type 1 diabetes in rodents with subsequent development of diabetic cardiomyopathy; such hyperglycemia in experiments replicates the metabolic and vascular factors leading to cardiomyopathy in humans [14].

The adrenaline (catecholamine) model of myocardial overstimulation – for example, through the administration of isoproterenol or high doses of adrenaline – induces acute cardiac injury characterized by diffuse cardiomyocyte necrosis, hypertrophy, and pronounced myocardial fibrosis [15], thereby mimicking stress-induced cardiomyopathy.

The ischemia–reperfusion model is also widely used, where blood flow is restored after temporary coronary occlusion; this situation reproduces the pathogenesis of myocardial infarction and post-ischemic remodeling: massive ROS production during reperfusion leads to apoptosis/necrosis of cardiomyocytes, aseptic inflammation, and subsequent fibrosis development [13].

These models allow for the study of common final pathways of myocardial injury and the testing of new therapeutic approaches.

Based on the understanding of key pathogenic links, modern experimental methods for the correction of cardiomyopathies targeting these mechanisms are currently being proposed.

In particular, antioxidants are used to neutralize excess ROS and protect myocardial cells from OS.

It has been shown that certain antioxidant compounds (such as taurine, coenzyme Q10) are capable of reducing the level of OS and cardiomyocyte apoptosis in the model of doxorubicin-induced cardiotoxicity [16].

Although general antioxidant strategies (e.g., vitamins E and C) have demonstrated conflicting results in clinical trials [1, 10, 17], selective and combined approaches show greater potential.

ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, and SGLT2 inhibitors reduce neurohumoral ROS activation, while angiotensin–neprilysin receptor blockers lower oxidative and nitrosative stress by inhibiting the action of angiotensin II and activating natriuretic peptides [17–21].

Thus, pharmacological strategies targeting oxidative stress and metabolic disturbances demonstrate effectiveness in preventing myocardial injury in preclinical studies.

Biological agents and gene technologies for the protection and repair of the heart in cardiomyopathies are gaining increasing importance.

у попередженні ушкодження міокарда в доклінічних дослідженнях.

Все більшого значення набувають біологічні препарати та генні технології для захисту і відновлення серця при кардіоміопатіях. Наприклад, клітинна терапія із використанням мезенхімальних стовбурових клітин досліджується як спосіб репарації міокарда: трансплантовані стовбурові клітини виділяють цитокини та фактори росту, що чинять антиоксидантний і протизапальний вплив та стимулюють регенеративні процеси в серці [16]. Експериментальні дослідження також виявили кардіопротекторні властивості кріоекстрактів серця та суміжних біопрепаратів у різних моделях кардіоміопатій [22, 23], що робить їх перспективним напрямком для подальшого розвитку інноваційних терапевтичних стратегій.

Мета роботи – дослідити механізми кардіопротекторної активності кріоекстракту серця, зокрема його впливу на регуляцію окисного стресу в кардіоміоцитах на моделі адреналінової міокардіодистрофії (АМД).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження проведені на 84 нелінійних щурах-самцях масою 250–300 г (табл. 1), які утримувались у стандартних умовах віварію. Тварин поділили на 4 групи ($n = 21$). Інтактні щури склали 1-шу групу, контрольною була 2-га група зі змодельованою АМД без лікування. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість 0,9% розчину натрію хлориду (NaCl, ПАТ «Галичфарм», Україна). До 3-ї групи ввійшли експериментальні тварини зі змодельованою АМД, які внутрішньоочеревно з розрахунку 50 мкг пептидів на 100 г маси тварини щоденно (14 днів) отримували екстракт кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕКСП). І 4-та група включала щурів з АМД, яким вводили внутрішньом'язово кордарон (10 мг/кг) щоденно протягом 14 днів. Кордарон обрано в якості референс-препарату (ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»), який широко використовується для лікування ішемічної хвороби серця [24].

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при Інституті проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (витяг з Протоколу № 2 від 3 січня 2022 р.). Протокол розроблено на основі «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, 2007), та гармонізовано з вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

АМД моделювали за методикою Маркової О.О. (1998 р.) шляхом одноразового підшкірного (п/м) введення 0,18% розчину адреналіну тартрату (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) в дозі 5 мг/кг маси тіла [15].

Кріоконсервовані фрагменти серця поросят отримували згідно з методикою [25]. Концентрацію пептидів в екстрактах визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 280 нм. Кінцева

For example, cell therapy using mesenchymal stem cells is being investigated as a method of myocardial repair: transplanted stem cells secrete cytokines and growth factors that exert antioxidant and anti-inflammatory effects and stimulate regenerative processes in the heart [16].

Experimental studies have also revealed the cardioprotective properties of heart cryoextracts and related bioproducts in various models of cardiomyopathies [22, 23], making them a promising direction for the further development of innovative therapeutic strategies.

Objective – the aim of this study is to investigate the mechanisms of cardioprotective activity of heart cryoextract, particularly its effect on the regulation of oxidative stress in cardiomyocytes in a model of adrenaline-induced myocardial dystrophy (AMD).

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Experimental studies were conducted on 84 outbred male rats weighing 250–300 g (Table 1), which were kept under standard vivarium conditions. The animals were divided into 4 groups ($n = 21$). Intact rats comprised Group I, while Group II served as the control group with modeled AMD without treatment.

Animals in the control group received an equivalent volume of 0.9% sodium chloride solution (NaCl, PJSC «Galychpharm», Ukraine).

Group III included experimental animals with modeled AMD that received an intraperitoneal administration of a cryoextract of porcine heart fragments at a dose of 50 µg of peptides per 100 g of body weight daily for 14 days.

Group IV consisted of rats with AMD that were administered cordarone intramuscularly (10 mg/kg) daily for 14 days. Cordarone was chosen as the reference drug (10 mg/kg, i.m.; LLC «Sanofi-Aventis Ukraine», Ukraine), which is widely used for the treatment of ischemic heart disease [24].

The comprehensive research program was reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (extract from Protocol No. 2 dated January 3, 2022).

The protocol was developed based on the «General Principles for Experiments on Animals» adopted by the III National Bioethics Congress (Kyiv, 2007) and harmonized with the requirements of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, 1986), Council Directive 86/609/EEC (1986), and the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006, «On the Protection of Animals from Cruel Treatment».

AMD was modeled according to the methodology of O.O. Markova (1998) by a single subcutaneous (s.c.) injection of a 0.18% solution of adrenaline tartrate (PJSC «Pharmaceutical Company «Darnitsa», Ukraine) at a dose of 5 mg/kg of body weight [15].

Cryopreserved fragments of porcine hearts were obtained according to the method described in [25]. The

концентрація пептидів в екстракті складала 0,1 мг/мл.

Матеріалом дослідження виступали гомогенат тканин серця щурів та змішана (венозна й артеріальна) кров, яку отримували після декапітації тварин. Тварин виводили з експерименту на 2-гу, 7-му та 14-ту добу (по 7 тварин з кожної групи). Для отримання плазми цільну кров відбирали у пробірки з попередньо внесеним антикоагулянтом (етилендіамінтетраоцтова (ЕДТА) кислота). Плазму відділяли центрифугуванням впродовж 15 хв при 3000 г. Для отримання сироватки кров відбирали у скляні пробірки без антикоагулянта та витримували при кімнатній температурі (20–26 °C) до повного відділення сироватки, яку відбирали у пробірку й центрифугували впродовж 15–20 хв при 3000 г. Для отримання гомогенату тканини серця перфузували холодним (+4 °C) ізотонічним 1,15% розчином KCl та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину при співвідношенні 1:10 (маса/об'єм: наважка 250 мг + 2,25 мл 1,15% розчину KCl), отримуючи 10,0% гомогенат. Постядерний супернатант отримували шляхом центрифугування гомогенату впродовж 30 хв при 600 г з подальшим відбором аліквот у мікропробірки «Eppendorf». Депротеїнізований екстракт отримували додаванням до гомогенату тканини серця трихлорооцтової кислоти (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом.

Вміст реактивів з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) у тканинах серця визначали спектрофотометрично за методикою Asakawa T. et al., кількість продукту реакції з тіобарбітуровою кислотою визначали за оптичною густиною при довжині хвилі 535 нм, використовуючи молярний коефіцієнт екстинції червоного комплексу ($1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [26].

Вміст малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові розраховували за показниками оптичної густини, визначеної за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 535 \text{ нм}$, враховуючи коефіцієнт молярної екстинції забарвленого комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5 \text{ моль}^{-1} / \text{см}^{-1}$ та виражали у нмоль/мл [27].

Вміст дієнових кон'югатів (ДК) у тканинах серця проводили спектрофотометрично за **методом Гаєрилова В.Б.** [28], принцип якого ґрунтується на здатності до інтенсивного УФ-поглинання кон'югованих дієнових структур гідропероксидів ліпідів у діапазоні хвиль довжиною $\lambda = 232\text{--}234 \text{ нм}$.

Методика визначення: до 0,4 мл 10,0% гомогенату додавали 4 мл гептаноізопропанолової суміші (1:1), екстрагували досліджуваний метаболіт при + 20 °C впродовж 15 хв., додавали 1,0 мл розчину HCl (pH = 2,0) та 2,0 мл гептану.

Після відстоювання та розшарування суміші, через 30 хв., визначали оптичну густину відділеної гептанової фази за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 233 \text{ нм}$.

Результати підраховували за формулою та виражали в мкмоль/г тканини: $K_{\text{ДК}} = D_{232} \times V_e / V_g$, де K – концентрація, D – оптична густина, V_e – об'єм гептанового екстракту, V_g – об'єм гомогенату.

Обробку даних виконували в середовищі Microsoft Excel 2010. Нормальність розподілу в кожній групі оцінювали за допомогою W-критерію Шапіро–Вілка (Shapiro–Wilk test, $n < 50$), а однорідність дисперсій – за критерієм Левена (Levene's test). Для порівняння

peptide concentration in the extracts was determined spectrophotometrically at a wavelength of 280 nm. The final peptide concentration in the extract was 0.1 mg/mL.

The materials for the study included heart tissue homogenates of rats and mixed (venous and arterial) blood, collected after animal decapitation. Animals were sacrificed on days 2, 7, and 14 (7 animals from each group at each time point). To obtain plasma, whole blood was collected into tubes containing an anticoagulant (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA). Plasma was separated by centrifugation for 15 minutes at 3000 g.

To obtain serum, blood was collected into glass tubes without anticoagulant and allowed to stand at room temperature (20–26 °C) until serum separation was complete, after which it was transferred into another tube and centrifuged for 15–20 minutes at 3000 g. To obtain heart tissue homogenates, tissues were perfused with cold (+4 °C) isotonic 1.15% KCl solution and homogenized at 3000 rpm (Teflon-glass) in a buffered solution at a ratio of 1:10 (weight/volume: 250 mg tissue + 2.25 mL 1.15% KCl solution) to obtain a 10.0% homogenate. The post-nuclear supernatant was obtained by centrifuging the homogenate for 30 minutes at 600 g, and aliquots were collected into Eppendorf microtubes. The deproteinized extract was obtained by adding 0.6 M trichloroacetic acid to the heart tissue homogenate, followed by neutralization with 5.0 M potassium carbonate.

The content of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) in heart tissues was determined spectrophotometrically according to the method of Asakawa T. et al. The amount of the reaction product with thiobarbituric acid was measured by optical density at a wavelength of 535 nm, using the molar extinction coefficient of the red complex ($1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [26].

The content of malondialdehyde (MDA) in blood serum was calculated based on the optical density measured at a wavelength of $\lambda = 535 \text{ nm}$, taking into account the molar extinction coefficient of the colored complex ($1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} / \text{cm}^{-1}$), and expressed in nmol/mL [27].

The content of diene conjugates (DC) in heart tissues was determined spectrophotometrically according to the **method of Gavrilov V.B.** [28], based on the ability of conjugated diene structures of lipid hydroperoxides to intensely absorb UV light in the wavelength range of $\lambda = 232\text{--}234 \text{ nm}$.

Method of determination: 0.4 mL of 10.0% homogenate was mixed with 4 mL of a heptane–isopropanol mixture (1:1), and the target metabolite was extracted at +20 °C for 15 minutes. Then, 1.0 mL of HCl solution (pH = 2.0) and 2.0 mL of heptane were added.

After settling and phase separation, 30 minutes later, the optical density of the separated heptane phase was measured at a wavelength of $\lambda = 233 \text{ nm}$.

The results were calculated according to the formula and expressed in $\mu\text{mol/g}$ of tissue: $\text{CDC} = D_{232} \times V_e / V_h$, where C is the concentration, D is the optical density, V_e is the volume of the heptane extract, and V_h is the volume of the homogenate.

Data processing was performed using Microsoft Excel 2010. The normality of distribution in each group was assessed using the Shapiro–Wilk W-test ($n < 50$), and the homogeneity of variances was evaluated by Levene's test. To compare indicators between groups

показників між групами при нормальному розподілі застосовували t-критерій Стюдента; якщо розподіл відхилявся від нормального, використовували U-критерій Манна-Уїтні. Дані, що мали нормальний розподіл, подані у вигляді $M \pm m$ або M (95% ДІ), а ненормальні – у форматі Me [LQ; UQ] [29].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що на тлі АМД рівень ТБК-РП у тканинах серця щурів значно підвищується, що свідчить про активний перебіг ОС, характерного для цього захворювання. Окиснювальні процеси в серцевій тканині є одним із основних механізмів, що призводять до пошкодження клітин і розвитку міокардіодистрофії [5]. Показники рівня ТБК-РП у щурів контрольної групи на 2 день після моделювання АМД виявилися значно вищими порівняно з інтактними щурами, що вказує на виражене збільшення рівня оксидативного стресу, спричиненого розвитком АМД. Лікування за допомогою ЕКСП та кордарону зумовило зниження рівня ТБК-РП у порівнянні з контрольними щурами, хоча в обох випадках показники залишалися вищими за рівень у інтактних щурів, що може свідчити про залишковий ОС навіть за умови лікування.

У щурів з АМД, які отримували ЕКСП, рівень ТБК-РП на 2-й день знизився на 33,7%, що є значним зменшенням ОС ($p < 0,001$). Це свідчить про високу ефективність терапії за допомогою ЕКСП у зменшенні пошкодження серцевої тканини, спричиненого АМД. Порівняно з кордароном, який знизив рівень ТБК-РП на 30,3%, статистично значущих відмінностей між цими двома методами лікування на 2-й день не спостерігалося ($p = 0,35$), що вказує на схожу ефективність обох терапевтичних підходів на ранньому етапі. Це також може вказувати на те, що кордарон і ЕКСП мають подібний механізм дії щодо ОС на ранніх етапах лікування АМД.

На 7-й день після моделювання АМД у щурів контрольної групи рівень ТБК-РП знизився на 19,1%, але залишався значно вищим порівняно з показниками на 2-й день ($p < 0,009$), що підтверджує наявність тривалого ОС. У щурів з АМД, які отримували ЕКСП, рівень ТБК-РП знизився на 22,9%, що свідчить про певне відновлення, хоча цей ефект був менш вираженим порівняно з 2-м днем. Лікування кордароном на 7-й день продемонструвало найбільше зниження рівня ТБК-РП – на 28,5% ($p < 0,001$), що може свідчити про більш ефективне пригнічення ОС кордароном у порівнянні з ЕКСП в цей період. Однак, варто зазначити, що статистичні відмінності між цими двома методами на 7-й день були незначними ($p = 0,17$), що вказує на схожу ефективність цих препаратів.

На 14-й день після моделювання спостерігалося подальше зниження рівня ТБК-РП у всіх групах, що вказує на тривале зменшення оксидативного стресу з часом. У щурів контрольної групи рівень ТБК-РП знизився на 34,8% порівняно з показниками на 2-й день, але залишався вищим за рівень у інтактних щурів ($p < 0,01$), що демонструє неповне відновлення тканин серця після моделювання АМД. У щурів з АМД, які отримували лікування, рівень ТБК-РП продовжував знижуватися, при цьому найбільше зниження на 16,1% було зафіксовано

with normal distribution, the Student's t-test was used; if the distribution deviated from normal, the Mann–Whitney U-test was applied. Data with normal distribution are presented as $M \pm m$ or M (95% CI), while non-normal data are presented as Me [LQ; UQ] [29].

RESULTS AND DISCUSSION

The conducted study demonstrated that, against the background of AMD, the level of TBARS in rat heart tissues significantly increased, indicating active oxidative stress (OS) processes characteristic of this condition. Oxidative processes in cardiac tissue are one of the main mechanisms leading to cellular damage and the development of myocardial dystrophy [5]. TBARS levels in the rats of the control group on the 2nd day after AMD modeling were significantly higher compared to intact rats, indicating a pronounced increase in oxidative stress caused by AMD development. Treatment with cryoextract (CEXP) and cordarone led to a reduction in TBARS levels compared to the control rats, although in both cases the indicators remained higher than those of the intact rats, suggesting residual OS even with treatment.

In rats with AMD receiving CEXP, the TBARS level decreased by 33.7% on the 2nd day, representing a significant reduction in OS ($p < 0.001$). This indicates the high efficacy of CEXP therapy in reducing cardiac tissue damage induced by AMD. Compared to cordarone, which reduced TBARS levels by 30.3%, no statistically significant differences between these two treatment methods were observed on the 2nd day ($p=0.35$), indicating similar effectiveness of both therapeutic approaches at an early stage. This may also suggest that cordarone and CEXP have similar mechanisms of action concerning OS at early stages of AMD treatment.

On the 7th day after modeling, TBARS levels in the control group rats decreased by 19.1% but remained significantly higher compared to the 2nd-day values ($p<0.009$), confirming the presence of prolonged OS. In rats with AMD receiving CEXP, TBARS levels decreased by 22.9%, indicating some recovery, although this effect was less pronounced compared to the 2nd day. Treatment with cordarone on the 7th day demonstrated the greatest reduction in TBARS levels – by 28.5% ($p < 0.001$), suggesting more effective suppression of OS by cordarone compared to CEXP during this period.

However, it should be noted that statistical differences between these two treatment methods on the 7th day were insignificant ($p = 0.17$), indicating similar efficacy of these drugs.

On the 14th day after modeling, a further reduction in TBARS levels was observed in all groups, indicating a sustained decrease in oxidative stress over time. In the control group rats, TBARS levels decreased by 34.8% compared to the 2nd-day values but remained higher than in intact rats ($p < 0.01$), demonstrating incomplete cardiac tissue recovery after AMD modeling. In rats receiving treatment, TBARS levels continued to decrease, with the greatest reduction of 16.1% recorded in rats receiving CEXP ($p < 0.03$).

In rats treated with cordarone, TBARS levels decreased by 28.4%, and the statistical differences

у щурів, які отримували ЕКСП ($p < 0,03$). У щурів, які отримували кордарон, рівень ТБК-РП знизився на 28,4%, при цьому статистичні відмінності між цією групою та групою щурів, які отримували ЕКСП, були мінімальними ($p = 0,15$). Це вказує на схожу ефективність цих двох методів лікування на пізніших етапах дослідження, зокрема на 14-й день (табл. 1).

between this group and the CEXP group were minimal ($p = 0.15$). This indicates similar effectiveness of the two treatment methods at later stages of the study, particularly on the 14th day (Table 1).

Таблиця 1. Вплив екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят на рівень реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) у тканинах серця щурів на моделі адреналінової міокардіодистрофії, мкмоль/г тканини ($M \pm m$, 95% ДІ, $n = 84$)
Table 1. Effect of Cryopreserved Porcine Heart Fragments on the Level of Thiobarbituric Acid-Reactive Substances (TBARS) in the Heart Tissues of Rats in the Model of Adrenaline-Induced Myocardial Dystrophy, $\mu\text{mol/g}$ of Tissue ($M \pm m$, 95% CI, $n = 84$)

Строк Time Point	I група Group I	II група Group II	III група Group III	IV група Group IV	Рівень статистичної вірогідності [%] Level of Statistical Significance [%]			
	Інтактні щури Intact Rats	Контроль (АМД без лікування) Control (AMD without treatment)	АМД + ЕКСП AMD + CEXP	АМД + кордарон (10 мг/кг) AMD + Cordarone (10 mg/kg)	p_{2-1}	p_{3-2}	p_{4-2}	p_{4-3}
2-й день Day 2	10,6±0,43 (95% ДІ: 9,7–11,4)	25,4±0,53 (95% ДІ: 24,4–26,5)	16,9±0,63 (95% ДІ: 15,6–18,1)	17,7±0,61 (95% ДІ: 16,5–18,9)	<0,001 [140,5%]	<0,001 [33,7%]	<0,001 [30,3%]	0,35 [5,1%]
7-й день Day 7	10,9±0,70 (95% ДІ: 9,5–12,2) $p_{d2} = 0,4$ [+2,7%] ^{a2}	20,6±0,81 (95% ДІ: 19,0–22,2) $p_{d2} = 0,009$ [+19,1%] ^{a2}	15,9±0,51 (95% ДІ: 14,9–16,9) $p_{d2} = 0,1$ [-5,9%] ^{a2}	14,7±0,61 (95% ДІ: 13,5–15,9) $p_{d2} = 0,014$ [-16,9%] ^{a2}	<0,001 [89,5%]	<0,001 [22,9%]	<0,001 [28,5%]	0,17 [7,2%]
14-й день Day 14	10,9±0,46 (95% ДІ: 10,0–11,8) $p_{d2} = 0,34$ [2,7%] ^{a2} $p_{d7} = 0,45$ [-] ^{a7}	16,6±0,65 (95% ДІ: 15,3–17,8) $p_{d2} = 0,01$ [34,8%] ^{a2} $p_{d7} = 0,02$ [19,4%] ^{a7}	14,1±1,03 (95% ДІ: 12,1–16,2) $p_{d2} = 0,03$ [16,1%] ^{a2} $p_{d7} = 0,11$ [10,8%] ^{a7}	11,9±1,06 (95% ДІ: 9,8–13,9) $p_{d2} = 0,01$ [33,1%] ^{a2} $p_{d7} = 0,04$ [19,4%] ^{a7}	<0,001 [52,6%]	0,07 [14,7%]	<0,001 [28,4%]	0,15 [16,2%]

Примітки:

1. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексами 1, 2, 3 вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння;
4. Індексами d2, d7 вказано строки дослідження, з показниками яких проведено порівняння в динаміці.

Notes:

1. p_{2-1} – the level of statistical significance of the differences between indicators;
2. [%] – the percentage difference between indicators;
3. Indices 1, 2, 3 indicate the group numbers between which the comparison was made;
4. Indices d₂, d₇ indicate the time points used for dynamic comparisons.

Показано, що рівень малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові щурів на тлі АМД підвищується, що є показником розвитку ОС. Порівняння результатів на 2-й день з інтактними щурами показало значне підвищення рівня МДА у щурів контрольної групи до 8,2 нмоль/мл, що на 82,5% більше порівняно з показниками інтактних щурів ($p = 0,001$). Лікування ЕКСП привело до зниження рівня МДА до 7,8 нмоль/мл, що на 11,0% менше порівняно з рівнем у щурів контрольної групи, але статистично значущих змін не спостерігалось ($p = 0,3$). У групі щурів, що отримували кордарон, рівень МДА знизився до 7,3 нмоль/мл, що на 6,4% менше, ніж у контрольній групі, однак різниця також не була статистично значущою ($p = 0,4$).

На 7-й день після моделювання АМД показники МДА в контрольній групі залишалися високими – 6,9 нмоль/мл, хоча порівняно з показниками на 2-й день спостерігалось незначне зниження, яке не

It was shown that the level of MDA in the blood serum of rats increased against the background of AMD, serving as an indicator of the development of OS. Comparison of the results on the 2nd day with intact rats revealed a significant increase in MDA levels in the control group rats up to 8.2 nmol/mL, which was 82.5% higher compared to the intact rats ($p = 0.001$). Treatment with CEXP led to a decrease in MDA levels to 7.8 nmol/mL, which was 11.0% lower compared to the control group rats; however, the change was not statistically significant ($p = 0.3$). In the group of rats receiving cordarone, the MDA level decreased to 7.3 nmol/mL, which was 6.4% lower than in the control group, but the difference was also not statistically significant ($p = 0.4$).

On the 7th day after AMD modeling, MDA levels in the control group remained high – 6.9 nmol/mL, although compared to the 2nd day, a slight decrease was observed, which did not reach statistical significance ($p = 0.2$). Rats

досягало статистичної значущості ($p = 0,2$). Щури, які отримували ЕКСП, показали більш значне зниження рівня МДА до 5,5 нмоль/мл, що є зниженням на 29,5% порівняно з показниками на 2-й день ($p = 0,3$). Лікування кордароном сприяло зниженню рівня МДА до 5,0 нмоль/мл, що є найбільшим зниженням серед груп – 31,5% ($p = 0,04$). Однак різниця між групами ЕКСП і кордароном була статистично незначущою ($p = 0,06$).

На 14-й день після моделювання АМД рівень МДА у щурів контрольної групи знизився до 4,9 нмоль/мл, що є зниженням на 40,2% порівняно з показниками на 2-й день ($p = 0,01$), але все ще залишався значно вищим порівняно з інтактними щурами. У щурів, які отримували ЕКСП, рівень МДА знизився до 4,9 нмоль/мл, що на 37,2% менше порівняно з показниками на 2-й день ($p = 0,02$). Важливо зазначити, що зниження рівня МДА в групі ЕКСП на 14-й день було статистично значущим порівняно з показниками на 2-й день. Щури, які отримували кордарон, показали зниження рівня МДА до 4,5 нмоль/мл, що є зниженням на 38,4% порівняно з 2-м днем ($p = 0,01$), однак різниця з групою ЕКСП не була статистично значущою (табл. 2).

treated with CEXP showed a more substantial reduction in MDA levels to 5.5 nmol/mL, representing a 29.5% decrease compared to the 2nd day ($p = 0.3$). Treatment with cordarone contributed to a reduction of MDA levels to 5.0 nmol/mL, which was the greatest decrease among the groups – 31.5% ($p = 0.04$). However, the difference between the CEXP and cordarone groups was not statistically significant ($p = 0.06$).

On the 14th day after AMD modeling, MDA levels in the control group decreased to 4.9 nmol/mL, representing a 40.2% reduction compared to the 2nd-day levels ($p = 0.01$), but still remained significantly higher compared to intact rats. In rats treated with CEXP, MDA levels decreased to 4.9 nmol/mL, representing a 37.2% reduction compared to the 2nd-day levels ($p = 0.02$). It is important to note that the decrease in MDA levels in the CEXP group on the 14th day was statistically significant compared to the 2nd-day values.

Rats treated with cordarone showed a reduction in MDA levels to 4.5 nmol/mL, representing a 38.4% decrease compared to the 2nd day ($p = 0.01$); however, the difference compared to the CEXP group was not statistically significant (Table 2).

Таблиця 2. Вплив екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят на рівень малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові щурів на моделі адреналінової міокардіодистрофії, нмоль/мл (Me [LQ; UQ], $n = 84$)

Table 2. Effect of Cryoextract of Cryopreserved Porcine Heart Fragments on the Level of Malondialdehyde (MDA) in the Blood Serum of Rats in the Model of Adrenaline-Induced Myocardial Dystrophy, nmol/mL (Me [LQ; UQ], $n = 84$)

Строк Time Point	I група Group I	II група Group II	III група Group III	IV група Group IV	Рівень статистичної вірогідності [%] Level of Statistical Significance [%]			
	Інтактні щури Intact Rats	Контроль (АМД без лікування) Control (AMD without treatment)	АМД + ЕКСП AMD + CEXP	АМД+ кордарон (10 мг/кг) AMD + Cordarone (10 mg/kg)	p_{2-1}	p_{3-2}	p_{4-2}	p_{4-3}
2-й день Day 2	4,5 [4,2; 4,7]	8,2 [6,25; 9,05]	7,8 [5,3; 8,5]	7,3 [6,5; 7,9]	0,001 [82,5%]	0,2 [4,9%]	0,3 [11,0%]	0,4 [6,4%]
7-й день Day 7	4,9 [4,4; 5,1] $p_{d2} = 0,2$ [+8,9] ^{a2}	6,9 [5,5; 8,0] $p_{d2} = 0,2$ [-15,9] ^{a2}	5,5 [5,0; 8,0] $p_{d2} = 0,3$ [-29,5%] ^{a2}	5,0 [4,0; 5,0] $p_{d2} = 0,04$ [-31,5%] ^{a2}	0,006 [40,8%]	0,3 [20,3%]	0,03 [27,5%]	0,06 [9,1%]
14-й день Day 14	4,3 [4,0; 5,0] $p_{d2} = 0,5$ [-4,4%] ^{a2} $p_{d7} = 0,1$ [-12,2%] ^{a7}	4,9 [4,3; 5,0] $p_{d2} = 0,01$ [-40,2%] ^{a2} $p_{d7} = 0,01$ [-29,0%] ^{a7}	4,9 [4,5; 5,3] $p_{d2} = 0,02$ [-37,2%] ^{a2} $p_{d7} = 0,03$ [-10,9%] ^{a7}	4,5 [4,0; 5,0] $p_{d2} = 0,01$ [-38,4%] ^{a2} $p_{d7} = 0,1$ [-10,0%] ^{a7}	0,3 [14,0%]	0,3 [-]	0,3 [8,2%]	0,2 [8,2%]

Примітки:

1. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексом 1, 2, 3 вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння;
4. Індексом d_2 , d_7 вказано строки дослідження, з показниками яких проведено порівняння в динаміці.

Notes:

1. p_{2-1} – the level of statistical significance of differences between indicators;
2. [%] – the percentage difference between indicators;
3. Indices 1, 2, 3 indicate the group numbers between which the comparison was made;
4. Indices d_2 , d_7 indicate the time points compared for dynamic analysis.

Дослідження впливу ЕКСП на рівень дієнових кон'югатів (ДК) у тканинах серця щурів на моделі АМД продемонструвало суттєві зміни в динаміці на різних етапах спостереження. На 2-й день після моделювання АМД контрольні щури без лікування

The study of the effect of CEXP on the level of DC in the heart tissues of rats in the AMD model demonstrated significant changes in dynamics at various observation stages.

On the 2nd day after AMD modeling, untreated control rats showed a significant increase in DC levels up to

продемонстрували значне збільшення рівня ДК до 18,0 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [13,5; 19,5]), що на 252,9% перевищує показник інтактних щурів, у яких рівень ДК становив 5,1 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [5,0; 6,5]) ($p = 0,001$). Це свідчить про виражений оксидативний стрес, який виникає на фоні розвитку АМД і супроводжується утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема дієнових кон'югатів, що є маркером мембранного пошкодження. У групах, які отримували лікування ЕКСП та кордароном, рівень ДК був знижений порівняно з контролем і складав 15,0 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [13,0; 25,0]) та 12,0 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [10,0; 13,5]) відповідно. Однак, ці значення все ще були значно вищими порівняно з інтактними щурами, що вказує на неповне відновлення нормального рівня антиоксидантної активності.

На 7-й день рівень ДК у всіх групах знизився порівняно з показниками на 2 день. У щурів контрольної групи рівень ДК зменшився до 12,0 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [11,0; 13,5]), що на 33,3% менше порівняно з 2-м днем ($p = 0,04$), однак все ще залишався значно вищим порівняно з інтактними щурами ($p = 0,001$). У групі, що отримувала ЕКСП, рівень ДК становив 9,9 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [7,5; 11,4]), що на 34,0% менше порівняно з 2-м днем ($p = 0,01$) і на 17,5% більше порівняно з інтактними щурами ($p = 0,02$). У щурів, які отримували кордарон, рівень ДК був знижений до 8,0 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [5,0; 10,0]), що на 33,3% менше порівняно з 2-м днем ($p = 0,01$) та на 19,2% більше порівняно з інтактними щурами. Зниження рівня ДК на 7-й день у порівнянні з 2-м днем у всіх групах є свідченням певного відновлення функцій антиоксидантної системи, однак рівень ДК у групах лікування залишався вищим, ніж у групі інтактних щурів.

На 14-й день після моделювання АМД рівень ДК у всіх групах продовжував знижуватися. У щурів контрольної групи рівень ДК зменшився до 8,0 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [6,0; 9,0]), що на 55,6% менше порівняно з 2-м днем ($p = 0,01$) та на 33,3% менше порівняно з 7-м днем ($p = 0,01$). У щурів, які отримували ЕКСП, рівень ДК становив 5,0 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [4,5; 7,0]), що на 66,7% менше порівняно з 2-м днем ($p = 0,01$) і на 49,5% менше порівняно з 7-м днем ($p = 0,03$). У групі з кордароном рівень ДК був 6,0 мкмоль/г тканини (95% ДІ: [4,5; 7,5]), що на 50,0% менше порівняно з 2-м днем ($p = 0,02$) і на 25,0% менше порівняно з 7-м днем ($p = 0,1$). Таким чином, на 14-й день спостерігалось значне зниження рівня ДК в усіх групах, що свідчить про часткове відновлення функцій антиоксидантної системи, хоча рівень ДК все ще залишався вищим, ніж у інтактних щурів, особливо у групі з ЕКСП (табл. 3).

Отже, проведене дослідження мало на меті оцінити ефективність кріоекстракту серця поросят (ЕКСП) як потенційного засобу терапії, спрямованої на корекцію порушень антиоксидантного гомеостазу в умовах експериментальної моделі АМД у лабораторних щурів. Зокрема, дослідження фокусувалося на аналізі динаміки ключових біомаркерів окисного стресу (ТБК-РП, МДА, ДК) під впливом ЕКСП у порівнянні з традиційним антиаритмічним препаратом кордароном.

На тлі моделювання АМД спостерігалось істотне зростання рівнів ТБК-активних продуктів, малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів, що достовірно

18,0 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [13.5; 19.5]), which was 252.9% higher compared to intact rats, whose DC level was 5.1 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [5.0; 6.5]) ($p = 0.001$). This indicates pronounced oxidative stress accompanying AMD development, characterized by the formation of lipid peroxidation products, particularly diene conjugates, which serve as markers of membrane damage. In the groups receiving CEXP and cordarone treatment, the DC levels were reduced compared to the control group and amounted to 15.0 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [13.0; 25.0]) and 12.0 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [10.0; 13.5]), respectively. However, these values were still significantly higher than in intact rats, indicating incomplete restoration of normal antioxidant activity levels.

On the 7th day, DC levels decreased in all groups compared to the 2nd-day values.

In the control group rats, the DC level decreased to 12.0 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [11.0; 13.5]), which was 33.3% lower than on the 2nd day ($p = 0.04$), but still significantly higher compared to intact rats ($p = 0.001$). In the CEXP-treated group, the DC level was 9.9 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [7.5; 11.4]), 34.0% lower than on the 2nd day ($p = 0.01$) and 17.5% higher compared to intact rats ($p = 0.02$). In rats receiving cordarone, the DC level decreased to 8.0 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [5.0; 10.0]), which was 33.3% lower than on the 2nd day ($p = 0.01$) and 19.2% higher compared to intact rats. The reduction of DC levels on the 7th day compared to the 2nd day in all groups indicates a certain recovery of antioxidant system functions; however, DC levels in the treated groups remained higher than in the intact rats.

On the 14th day after AMD modeling, DC levels continued to decrease in all groups. In the control group rats, the DC level decreased to 8.0 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [6.0; 9.0]), which was 55.6% lower than on the 2nd day ($p = 0.01$) and 33.3% lower compared to the 7th day ($p = 0.01$). In the CEXP-treated rats, the DC level was 5.0 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [4.5; 7.0]), which was 66.7% lower compared to the 2nd day ($p = 0.01$) and 49.5% lower compared to the 7th day ($p = 0.03$). In the cordarone group, the DC level was 6.0 $\mu\text{mol/g}$ of tissue (95% CI: [4.5; 7.5]), which was 50.0% lower compared to the 2nd day ($p = 0.02$) and 25.0% lower compared to the 7th day ($p = 0.1$). Thus, by the 14th day, a significant decrease in DC levels was observed in all groups, indicating partial recovery of antioxidant system functions, although the DC levels still remained higher than in intact rats, particularly in the CEXP group (Table 3).

Thus, the conducted study aimed to assess the efficacy of heart cryoextract (CEXP) as a potential therapeutic agent targeting the correction of antioxidant homeostasis disturbances under experimental conditions of adrenaline-induced myocardial dystrophy (AMD) in laboratory rats. Specifically, the study focused on analyzing the dynamics of key oxidative stress biomarkers (TBARS, MDA, DC) under the influence of CEXP compared to the traditional antiarrhythmic drug cordarone.

Against the background of AMD modeling, a significant increase in the levels of TBARS, malondialdehyde, and diene conjugates was observed, clearly indicating the activation of lipid peroxidation processes characteristic of oxidative damage to cardiomyocytes, which is consistent with literature data regarding the role of oxidative stress in

Таблиця 3. Вплив екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят на рівень дієнових кон'югатів (ДК) у тканинах серця щурів на моделі адреналінової міокардіодистрофії, мкмоль/г тканини (Me [LQ; UQ], n = 84)

Table 3. Effect of Cryoextract of Cryopreserved Porcine Heart Fragments on the Level of Diene Conjugates (DC) in the Heart Tissues of Rats in the Model of Adrenaline-Induced Myocardial Dystrophy, $\mu\text{mol/g}$ of Tissue (Me [LQ; UQ], n = 84)

Строк Time Point	I група Group I	II група Group II	III група Group III	IV група Group IV	Рівень статистичної вірогідності [%] Level of Statistical Significance [%]			
	Інтактні щури Intact Rats	Контроль (АМД без лікування) Control (AMD without treatment)	АМД + ЕКСП AMD + CEXP	АМД+ кордарон (10 мг/кг) AMD + Cordarone (10 mg/kg)	p_{2-1}	p_{3-2}	p_{4-2}	p_{4-3}
2-й день Day 2	5,1 [5,0; 6,5]	18,0 [13,5; 19,5]	15,0 [13,0; 25,0]	12,0 [10,0; 13,5]	0,001 [252,9%]	0,3 [16,7%]	0,04 [33,3%]	0,06 [20,0%]
7-й день Day 7	5,5 [4,0; 6,0] $p_{d2} = 0,3$ [7,8%] ^{d2}	12,0 [11,0; 13,5] $p_{d2} = 0,04$ [-33,3%] ^{d2}	9,9 [7,5; 11,4] $p_{d2} = 0,01$ [-34,0%] ^{d2}	8,0 [5,0; 10,0] $p_{d2} = 0,01$ [-33,3%] ^{d2}	0,001 [118,2%]	0,02 [17,5%]	0,008 [33,3%]	0,2 [19,2%]
14-й день Day 14	5,3 [4,5; 6,0] $p_{d2} = 0,3$ [3,92%] ^{d2} $p_{d7} = 0,4$ [3,6%] ^{d7}	8,0 [6,0; 9,0] $p_{d2} = 0,01$ [-55,6%] ^{d2} $p_{d7} = 0,01$ [-33,3%] ^{d7}	5,0 [4,5; 7,0] $p_{d2} = 0,01$ [-66,7%] ^{d2} $p_{d7} = 0,03$ [-49,5%] ^{d7}	6,0 [4,5; 7,5] $p_{d2} = 0,02$ [-50,0%] ^{d2} $p_{d7} = 0,1$ [-25,0%] ^{d7}	0,02 [50,9%]	0,06 [37,5%]	0,1 [25,0%]	0,4 [20,0%]

Примітки:

1. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексами 1, 2, 3 вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння;
4. Індексами d_2 , d_7 вказано строки дослідження, з показниками яких проведено порівняння в динаміці.

Notes:

1. p_{2-1} – level of statistical significance of differences between indicators;
2. [%] – percentage difference between indicators;
3. Indices 1, 2, 3 indicate the group numbers between which the comparison was made;
4. Indices d_2 , d_7 indicate the time points in the study compared for dynamic analysis.

свідчить про активацію процесів ліпопероксидації, характерних для окисдативного ушкодження кардіоміоцитів, що узгоджується з даними літератури про роль ОС у патофізіології кардіоміопатії [1, 6, 30]. Лікування ЕКСП та кордароном сприяло зниженню рівня ДК, хоча у жодній з груп рівень не досяг значень, характерних для інтактних щурів. Це свідчить про певну ефективність обох препаратів у корекції окисдативного стресу, однак для досягнення повного відновлення функцій антиоксидантної системи потрібні додаткові дослідження. При цьому, в деяких дослідженнях показано, що аміодарон може захищати кардіоміоцити від ушкоджень, спричинених ОС, шляхом безпосереднього поглинання вільних радикалів кисню [30, 31].

Найбільші зміни відзначалися на 2-гу добу після моделювання патології, що корелює з гострою фазою розвитку окисного стресу. Лікування ЕКСП сприяло достовірному зменшенню вказаних маркерів вже на ранньому етапі, демонструючи 33,7% зниження ТБК-РП, що є вірогідним підтвердженням антиоксидантного потенціалу даного препарату.

На подальших етапах спостереження (7-ма та 14-та доба) позитивна динаміка зменшення маркерів ліпопероксидації зберігалася в усіх групах, однак рівні МДА та ДК залишалися вищими за значення інтактних тварин, що свідчить про неповне відновлення антиоксидантного балансу навіть на тлі терапії. Варто зазначити, що зниження рівня окиснювальних маркерів у групі ЕКСП загалом не поступалося,

the pathophysiology of cardiomyopathy [1, 6, 30]. Treatment with CEXP and cordarone contributed to the reduction of DC levels, although in neither group did the levels reach those typical for intact rats. This suggests a certain efficacy of both agents in correcting oxidative stress; however, additional studies are required to achieve full restoration of antioxidant system functions. At the same time, a number of studies have shown that amiodarone may protect cardiomyocytes from damage caused by oxidative stress by directly scavenging reactive oxygen species [30, 31].

The most significant changes were observed on the 2nd day after pathology modeling, correlating with the acute phase of oxidative stress development. CEXP treatment resulted in a significant reduction of the studied markers at an early stage, demonstrating a 33.7% decrease in TBARS, providing reliable evidence of the antioxidant potential of the extract.

At later observation stages (7th and 14th days), the positive trend of decreasing lipid peroxidation markers persisted in all groups; however, MDA and DC levels remained higher than in intact animals, indicating incomplete restoration of antioxidant balance even with therapy.

It is noteworthy that the reduction in oxidative markers in the CEXP group was generally not inferior to, and in some cases even exceeded, the effectiveness of cordarone therapy, with intergroup differences not reaching statistical significance, suggesting comparable efficacy of both treatments.

Experiments on cultured human cardiomyocytes have

а подекуди навіть перевищувало ефективність терапії кордароном, при цьому міжгрупові відмінності не досягали статистичної значущості, що вказує на співмірну ефективність обох препаратів.

В експериментах на культурах людських кардіоміоцитів аміодарон у терапевтичних концентраціях знижував потенціал мітохондріальної мембрани та синтез АТФ, що свідчить про можливе порушення рівноваги між АФК і антиоксидантними системами. Водночас при застосуванні нижчих чи цільових доз препарат підтримував стабільність дихального ланцюга та обмежував надлишкову мітохондріальну генерацію АФК [31].

Як зазначає останній огляд, оксидативний стрес виступає ключовим механізмом аміодарон-індукованої токсичності: накопичення АФК за одночасного виснаження ендогенних антиоксидантів порушує функцію дихального ланцюга, запускає запальну реакцію та сприяє накопиченню окиснених білків і ліпідів. Це підкреслює необхідність точного підбору дози й способу введення аміодарону для посилення його антиоксидантного захисту і мінімізації токсичних ефектів [32, 33].

Таким чином, отримані результати дають підстави вважати кріоекстракт серця поросят перспективним засобом у складі патогенетичної терапії АМД, спрямованої на зниження рівня ОС, стабілізацію мембран, відновлення активності ферментів антиоксидантного захисту та збереження редокс-гомеостазу. Водночас відсутність повного відновлення показників до рівня інтактних тварин навіть через 14 діб терапії вказує на необхідність подальших досліджень для оптимізації дозування, термінів лікування та можливої комбінованої терапії з іншими засобами антиоксидантної дії.

ВИСНОВКИ

Застосування кріоекстракту серця поросят знижує рівень ОС, так на 2-гу добу після моделювання АМД екстракт кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕКСП) зменшив рівень ТБК-РП у тканинах серця щурів на 33,7% ($p < 0,001$) і рівень дієнових кон'югатів на 16,7% ($p > 0,05$), що свідчить про раннє пригнічення ліпопероксидації.

Кріоекстракт серця є ефективним засобом корекції оксидативного дисбалансу при АМД, і за рівнем впливу на основні біомаркери ОС не поступається кордарону. Порівняно з групою, яка отримувала кордарон (10 мг/кг), різниця в зниженні маркерів ОС (ТБК-РП, МДА, ДК) не досягала статистичної значущості на всіх етапах спостереження ($p = 0,15-0,35$), що підтверджує подібну кардіопротекторну активність обох засобів.

Зниження рівня малонового діальдегіду в сироватці крові на 29,5–37,2% (ЕКСП) та на 31,5–38,4% (кордарон) підтверджує, що обидва препарати не лише локально захищають міокард, а й пом'якшують загальний системний окисний стрес.

shown that amiodarone at therapeutic concentrations reduces mitochondrial membrane potential and ATP synthesis, indicating a potential disruption of the balance between ROS and antioxidant systems. Meanwhile, at lower or targeted doses, the drug maintained respiratory chain stability and limited excessive mitochondrial ROS generation [31].

As noted in a recent review, oxidative stress acts as a key mechanism of amiodarone-induced toxicity: accumulation of ROS along with depletion of endogenous antioxidants impairs respiratory chain function, triggers an inflammatory response, and promotes the accumulation of oxidized proteins and lipids. This highlights the necessity for careful selection of amiodarone doses and administration methods to enhance its antioxidant protection while minimizing toxic effects [32, 33].

Thus, the obtained results suggest that heart cryoextract holds promise as a component of pathogenetic therapy for AMD, aimed at reducing oxidative stress levels, stabilizing membranes, restoring antioxidant defense enzyme activity, and maintaining redox homeostasis. At the same time, the lack of complete restoration of parameters to those of intact animals even after 14 days of therapy indicates the need for further research to optimize dosage, treatment duration, and potential combination with other antioxidant agents.

CONCLUSIONS

The use of heart cryoextract reduces oxidative stress (OS); thus, on the 2nd day after AMD modeling, the cryoextract of cryopreserved porcine heart fragments (CEXP) decreased TBARS levels in rat heart tissues by 33.7% ($p < 0.001$) and diene conjugate levels by 16.7% ($p > 0.05$), indicating early suppression of lipid peroxidation.

Heart cryoextract is an effective agent for correcting oxidative imbalance in AMD, and in terms of its impact on key OS biomarkers, it is not inferior to cordarone. Compared to the group treated with cordarone (10 mg/kg), the difference in the reduction of OS markers (TBARS, MDA, DC) did not reach statistical significance at any observation stage ($p = 0.15-0.35$), confirming the similar cardioprotective activity of both agents.

The reduction of malondialdehyde levels in blood serum by 29.5–37.2% (CEXP) and by 31.5–38.4% (cordarone) confirms that both agents not only provide local myocardial protection but also alleviate overall systemic oxidative stress.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Peng M.L., Fu Y., Wu C.W., Zhang Y., Ren H., Zhou S.S. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. 907757 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907757>
- Li Y., Ge S., Peng Y., Chen X. Inflammation and cardiac dysfunction during sepsis, muscular dystrophy, and myocarditis. *Burns & Trauma*. 2013. Vol. 1, № 3. P. 2321–3868. DOI: <https://doi.org/10.4103/2321-3868.123072>
- Komorovsky R., Desideri A., Coscarelli S., Cortigiani L., Celegon L. Impact of carotid arterial narrowing on outcomes of patients with acute coronary syndromes. *American Journal of Cardiology*. 2004. Vol. 93. №12. P. 1552-1555. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.012>
- Liu M., Lv J., Pan Z., Wang D., Zhao L., Guo X. Mitochondrial dysfunction in heart failure and its therapeutic implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. 945142 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.945142>
- Shah A.K., Bhullar S.K., Elimban V., Dhalla N.S. Oxidative stress as a mechanism for functional alterations in cardiac hypertrophy and heart failure. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10, № 6. 931 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10060931>
- Dhalla N.S., Elimban V., Bartekova M., Adameova A. Involvement of oxidative stress in the development of subcellular defects and heart disease. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, № 2. 393 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020393>
- Fabiani I., Aimò A., Grigoratos C., Emdin M., Passino C. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Failure Reviews*. 2021. Vol. 26. P. 881–890. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10063-9>
- Liu Z.Y., Song K., Tu B., Lin L.C., Sun H., Lin H., Zhou L. Crosstalk between oxidative stress and epigenetic marks: new roles and therapeutic implications in cardiac fibrosis. *Redox Biology*. 2023. Vol. 65. 102820 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102820>
- Nicol M., Deniau B., Rahli R., Essiz M., Brun G., Bichat F. et al. Streptozotocin induced hyperglycemia unmasks cardiotoxicity induced by doxorubicin. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. 8104 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91824-0>
- Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure. *Circulation Journal*. 2008. Vol. 72, Suppl. A. P. A31–A37. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0014>
- Zhao T., Wu W., Sui L., Yu W., Hu Y., Zhang C. et al. Reactive oxygen species based nanomaterials for the treatment of myocardial ischemia–reperfusion injuries. *Bioactive Materials*. 2021. Vol. 7. P. 47–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.06.006>
- San Millán I. The key role of mitochondrial function in health and disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023. Vol. 12, № 4. 782 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12040782>
- Zhang M., Liu Q., Meng H., Zhang Y., Li Y., Zhang W. et al. Ischemia reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. Vol. 9. 12 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01688-x>
- Rosa C.M., Campos D.H.S., Reyes D.R.A., Fernandes A.A., Martinez P.F., Okoshi K. et al. Effects of the SGLT2 inhibition on cardiac remodeling in streptozotocin induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, № 5. 982 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11050982>
- Маркова О.О., Попович І.Л., Церковнюк А.В., Баріяляк Л.Г. *Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму*. Київ: Комп'ютерпрес, 1997. 126 с.
- Tanwar S.S., Dwivedi S., Khan S., Thakur P., Narang R., Wadhwa S. et al. Cardiomyopathies and a brief insight into DOX induced cardiomyopathy. *The Egyptian Heart Journal*. 2025. Vol. 77. 29 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43044-025-00628-0>
- Liu B.Y., Li L., Liu G.L., Li Y.J., Liu J., Yu H.Y., Zheng Q.S. Baicalein attenuates cardiac hypertrophy in mice via suppressing oxidative stress and activating autophagy in cardiomyocytes. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021. Vol. 42, № 5. P. 701–714. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0496-1>
- Liu X.J., Lv Y.F., Cui W.Z., Li Y.Q., Wu Y., Wang X.M. et al. Icarin inhibits hypoxia/reoxygenation induced ferroptosis of cardiomyocytes via regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *FEBS Open Bio*. 2021. Vol. 11, № 11. P. 2966–2976. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13276>
- Ren B.C., Zhang Y.F., Liu S.S., Zeng Y., Wang Y.Y., Hu Y.Y. et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1, Foxo1 and PI3K/Akt signalling pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020. Vol. 24, № 21. P. 12355–12367. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15725>

REFERENCES

- Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:907757. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907757>
- Li Y, Ge S, Peng Y, Chen X. Inflammation and cardiac dysfunction during sepsis, muscular dystrophy, and myocarditis. *Burns & Trauma*. 2013;1(3):2321–3868. DOI: <https://doi.org/10.4103/2321-3868.123072>
- Komorovsky R, Desideri A, Coscarelli S, Cortigiani L, Celegon L. Impact of carotid arterial narrowing on outcomes of patients with acute coronary syndromes. *American Journal of Cardiology*. 2004;93(12):1552-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.012>
- Liu M, Lv J, Pan Z, Wang D, Zhao L, Guo X. Mitochondrial dysfunction in heart failure and its therapeutic implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:945142. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.945142>
- Shah AK, Bhullar SK, Elimban V, Dhalla NS. Oxidative stress as a mechanism for functional alterations in cardiac hypertrophy and heart failure. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6):931. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10060931>
- Dhalla NS, Elimban V, Bartekova M, Adameova A. Involvement of oxidative stress in the development of subcellular defects and heart disease. *Biomedicines*. 2022;10(2):393. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020393>
- Fabiani I, Aimò A, Grigoratos C, Emdin M, Passino C. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Failure Reviews*. 2021;26:881–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10063-9>
- Liu ZY, Song K, Tu B, Lin LC, Sun H, Lin H, Zhou L. Crosstalk between oxidative stress and epigenetic marks: new roles and therapeutic implications in cardiac fibrosis. *Redox Biology*. 2023;65:102820. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102820>
- Nicol M, Deniau B, Rahli R, Essiz M, Brun G, Bichat F, et al. Streptozotocin induced hyperglycemia unmasks cardiotoxicity induced by doxorubicin. *Scientific Reports*. 2025;15:8104. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91824-0>
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure. *Circulation Journal*. 2008;72(A):A31–7. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0014>
- Zhao T, Wu W, Sui L, Yu W, Hu Y, Zhang C, et al. Reactive oxygen species based nanomaterials for the treatment of myocardial ischemia–reperfusion injuries. *Bioactive Materials*. 2021;7:47–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.06.006>
- San Millán I. The key role of mitochondrial function in health and disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4):782. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12040782>
- Zhang M, Liu Q, Meng H, Zhang Y, Li Y, Zhang W, et al. Ischemia reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9:12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01688-x>
- Rosa CM, Campos DHS, Reyes DRA, Fernandes AA, Martinez PF, Okoshi K, et al. Effects of the SGLT2 inhibition on cardiac remodeling in streptozotocin induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Antioxidants*. 2022;11(5):982. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11050982>
- Markova OO, Popovych IL, Tserkovniuk AV, Baryliak LG. Adrenal myocardial dystrophy and body reactivity. Kyiv: Komp'uterpres; 1997. 126 p. (In Ukrainian)
- Tanwar SS, Dwivedi S, Khan S, Thakur P, Narang R, Wadhwa S, et al. Cardiomyopathies and a brief insight into DOX induced cardiomyopathy. *The Egyptian Heart Journal*. 2025;77:29. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43044-025-00628-0>
- Liu BY, Li L, Liu GL, Li YJ, Liu J, Yu HY, Zheng QS. Baicalein attenuates cardiac hypertrophy in mice via suppressing oxidative stress and activating autophagy in cardiomyocytes. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021;42(5):701–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0496-1>
- Liu XJ, Lv YF, Cui WZ, Li YQ, Wu Y, Wang XM, et al. Icarin inhibits hypoxia/reoxygenation induced ferroptosis of cardiomyocytes via regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *FEBS Open Bio*. 2021;11(11):2966–76. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13276>
- Ren BC, Zhang YF, Liu SS, Zeng Y, Wang YY, Hu YY, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1, Foxo1 and PI3K/Akt signalling pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(21):12355–67. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15725>

20. Cai W., Chong K., Huang Y., Huang C., Yin L., Lin C., et al. Empagliflozin improves mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy by modulating ketone body metabolism and oxidative stress. *Redox Biology*. 2023; Vol. 69. 103010 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.103010>
21. Huang K., Luo X., Liao B., Zhao M., Tang Q., Wang Y. et al. Insights into SGLT2 inhibitor treatment of diabetic cardiomyopathy: focus on the mechanisms. *Cardiovascular Diabetology*. 2023; Vol. 22. 86 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01816-5>
22. Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Коморовський Р.Р., Чиж М.О. Ультразвукова характеристика функціональних змін міокарда при застосуванні кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на моделі аутоімунного міокардиту. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т. 31, № 6. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>
23. Гладких Ф.В., Чиж М.О., Кошурба І.В., Белочкіна І.В., Коморовський Р.Р., Марченко М.М., Кошурба Ю.В. Антрациклінові ушкодження серця та вплив кріоекстракту плаценти на стан міокарда при доxorубіциновій кардіоміопатії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31, № 2. С. 190–205. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>
24. Дзигалюк О.В., Степанюк Г.І., Заїчко Н.В., Коваленко С.І., Шабельник К.П. Характеристика впливу 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл]бензойної кислоти (ПК 66) на перебіг адреналінової міокардіодистрофії в щурів за даними біохімічних досліджень. *Медицина та клінічна хімія*. 2016. Т. 18, № 4. С. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7249>
25. Гальченко С.Є. Екстракти кріоконсервованих фрагментів ксеноорганів: одержання та біологічна дія. *Проблеми кріобіології*. 2005. Т. 15, № 3. С. 403–406.
26. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980; Vol. 15, № 3. P. 137–140.
27. Yahyavi H., Kaykhali M., Hashemi M. A rapid spectrofluorimetric method for the determination of malondialdehyde in human plasma after its derivatization with thiobarbituric acid and vortex-assisted liquid–liquid microextraction. *RSC Advances*. 2016; Vol. 6, № 3. P. 2361–2367. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA22079C>
28. Pharaoh G., Brown J.L., Sataranatarajan K., Street K., Regnier F., Kinter M., Van Remmen H. Simple and sensitive method for the quantitative determination of lipid hydroperoxides by liquid chromatography/mass spectrometry. *Antioxidants*. 2022; Vol. 11, № 2. 229 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11020229>
29. Zar J.H. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 2014. 960 p.
30. Ide T., Tsutsui H., Kinugawa S., Utsumi H., Takeshita A. Amiodarone protects cardiac myocytes against oxidative injury by its free radical scavenging action. *Circulation*. 1999; Vol. 100, № 7. P. 690–692. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.7.690>
31. Krajčová A., Němcová V., Halačová M., Waldauf P., Balík M., Duška F. Amiodarone but not propafenone impairs bioenergetics and autophagy of human myocardial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2023; Vol. 477. 116676 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116676>
32. Bulut S., Aksakal E., Süleyman H. Pathogenesis of amiodarone related toxicity. *Archives of Basic and Clinical Research*. 2025; Vol. 7, № 1. P. 68–70. DOI: <https://doi.org/10.5152/ABCR.2025.24264>
33. Іванова Ю.В., Граматюк С.М., Естрін С.І., Криворучко І.А., Кравченко Т.В., Перемот Я.О., Ковальчук А.О. Трансплантація аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин в лікуванні хронічної серцевої недостатності при дилатаційній кардіоміопатії: клінічне спостереження. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2025. Т. 33, №1. С. 112–118. DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(1\).112-118](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(1).112-118)
20. Cai W., Chong K., Huang Y., Huang C., Yin L., Lin C., et al. Empagliflozin improves mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy by modulating ketone body metabolism and oxidative stress. *Redox Biology*. 2023;69:103010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.103010>
21. Huang K., Luo X., Liao B., Zhao M., Tang Q., Wang Y., et al. Insights into SGLT2 inhibitor treatment of diabetic cardiomyopathy: focus on the mechanisms. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22:86. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01816-5>
22. Hladkykh FV, Lyadova TI, Komorovskyi RR, Chyzh MO. Ultrasonographic characteristics of myocardial functional changes with the use of mesenchymal stem cell-conditioned medium in an autoimmune myocarditis model. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(6):35–46. DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546> (In Ukrainian)
23. Hladkykh FV, Chyzh MO, Koshurba IV, Bielochkina IV, Komorovskyi RR, Marchenko MM, Koshurba YV. Anthracycline-induced heart damage and the effect of placenta cryoextract on myocardium in doxorubicin cardiomyopathy. *Ukrainian Radiological and Oncological Journal*. 2023;31(2):190–205. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>
24. Dzhigalyuk OV, Stepaniuk HI, Zaichko NV, Kovalenko SI, Shabelnyk KP. Characterization of the effect of 4-[4-oxo-4H-quinazolin-3-yl]benzoic acid (PC 66) on the course of adrenaline-induced myocardial dystrophy in rats based on biochemical studies. *Medical and Clinical Chemistry*. 2016;18(4):16–22. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7249>
25. Halchenko SYe. Extracts of cryopreserved xenogenic organ fragments: preparation and biological effects. *Problems of Cryobiology*. 2005;15(3):403–6. (In Ukrainian)
26. Asakawa T, Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980;15(3):137–40.
27. Yahyavi H, Kaykhali M, Hashemi M. A rapid spectrofluorimetric method for the determination of malondialdehyde in human plasma after its derivatization with thiobarbituric acid and vortex-assisted liquid–liquid microextraction. *RSC Advances*. 2016;6(3):2361–7. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA22079C>
28. Pharaoh G, Brown JL, Sataranatarajan K, Street K, Regnier F, Kinter M, Van Remmen H. Simple and sensitive method for the quantitative determination of lipid hydroperoxides by liquid chromatography/mass spectrometry. *Antioxidants*. 2022;11(2):229. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11020229>
29. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. Englewood Cliffs: Prentice Hall; 2014. 960 p.
30. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Utsumi H, Takeshita A. Amiodarone protects cardiac myocytes against oxidative injury by its free radical scavenging action. *Circulation*. 1999;100(7):690–2. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.7.690>
31. Krajčová A, Němcová V, Halačová M, Waldauf P, Balík M, Duška F. Amiodarone but not propafenone impairs bioenergetics and autophagy of human myocardial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2023;477:116676. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116676>
32. Bulut S, Aksakal E, Süleyman H. Pathogenesis of amiodarone related toxicity. *Archives of Basic and Clinical Research*. 2025;7(1):68–70. DOI: <https://doi.org/10.5152/ABCR.2025.24264>
33. Ivanova YV, Hramatyuk SM, Estrin SI, Kryvoruchko IA, Kravchenko TV, Peremot YA, Kovalchuk AO. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy: a clinical case. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2025;33(1):112–8. (In Ukrainian) DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(1\).112-118](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(1).112-118)

Перспективи подальших досліджень

ЕКСП може мати кращий профіль біосумісності та менший ризик побічних ефектів у зв'язку з його біогенним походженням, що відкриває перспективи для його подальшого клінічного вивчення та можливого впровадження в медичну практику як кардіопротекторного засобу з вираженим антиоксидантним потенціалом.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими

Prospects for further research

The cardiac cryo-extract (EXP) may offer a superior biocompatibility profile and a lower risk of adverse effects due to its biogenic origin, opening prospects for further clinical investigation and potential incorporation into medical practice as a cardioprotective agent with pronounced antioxidant potential.

Conflict of interest

The authors of the manuscript hereby consciously declare the absence of any actual or potential conflicts of interest with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose

організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – виконуючий обов'язки завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net,
моб.: +38 (097) 361-68-61

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті.

Матвієнко Марія Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (050) 161-98-36

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук, докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: ідея дослідження, розробка дизайну, проведення експериментальних досліджень, статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

products, services, or financial support may be related to the subject matter of the submitted materials or who may have sponsored the conducted research.

Funding information

This study was funded by the State Budget of Ukraine. The research was conducted within the framework of the departmental scientific project of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, entitled «Features of the Course of Destructive-Inflammatory and Reparative Processes Under the Influence of Low Temperatures and Cryoextracts of Mammalian Organs», implementation period: 2022–2026; project supervisor: Acting Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher M.O. Chyzh.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Chyzh Mykola Oleksiiovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
tel.: +38 (097) 361-68-61

Author's contribution: research concept and design, experiment implementation, data collection, final approval of the article.

Matvieienko Mariia Serhiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (050) 161-98-36

Author's contribution: data analysis and interpretation, article writing, article editing, final approval of the article.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Doctoral student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: research idea, design development, selection of literary sources, conducting experimental studies, statistical processing of the obtained data, writing the text of the article.

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь в обговоренні результатів роботи, редагування тексту статті.

Коморовський Роман Ростиславович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, Україна, 46001;
е-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua
моб.: +38 (097) 981-49-77

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь в обговоренні отриманих результатів, редагування рукопису.

Козлова Тетяна Владиславівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
е-mail: kozlova@karazin.ua
моб.: +38 (098) 392-47-23

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь у обговоренні отриманих результатів, редагування рукопису.

е-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: selection of literary sources, participation in the discussion of work results, editing of the text of the article.

Komorovsky Roman Rostyslavovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the I.Ya. Horbachevskyi Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 1 Maidan Voli, Ternopil, Ukraine, 46001;
е-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua
tel.: +38 (097) 981-49-77

Author's contribution: selection of literary sources, participation in the discussion of the obtained results.

Kozlova Tetyana Vladyslavivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq, Kharkiv, Ukraine, 61022;
е-mail: kozlova@karazin.ua
tel.: +38 (098) 392-47-23

Author's contribution: selection of literary sources, participation in the discussion of the obtained results.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
01.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-03>
УДК: 615.8



Генерація активних форм кисню в лейкоцитах щурів за умов впливу різних концентрацій ортованадату гадоліній-ітрію при пероральному введенні

Наконечна О.А.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2614-1587>, e-mail: oksana.nakonechna69@gmail.com
Бачинський Р.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7141-0435>, e-mail: ruslanbach1974@gmail.com
М'ясоєдов В.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7135-4672>, e-mail: vmyasoedov21@gmail.com
Векшин В.О.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2834-8773>, e-mail: myposta2014@gmail.com
Бондаренко М.А.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0203-0161>, e-mail: bondaren.koma3007@gmail.com
Вишницька І.А.², <https://orcid.org/0000-0003-3880-201X>, e-mail: ivyshnitska@mail.sjsm.org
Клочков В.К.³, <https://orcid.org/0000-0002-8080-1195>, e-mail: 12fulkv@gmail.com

¹Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Медична школа біохімії та медичної генетики Сент-Джеймс,
Інкорпорована служба розвитку людських ресурсів, Англія.

³Інститут сцинтиляційних матеріалів Національної академії
наук України, Харків, Україна

Reactive oxygen species generation in leucocytes of rats under the influence of different concentrations of yttrium gadolinium orthovanadate during oral administration

Nakonechna O.A.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2614-1587>, e-mail: oksana.nakonechna69@gmail.com.
Bachynskiy R.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7141-0435>, e-mail: ruslanbach1974@gmail.com
Miasoedov V.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7135-4672>, e-mail: vmyasoedov21@gmail.com
Vekshyn V.O.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2834-8773>, e-mail: myposta2014@gmail.com
Bondarenko M.A.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0203-0161>, e-mail: bondaren.koma3007@gmail.com
Vyshnitska I.A.², <https://orcid.org/0000-0003-3880-201X>, e-mail: ivyshnitska@mail.sjsm.org
Klochkov V.K.³, <https://orcid.org/0000-0002-8080-4672>, e-mail: 12fulkv@gmail.com

¹Kharkiv National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Biochemistry and Medical Genetics Saint James School of Medicine,
Human Resources Development Services Incorporated, Anguilla

³Institute for Scintillation Materials National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

розчини ортованадату гадоліній-ітрію активованого європієм, наночастинки, активні форми кисню, лейкоцити.

Для кореспонденції:

Наконечна Оксана Анатоліївна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра біологічної хімії; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, 61022, Україна;
e-mail: oa.nakonechna@knmu.edu.ua

© Наконечна О.А., Бачинський Р.О.,
М'ясоєдов В.В., Векшин В.О.,
Бондаренко М.А., Вишницька І.А.,
Клочков В.К., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Використання модифікованих випромінюванням наночастинок може привести до більш високого утворення активних форм кисню (АФК), що згодом призведе до більшої цитотоксичності та генотоксичності по відношенню до пухлин. Таким чином, при застосуванні наноматеріалів сумісно з опроміненням можна спостерігати синергізм впливу чинників.

Мета роботи – проведення порівняльної характеристики впливу наночастинок ортованадату гадоліній ітрію, активованого європієм, в концентраціях 100 та 200 мкг/кг, без опромінення та при попередньому УФ-опроміненні, при пероральному введенні їх розчинів, на генерацію активних форм кисню у лейкоцитах периферичної крові щурів.

Матеріали та методи. Експеримент проводили на 30 статевозрілих щурах-самцях популяції WAG, яких випадковим чином розподілили на 5 груп (по 6 тварин у кожній). Перша група – контрольна (щури отримували питну воду), 2-га та 3-тя групи тварин, яким протягом 14 діб вводили водні розчини ортованадату гадоліній-ітрію активованого європієм ($GdYVO_4:Eu^{3+}$), відповідно в дозі 100 мкг/кг маси тіла тварини (2-га група, Gd-100) і 200 мкг/кг (3-тя група, Gd-200); тварини 4-ї і 5-ї груп тварин, отримували протягом 14 діб аналогічну дозу водних розчинів наночастинок, тобто 100 мкг/кг (4-та група, Gd(UV)-100) і 200 мкг/кг (5-та група, Gd(UV)-200), що були попередньо опромінені УФ-світлом. Воду та водні

розчини наночастинок вводили щурам перорально за допомогою дозової піпетки з наконечником.

Результати та їх обговорення. Показано, що здатність наночастинок $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ генерувати АФК у лейкоцитах збільшується після попередньої їх активації УФ світлом та є дозозалежною. При введенні тваринам розчину наночастинок $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ попередньо УФ-опроміненої дози 200 мкг/кг маси тіла тварини, значення показників утворення АФК у лейкоцитах щурів збільшується відносно контрольної групи практично на 15%.

Висновки. Таким чином, наночастинок $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ мають перспективу використання в якості допоміжного засобу для підвищення ефективності променевої терапії в лікуванні онкопатології, оскільки селективна генерація АФК у клітинах пухлин активує шляхи клітинної смерті. Більш того, спираючись на проведені нами експериментальні дослідження, можна сподіватися, що використання наночастинок $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$, що попередньо піддавались дії УФ опромінення, значно підсилять генерацію АФК під дією високоенергетичного опромінення (променева терапія).

Для цитування:

Наконечна О.А., Бачинський Р.О., М'ясоєдов В.В., Векшин В.О., Бондаренко М.А., Вишницька І.А., Ключков В.К. Генерація активних форм кисню в лейкоцитах щурів за умов впливу різних концентрацій ортованадату гадоліній-ітрію при пероральному введенні. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 2 (53). С. 194–210. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-03>

Keywords:

europium-activated gadolinium-yttrium orthovanadate solutions, nanoparticles, reactive oxygen species, leukocytes.

For correspondence:

Nakonechna Oksana Anatoliivna
Kharkiv National Medical University
Ministry of Health of Ukraine;
4 Nauky Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine;
e-mail: oa.nakonechna@knmu.edu.ua

© Nakonechna O.A.,
Bachynskiy R.O., Miasoiedov V.V.,
Vekshyn V.O., Bondarenko M.A.,
Vyshnytska I.A., Klochkov V.K., 2025

ABSTRACT

Background. The use of radiation-modified nanoparticles can lead to higher formation of reactive oxygen species (ROS), which will subsequently lead to greater cytotoxicity and genotoxicity towards tumors. Thus, when using nanomaterials in combination with irradiation, synergism of the effects of factors can be observed.

Purpose –The aim of this research was to elucidate the effect of Europium-activated hydrogenated gadolinium yttrium nanoparticles at concentrations of 100 and 200 µg/kg, without irradiation and with preliminary UV irradiation, on the generation of reactive oxygen species (ROS) in peripheral blood leukocytes of rats.

Materials and Methods. The experiment was performed on 30 sexually mature male rats of the WAG population, which were randomly divided into 5 groups (6 animals in each). The first group was the control group (rats received drinking water), groups 2 and 3 of animals were administered aqueous solutions of europium-activated gadolinium yttrium orthovanadate ($\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$) for 14 days, respectively, at a dose of 100 µg/kg of animal body weight (group 2, Gd-100) and 200 µg/kg (group 3, Gd-200); animals of groups 4 and 5 of animals received a similar dose of aqueous solutions of nanoparticles for 14 days, i.e. 100 µg/kg (group 4, Gd(UV)-100) and 200 µg/kg (group 5, Gd(UV)-200), which were previously irradiated with UV light. Water and aqueous solutions of nanoparticles were administered to rats orally using a dosing pipette with a tip.

Results. It has been shown that the ability of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ nanoparticles to generate ROS in leukocytes increases after their prior activation by UV light and is dose-dependent. When animals are administered a solution of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ nanoparticles previously UV-irradiated at a dose of 200 µg/kg of animal body weight, the value of ROS formation indicators in rat leukocytes increases by almost 15% compared to the control group.

Conclusions. Thus, $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ nanoparticles have a prospect for use as an auxiliary agent for increasing the effectiveness of radiotherapy in the treatment of oncopathology, since the selective generation of ROS in tumor cells activates cell death pathways. Moreover, based on our experimental studies, we can hope that the use of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ nanoparticles, previously subjected to UV irradiation, will significantly enhance the generation of ROS under the influence of high-energy irradiation (radiation therapy).

For citation:

Nakonechna OA, Bachynskiy RO, Miasoiedov VV, Vekshyn VO, Bondarenko MA, Vyshnytska IA, Klochkov VK. Reactive oxygen species generation in leucocytes of rats under the influence of different concentrations of yttrium gadolinium orthovanadate during oral administration. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025; 33(2(53)):194–210. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-03>

ВСТУП

Сучасний розвиток нанотехнологій дав можливість маніпулювати структурами на атомному рівні, що, в свою чергу, дозволило створювати структури

INTRODUCTION

Current development of nanotechnology has made it possible to manipulate structures at the atomic level, which, in turn, has made it possible to create the particles

розміром від 1 до 100 нм [1, 2]. Наночастинки (НЧ) мають унікальні оптичні, електричні, магнітні та біологічні властивості, які забезпечуються співвідношенням площі поверхні до об'єму. Отже, властивості НЧ більш підпорядковуються законам квантової механіки [3, 4].

Наномедицина відноситься до тієї галузі науки, яка поєднує нанотехнології із застосуванням лікарських препаратів та діагностичних методів для покращення здатності впливати на певні клітини або тканини. Наномедицина передбачає візуалізацію, діагностику та адресну доставку ліків до органів-мішеней, що може надати допомогу у лікуванні різних захворювань.

Останніми роками спостерігається підвищений науковий інтерес до неорганічних наноматеріалів на основі рідкісноземельних металів [5]. Здатність їх колоїдних розчинів до люмінесценції дозволяє значно розширити можливості моніторингу біохімічних процесів, що відбуваються в організмі. Завдяки незначній токсичності та унікальним оптичним властивостям вони все частіше знаходять застосування в фармакології та медицині [6].

Найбільш поширеним є дослідження щодо застосування колоїдних розчинів, які містять іони лантановидів. Системи на основі лантановидів, до яких належать елементи від церію до лутетію, вважаються неінвазивним інструментом, тому вони особливо популярні у біохімічних дослідженнях [7]. Можна відзначити їх використання в медицині як при лікуванні онкологічних захворювань, так і як контрастні реагенти в комп'ютерній томографії. Застосування цих розчинів дозволяє проводити люмінесцентний аналіз клітин за рахунок автолюмінесценції біологічного матеріалу. Особливо ефективними люмінофорами вважаються ортованадати металів, які були активовані рідкісноземельними елементами. Інтенсивне світіння таких речовин у межах видимого діапазону викликається перенесенням енергії від іона ванадату до активатора [8]. Найбільший інтерес для створення люмінесцентних міток представляють іони європію, які мають заповнений рівень енергії $4f$. Люмінесценція солей таких лантановидів є слабкою через низький коефіцієнт екстинкції; але вона значно зростає при ступені окиснення металу Me^{3+} , тому в практичних дослідженнях зазвичай використовуються хелатні комплекси лантановидів з різними органічними лігандами [9].

Відомо, що лантановиди здатні ефективно регулювати біохімічні процеси у клітинах, завдяки чому їх використовують у медицині [10]. Через те, що іонний радіус лантану близький до такого у кальцію, він може замінювати кальцій і безпосередньо впливати на кальцій-залежні процеси в клітинах. Сам лантан може конкурувати не тільки з іонами кальцію, а й також магнію та інших металів змінної валентності, таких як марганець, мідь, цинк і кобальт за місця зв'язування в молекулах біополімерів. Це суттєво змінює конформацію біополімерів, зокрема білків-ферментів, та впливає на їхню активність. Особливий інтерес викликає процес взаємодії НЧ з білками та солями плазми крові [10]. При надходженні у кровотік НЧ здатні адсорбувати білки плазми крові. Такі взаємодії вносять істотні зміни у фізико-хімічні властивості НЧ, що впливає на їх функціональність [11].

Таким чином, на основі наведених вище літературних даних, можна зробити висновок, що лантановиди можуть викликати як позитивні, так і негативні ефекти в організмі. Проте, токсичність НЧ на основі

ranging in size from 1 to 100 nm [1, 2]. Nanoparticles (NPs) have unique optical, electrical, magnetic, and biological properties that are provided by the surface area-to-volume ratio. Consequently, the properties of NPs are more subject to the laws of quantum mechanics [3, 4].

Nanomedicine is the branch of science that combines nanotechnology with the use of drugs and diagnostic techniques to improve the ability to affect certain cells or tissues. Nanomedicine involves imaging, diagnosing, and targeted delivery of drugs to target organs, which can assist in the treatment of various diseases.

Recently, there has been an increased scientific interest in inorganic nanomaterials based on rare-earth metals [5]. The ability of their colloidal solutions to luminescence can significantly expand the possibilities of monitoring biochemical processes occurring in the body. Due to their low toxicity and unique optical properties, they are increasingly being used in pharmacology and medicine [6].

The most common research is on the use of colloidal solutions containing lanthanide ions. Lanthanide-based systems, which include elements from Cerium to Lutetium, are considered a non-invasive tool, which is why they are particularly popular in biochemical research [7]. Their use in medicine both in the treatment of oncological diseases and as contrast reagents in computed tomography is notable. The use of these solutions makes it possible to carry out luminescent analysis of cells due to the autoluminescence of biological material. Particularly effective phosphors are orthodates of metals that have been activated by rare-earth elements. The intense glow of such substances within the visible range is caused by the transfer of energy from the vanadate ion to the activator [8]. Europium ions, which have a filled energy level of $4f$ are of greatest interest for creating luminescent labels. The luminescence of such lanthanides' salts is weak due to the low extinction coefficient; however, it increases significantly with the metal's oxidation number Me^{3+} . Therefore the chelated complexes of lanthanides with various organic ligands are usually used in practical studies [9].

It is known that lanthanides are able to effectively regulate biochemical processes in cells. That is why, they are used in medicine [10]. Because the ionic radius of Lanthanum is close to that of Calcium, it can replace Calcium and directly affect calcium-dependent processes in cells. Lanthanum itself can compete not only with Calcium ions, but also with Magnesium and other metals of variable valence, such as Manganese, Copper, Zinc and Cobalt, for binding sites in biopolymer molecules. This significantly changes the conformation of biopolymers, including enzyme-proteins, and affects their activity. The process of interaction of NPs with plasma proteins and salts is of particular interest [10]. NPs are able to adsorb plasma proteins when entering the bloodstream. Such interactions change significantly the physicochemical properties of NPs, that affects their functionality [11].

Thus, based on the aforementioned references, it can be concluded that lanthanides can cause both positive and negative effects in the body. However, the toxicity of lanthanide-based NPs has not been sufficiently studied [12]. The danger of pathological conditions caused by the use of nanomaterials is not yet sufficiently understood, but undoubtedly quite real. Therefore, the elucidation

лантаноїдів вивчена не достатньо [12]. Небезпека патологічних станів, викликаних застосуванням наноматеріалів, ще не достатньо зрозуміла, але, безсумнівно, цілком реальна, тому з'ясування причин токсичної дії НЧ становлять один з експериментальних напрямків сучасної медицини.

При потрапленні в організм людини НЧ можуть переміщуватись по кровоносних судинах та накопичуватись в різних органах, зокрема в печінці, серці, нирках, селезінці, кістковому мозку та ін., де вони можуть викликати патологічні зміни [13]. Деякі наноматеріали, які вдихаються, можуть потрапляти до бронхів, а потім виводитись з організму, але НЧ, розміром від 5 до 50 нм, з більшою ймовірністю накопичуватимуться в альвеолах легень. Коли їхня кількість почне перевищувати фагоцитарну здатність, може відбутися переміщення НЧ крізь альвеолярно-капілярний бар'єр, а це може спричинити несприятливий вплив на серце, печінку та мозок. Відомо, що такий вплив може викликати серцево-судинні захворювання, а також патології центральної нервової системи [14].

Потенційні ризики для здоров'я, які можуть виникати із застосуванням наноматеріалів, поряд з їх накопиченням в організмі, також пов'язані зі здатністю проходити через гематоенцефалічний бар'єр. Саме з цієї причини НЧ розглядалися як носії ліків для лікування захворювань центральної нервової системи. Їхня ефективність була продемонстрована на моделях, пов'язаних з нейродегенеративними захворюваннями, нейрогенерациєю та пухлинами головного мозку [15]. Так, деякі НЧ були розглянуті як здатні проникати через гематотестикулярний бар'єр і впливати на сперматогенез [16]. Також НЧ здатні долати гематоплацентарний бар'єр та призводити до каліцтва плоду серед потомства мишей [17].

Низькі концентрації $GdYVO_4:Eu^{3+}$ (нижче 40 мкг/мл протягом 24 годин) не виявляють цитотоксичних властивостей щодо фібробластів *in vitro*, тоді як їх вищі концентрації, починаючи з концентрації 80 мкг/мл і вище, впливають на метаболічну активність і функціональні властивості клітин [18].

Автори [19, 20] проводили дослідження, метою яких було з'ясування проериптотичних ефектів НЧ $GdVO_4:Eu^{3+}$ та $LaVO_4:Eu^{3+}$, і виявлення основних механізмів індукції ериптозу із визначенням їхнього фармакологічного потенціалу при захворюваннях, пов'язаних з ериптозом. Досліди показали, що наведені НЧ в концентрації 80 мкг/мл сприяють ериптозу після 24-годинного впливу.

У науковій літературі є дані щодо вивчення дії НЧ діоксиду церію на моноцити крові людини. Аналіз показав, що моноцити периферичної крові людини при обробці НЧ CeO_2 з концентрацією 10 мкг/мл протягом 40 год, призводили до збільшення або набухання мітохондрій, індукції апоптозу і аутофагії, що супроводжується накопиченням агрегованого CeO_2 у цитоплазмі [21]. Набухання мітохондрій, зморщування ядер, конденсація хроматину і евакуація ламелярних тілець також були виявлені у пневмоцитах мишей при поглинанні нанорозмірного діоксиду титану (нано- TiO_2) з проявленням морфологічних ознак апоптозу [22].

Враховуючи, що вплив деяких НЧ на клітини може призводити до виникнення апоптозу, вчені намагаються розглядати цей ефект з позитивної сторони. Останніми

of the causes of the toxic effect of NPs is one of the experimental areas of a medicine recently.

When ingested, NPs can move through blood vessels and accumulate in various organs, including the liver, heart, kidneys, spleen, bone marrow, etc., where they can cause pathological changes [13]. Some inhaled nanomaterials can enter the bronchi and then be excreted from the body, but NPs ranging in size from 5 to 50 nm are more likely to accumulate in the alveoli of the lungs. When their number begins to exceed the phagocytic capacity, it can cause the NPs to move across the alveolar-capillary barrier, which can cause adverse effects on the heart, liver, and brain. It is known that such exposure can cause cardiovascular diseases, as well as pathologies of the central nervous system [14].

The potential health risks that may arise from the use of nanomaterials, along with their accumulation in the body, are also related to the ability to pass through the blood-brain barrier. It is for this reason that NPs were considered as carriers of drugs for the treatment of disorders of the central nervous system. Their efficacy has been demonstrated in models related to neurodegenerative diseases, neuroregeneration, and brain tumors [15]. Similarly, a number of NPs have been considered to be able to cross the blood-testicular barrier and affect spermatogenesis [16]. Also, NPs are able to cross the blood-placental barrier and lead to fetal deformities among the offspring of mice [17].

Low concentrations of $GdYVO_4:Eu^{3+}$ (below 40 $\mu\text{g/ml}$ for 24h) show no cytotoxic properties towards fibroblasts *in vitro*, while their higher concentrations starting from the concentration of 80 $\mu\text{g/ml}$ and above affect the metabolic activity and functional properties of cells. [18].

The authors [19, 20] conducted studies aimed at elucidating pro-eryptosis effects of $GdVO_4:Eu^{3+}$ and $LaVO_4:Eu^{3+}$ NPs, and identification of the main mechanisms of eryptosis induction with determination of their pharmacological potential in diseases associated with eryptosis. Experiments have shown that the eryptosis is promoted after 24 hours of exposure to NPs at a concentration of 80 mg/l.

In the scientific literature, there is data of Cerium dioxide NP effect on human blood monocytes. The analysis showed that human peripheral blood monocytes, when treated with the NP of CeO_2 at a concentration of 10 $\mu\text{g/ml}$ for 40 hours, led to an increase or swelling of mitochondria, induction of apoptosis and autophagy, accompanied by the accumulation of aggregated CeO_2 in the cytoplasm [21]. Swelling of mitochondria, wrinkling of nuclei, condensation of chromatin and evacuation of lamellar bodies were also detected in mouse pneumocytes, with the absorption of nano-sized titanium dioxide (nano- TiO_2), with the manifestation of morphological signs of apoptosis [22].

Given that the effects of some NPs on cells can lead to apoptosis, scientists are trying to treat this effect on the positive side. In recent years, the number of cancer patients has increased significantly. Almost every chemotherapy treated for cancer patients has its side effects, and the effects of the treatment are very low. However, nanoparticles, modified or loaded with signal molecules, can selectively affect cancer cells and induce cellular apoptosis in them [23]. This is especially true

роками у світі значно збільшується кількість онкологічних хворих. Майже кожна хіміотерапія, яка була проведена хворим на рак, має свої побічні ефекти, а ефект від лікування дуже низький. Однак, наночастинки, коли вони модифіковані або навантажені сигнальними молекулами, можуть вибірково впливати на ракові клітини та індукувати в них клітинний апоптоз [23]. Особливо це актуально для таких органів, як мозок та яєчка. Таким чином, результати сучасних досліджень свідчать про перспективність використання НЧ у комплексній терапії онкологічних захворювань.

Дані сучасних експериментальних досліджень з вивчення біологічної активності наноматеріалів збільшили обізнаність фахівців щодо токсичних ефектів НЧ, але механізм їх токсичності досі не зовсім зрозумілий. Оскільки апоптоз було зареєстровано у клітинах різних тканин з накопиченням НЧ різної природи, вивчення цієї проблеми перебуває у початковій стадії, що вказує на актуальність проведення досліджень. У цій статті наводяться дані впливу НЧ ортованадату гадоліній-ітрію, активованого європієм ($\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$), на генерацію активних форм кисню (АФК) у лейкоцитах периферичної крові експериментальних тварин і вивчення подальшого їх впливу на інтенсифікацію апоптичних процесів. У нашій попередній роботі [24] було показано, що опромінення НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ ультрафіолетом перед введенням у суспензію лейкоцитів щурів, підсилює генерацію АФК у цих клітинах. Тобто УФ-опроміненні НЧ є більш токсичними для клітин, що може бути позитивним ефектом у випадку терапії злоякісних пухлин, де ці НЧ потенційно можуть підсилювати ефекти радіотерапії. Тому в даній роботі було продовжено дослідження ефекту попереднього УФ-опромінення НЧ на генерацію АФК у лейкоцитах щурів в експериментах *in vivo*.

Мета роботи – проведення порівняльної характеристики впливу наночастинок ортованадату гадоліній-ітрію, активованого європієм, в концентраціях 100 та 200 мкг/кг, без опромінення та при попередньому УФ-опроміненні, при пероральному введенні їх розчинів на генерацію активних форм кисню у лейкоцитах периферичної крові щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Водні колоїдні розчини $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ були синтезовані за методикою, описаною в [25]. Синтезовані НЧ були охарактеризовані методами трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ), рентгенівського аналізу (ХРД), динамічного світлорозсіювання та спектроскопії. ТЕМ проводили за допомогою електронного мікроскопа TEM-125K (Selm, Україна). Дзета-потенціали вимірювали методом динамічного розсіювання світла (DLS) з використанням аналізатора ZetaPALS/BI-MAS (Brookhaven Instruments Corp., США), який працював у режимі фазового аналізу розсіювання світла.

Експериментальна частина дослідження виконувалась відповідно до загальних етичних принципів, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) та Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комплексну програму

for organs such as the brain and the testicles. Thus, the results of modern research indicate the prospects for the use of NPs in the complex therapy of oncological diseases.

The evidence from current experimental studies of nanomaterials' biological activity has raised awareness of experts about the toxic effects of NPs, but the mechanism of their toxicity is still not entirely clear. Since apoptosis has been registered in cells of various tissues with accumulation of NPs of different nature, the study of this problem is in the initial stage, indicating the relevance of the research. This work reports the data on the effect of NPs on orthovanadate of yttrium gadolinium activated by Europium ($\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$), on the generation of reactive oxygen species (ROS) in peripheral blood leukocytes of experimental animals and the study of their further impact on the intensification of apoptotic processes. In our previous paper [24] it was shown that irradiation of NPs $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ by ultraviolet before administration into suspension of leukocytes of rats enhances the generation of ROS in these cells. That is, UV exposure to NPs is more toxic to cells, which can be a positive effect in the case of cancer therapy, where these NPs can potentially enhance the effects of radiotherapy. Therefore, in this current paper, the study of the effect of preliminary UV radiation of NPs on the generation of ROS in rat leukocytes in *in vivo* experiments was continued.

Objective – comparative characterization of the effect of Europium-activated hydrogenated gadolinium yttrium nanoparticles at concentrations of 100 and 200 µg/kg, without irradiation and with preliminary UV irradiation, on the generation of reactive oxygen species in peripheral blood leukocytes of rats during an oral administration of their solutions.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The aqueous colloidal solutions of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ were synthesized following the method reported in [25]. Synthesized NPs were characterized by Transmission Electron Microscopy (TEM), X-ray Diffraction analysis (XRD), and Dynamic Light Scattering and spectroscopic methods. TEM was performed using a TEM-125K electron microscope (Selm, Ukraine). Zeta potentials were measured by dynamic light scattering (DLS) using a ZetaPALS/BI-MAS analyzer (Brookhaven Instruments Corp., USA) operated in phase analysis light scattering mode.

The experimental part of the study was carried out in accordance with the general ethical principles adopted by the First National Congress of Bioethics of Ukraine (Kyiv, 2001), the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 1986) and the Council of Europe Directive 86/609/EEC (1986), the Law of Ukraine No. 3447-IV of 02/21/2006 «On the Protection of Animals from Cruelty». The comprehensive research program was reviewed and approved by the

дослідження розглянуто та погоджено комісією з питань біоетики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (витяг з Протоколу № 3 від 12 березня 2025 р.).

Експеримент проводили на 30 статевозрілих щурах-самцях популяції WAG, яких випадковим чином розподіляли на 5 груп (по 6 тварин у кожній). Перша група – контрольна (щури отримували питну воду), 2-га та 3-тя групи тварин, яким протягом 14 діб вводили водні розчини ортованадату гадоліній-ітрію, відповідно в дозі 100 мкг/кг маси тіла тварини (2-га група, Gd-100) і 200 мкг/кг (3-тя група, Gd-200); тварини 4-ї і 5-ї груп тварин, отримували протягом 14 діб аналогічну дозу водних розчинів наночастинок, тобто 100 мкг/кг (4-та група, Gd(UV)-100) і 200 мкг/кг (5-та група, Gd(UV)-200), що були попередньо опромінені УФ-світлом у кварцевих кюветах, джерело УФ-випромінювання «Кварц-125» ($\lambda = 200\div 400$ нм) протягом 20 хв. на відстані $l = 20$ см. Воду та водні розчини НЧ вводили щурам перорально за допомогою дозової піпетки з наконечником.

Декапітацію проводили шляхом циркулярної дислокації. Кров відбирали в стерильні пробірки, що містили K_2 EDTA Vacutainer (BD Vacutainer).

Суспензії лейкоцитів були отримані з крові тварин шляхом 20-хвилинної інкубації з $1\times$ BD FACS™ (100 мкл крові на 2 мл розчину).

Далі в кожну пробірку додавали по 2,0 мл $1\times$ лізуючого розчину, що містив до 200 мкл суміші цільної крові та моноклональних антитіл, струшували, інкубували при кімнатній температурі в захищеному від світла місці протягом 15 хвилин, центрифугували при 200 g протягом 5 хвилин. Потім обережно аспірували надосадову рідину, додавали 2,0 мл $1\times$ PBS, що містить 1% інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки та 0,1% азиду натрію (PBS-FBS). Після цього центрифугували при 200 g протягом 5 хвилин, аспірували надосадову рідину. Потім суспензію відмивали PBS 2 рази. До суспензії відмитих клітин в кількості $\sim 0,3 \div 1 \times 10^6$ додавали 100 мкл Annexin-binding buffer, 5 мкл AnnexinV-FITC і 5 мкл PI. Після інкубації впродовж 15 хв додавали 400 мкл Annexin-binding buffer та вимірювали за допомогою проточної цитометрії на цитометрі BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США) при FITC канал (488 нм та emission detection при 525 нм).

Генерацію АФК у лейкоцитах визначали за реакцією з робочими розчинами 2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату (H2DCFDA, Invitrogen TM, США) з кінцевою концентрацією АФК (активні форми кисню)-чутливого барвника, що дорівнює 10 мкМ. H2DCFDA широко використовується визначення внутрішньоклітинного вмісту АФК. При попаданні в клітину H2DCFDA деацетилюється естеразами і при взаємодії з АФК перетворюється на дихлорфлуоресцеїн (DCF), інтенсивність флуоресценції якого пропорційна вмісту АФК у клітині.

Зразки аналізували на проточному цитометрі BD FACSCanto II при 488 нм & emission detection at 525 нм з реєстрацією середньої інтенсивності флуоресценції DCF. Для порівняння числових значень показників середньої інтенсивності флуоресценції (MFI) DCF незалежних груп застосовували критерій Крускала–Уолліса з подальшим розрахунком критерію Данна.

Commission on KhNMU of the Ministry of Health of Ukraine (excerpt from Protocol No. 3 dated March 12, 2025).

The experiment was conducted on 30 sexually mature male rats of the WAG population, which were randomly divided into 5 groups (6 animals each). The group #1 was the control group (rats were getting a drinking water); the groups #2 and #3, which were injected with aqueous solutions of ortovanadate gadolinium yttrium for 14 days, respectively, at a dose of 100 μ g/kg animal body weight (group #2, Gd-100) and 200 μ g/kg (group #3, Gd-200); animals of the groups #4 and #5 had been receiving a similar dose of aqueous solutions of nanoparticles for 14 days, i.e. 100 μ g/kg (group #4, Gd(UV)-100) and 200 μ g/kg (groups #5, Gd(UV)-200), that were previously irradiated with UV lights in quartz cuvettes, the UV source was «Quartz-125» ($\lambda=200\div 400$ nm) for 20 min. at a distance $l = 20$ cm. Water and aqueous solutions of the NPs were administered to rats orally, using a dose pipette with a tip.

Decapitation was carried out by circual dislocation. Blood was collected in sterile tubes containing K_2 EDTA Vacutainer (BD Vacutainer).

Leukocyte suspensions were obtained from animal blood by 20-minute incubation with $1\times$ BD FACS™ (100 μ L of blood per 2 mL of solution).

Next, 2.0 mL of a $1\times$ lysing solution containing up to 200 μ L of a mixture of whole blood and monoclonal antibodies was added to each tube, shaken, incubated at room temperature in a dark place for 15 minutes, centrifuged at 200 g for 5 minutes. The supernatant fluid was then gently aspirated, 2.0 mL of $1\times$ PBS containing 1% heat-inactivated fetal bovine serum and 0.1% sodium azide (PBS-FBS) was added. This was centrifuged at 200 g for 5 minutes, and the supernatant fluid was aspirated. The suspension was then laundered with PBS 2 times. 100 μ L of Annexin-binding buffer, 5 μ L of AnnexinV-FITC and 5 μ L of PI were added to the suspension of washed cells in the amount of $\sim 0,3\div 1\times 10^6$. After incubation, 400 μ L of Online-binding buffer was added for 15 minutes and measured using flow cytometry on the BD FACSCanto II cytometer (Becton Dickinson, USA) at the FITC channel (488 nm and emission detection at 525 nm).

The generation of ROS in leukocytes was determined by reaction with a working solution of 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (H2DCFDA, Invitrogen TM, USA) with a final concentration of ROS (reactive oxygen species)-sensitive dye of 10 μ M. H2DCFDA is widely used for the recognition of intracellular ROS content. When it enters the cell, H2DCFDA is deacetylated by esterases and, when interacting with ROS, is converted into DCF, the fluorescence intensity of which is proportional to the ROS content in the cell.

The samples were analyzed on the BD FACSCanto II flow cytometer under 488 nm & emission detection at 525 nm with the registration of the mean fluorescence intensity of dichlorofluorescein (DCF). To compare the numerical values of the Mean Fluorescence Intensity (MFI) of the DCF of the independent groups, the Kruskal–Wallis test was used, followed by the calculation of the Dunn test.

Statistical processing of cytometry data was carried out using descriptive statistics. To check the normality of the distribution, the Kolmogorov–Smirnov quantitative test

Статистичну обробку даних цитометрії проводили за допомогою описової статистики. Для перевірки нормальності розподілу використовували кількісний тест Колмогорова–Смирнова. Цілісність та однорідність вибірки визначали за стандартною помилкою середнього. Стандартне відхилення та стандартну помилку середнього розраховували із застосуванням електронних таблиць *Microsoft Excel*. Статистичну значимість розраховували за *W*-критерієм порівняння медіан двох вибірок *Манна–Уїтні*. Визначення виконували за допомогою статистичного пакета *Statgraphics Centurion XVI* шляхом поєднання двох вибірок, сортування даних від найменшого до найбільшого та порівняння середніх рангів двох вибірок у об'єднаних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наночастинки $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ отримували у вигляді прозорих водних колоїдних розчинів ($\text{pH} = 7.4\text{--}7.8$) з концентрацією твердої фази 1 г/л. Розчини були стабільні більше 6 місяців у нормальних умовах без агломерації НЧ і зміни їх властивостей. Поверхня синтезованих НЧ має негативний заряд за рахунок карбоксилатних груп цитрат-іонів, які використовуються для стабілізації НЧ. ζ -потенціал для НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ становить -20.94 ± 1.27 мВ, що підтверджує їх високу стабільність. ТЕМ-зображення НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ показано на рис. 1а і показує, що НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ є частинками сферичної форми із середнім діаметром ~ 2 нм.

was used. The integrity and homogeneity of the sample were determined by the standard error of the mean. The standard deviation and standard error of the mean were calculated using *Microsoft Excel* spreadsheets. Statistical significance was calculated using the *W*-test comparing the medians of two *Mann–Whitney* samples of data. Determinations were performed using the *Statgraphics Centurion XVI* statistical package by combining two samples, sorting the data from smallest to largest, and comparing the average ranks of the two samples in the combined data.

RESULTS AND DISCUSSION

$\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs were obtained in the form of transparent aqueous colloidal solutions ($\text{pH} = 7.4\text{--}7.8$) with the concentration of the solid phase of 1 g/L. The solutions were stable for more than 6 months in normal conditions without NPs agglomeration and changing their properties. The surface of synthesized NPs possesses a negative charge due to carboxylate groups of citrate ions used for NPs stabilization. The ζ -potential for $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs is -20.94 ± 1.27 mV that confirms their high stability. The TEM image of the $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs is shown in Fig.1a and reveals that $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs are spherically shaped particles with an average diameter ~ 2 nm.

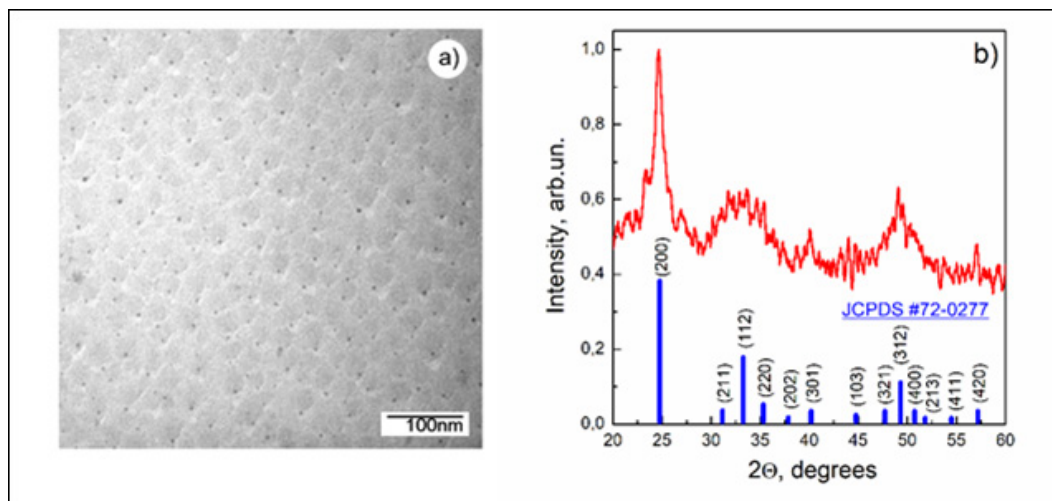


Рис. 1. ТЕМ-зображення (а) та рентгенограма синтезованих НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$
Fig. 1. TEM image (a) and XRD pattern of synthesized $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs

Кристалічна структура синтезованих НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ була підтверджена XRD-картиною (рис. 1b), яка добре збігається зі стандартними даними дифракції для масового GdVO_4 (JCPDS, № 72-0277), і жодних слідів інших домішок не спостерігалось.

Нейтрофільні лейкоцити є найбільшою популяцією циркулюючих у крові лейкоцитів, які є ключовими учасниками вродженої імунної відповіді. Нейтрофільні лейкоцити характеризуються найбільшою здатністю до продукції АФК, основним джерелом яких є НАДФН-оксидази. Також відомо, що у нейтрофільних лейкоцитах існують інші джерела АФК. Продукція

Crystal structure of synthesized $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs was confirmed by the XRD pattern (Figure 1b), which matches well to the standard diffraction data for bulk GdVO_4 (JCPDS, No. 72-0277), and no traces of other impurities were observed.

Neutrophils are the largest population of circulating leukocytes in the blood, which are the key participants in the innate immune response. Neutrophils are characterized by the greatest ability to produce ROS. The main source of which is NADPH oxidases. It is also known that there are other sources of ROS in neutrophils. The production of ROS by neutrophils

АФК нейтрофіліїми лейкоцитами може мати фізіологічне та патологічне значення як для всього організму, так і безпосередньо для самих лейкоцитів [26].

Результати впливу розчинів ортованадату гадоліній-ітрію на утворення АФК у лейкоцитах крові щурів у дозах 100 та 200 мкг/кг маси тіла, без опромінення і при попередньому УФ-опроміненні, та їх порівняльна характеристика наведені в табл. 1.

can have physiological and pathological significance both for the whole body and directly for the leukocytes themselves [26].

The results of the effect of yttrium gadolinium orthovanadate solutions on the formation of ROS in rat leukocytes at doses of 100 and 200 $\mu\text{g/kg}$ body weight, without radiation and with pre-UV irradiation, and their comparative characteristics are presented in Table 1.

Таблиця 1. Генерація активних форм кисню у лейкоцитах крові щурів контрольної (1-ша група) та експериментальних груп (2-га–5-та групи) (Медіана [25; 75])
Table 1. Reactive Oxygen Species generation in leukocytes of rats' blood of a control group #1 and experimental groups' #2–5 (Mediana, 25–75%)

Група Groups	Генерація АФК в лейкоцитах ROS Generation in the leukocytes	
	Медіана Mediana	25% процентіль; 75% процентіль 25% percentile; 75% percentile
Контроль (1-ша група) / Control (group #1)	5325,76	[4889,29; 6254,45]
Gd-100 (2-га група) / Gd-100 (group #2)	5183,25 ^{2,3}	[4854,67; 5582,51]
Gd-200 (3-тя група) / Gd-200 (group #3)	4217,26 ¹	[3678,33; 4690,46]
Gd(UV)-100 (4-та група) / Gd(UV)-100 (group #4)	3946,84 ¹	[3196,67; 4345,75]
Gd(UV)-200 (5-та група) / Gd(UV)-200 (group #5)	6102,34 ⁴	[5180,76; 6547,48]

Примітки: ¹ – значима ($p < 0,05$) відмінність порівняно з показником групи контролю; ² – значима ($p < 0,05$) відмінність між показниками 2-ї і 4-ї груп; ³ – значима ($p < 0,05$) відмінність між показниками 2-ї і 3-ї груп; ⁴ – значима ($p < 0,05$) відмінність між показниками 4-ї і 5-ї груп.

Note: ¹ – statistically significant ($p < 0,05$) difference compared to the control group data; ² – statistically significant ($p < 0,05$) difference compared between #2 and #4 groups' data; ³ – statistically significant ($p < 0,05$) difference compared between #2 and #3 groups' data; ⁴ – statistically significant ($p < 0,05$) difference compared between #4 and #5 groups' data.

Отримані результати експериментального дослідження вказують на те, що в дозі 100 мкг/кг маси тіла без УФ-опромінення (2-га група, Gd-100) дія розчинів НЧ ортованадату гадоліній-ітрію не призводить до статистично значимого впливу на генерацію АФК у лейкоцитах щурів відносно контрольної групи, тоді як при попередньому УФ-опроміненні дія розчинів НЧ ортованадату гадоліній-ітрію в тій самій дозі (4-та група, Gd(UV)-100) призводить до значимого зменшення генерації АФК у лейкоцитах щурів у порівнянні з групою контролю, ($p < 0,05$). Така парадоксальна дія може відповідати сигнальній ролі АФК, що здатна активізувати ендogenous захисні системи клітин, та за механізмом зворотного зв'язку пригнічувати прооксидантні процеси.

Порівняння даних показників між групами тварин, які отримували дозу ортованадату гадоліній-ітрію 100 мкг/кг маси тіла без попереднього УФ опромінення (2-га група), та при попередньому УФ опроміненні (4-та група), відмічається значиме зменшення показників утворення АФК у лейкоцитах щурів у групі 4, в порівнянні з тваринами 2-ї групи ($p < 0,05$), (табл. 1). Результати генерації АФК щурів, що отримали за допомогою проточної цитометрії, представлені на рис. 2–4.

Отримані нами результати експериментальних досліджень узгоджуються з даними наукової літератури щодо вивчення впливу НЧ на антиоксидантну систему клітини. Було виявлено, що НЧ GdYVO ($d = 2$ нм) ефективно поглинають гідроксильні радикали,

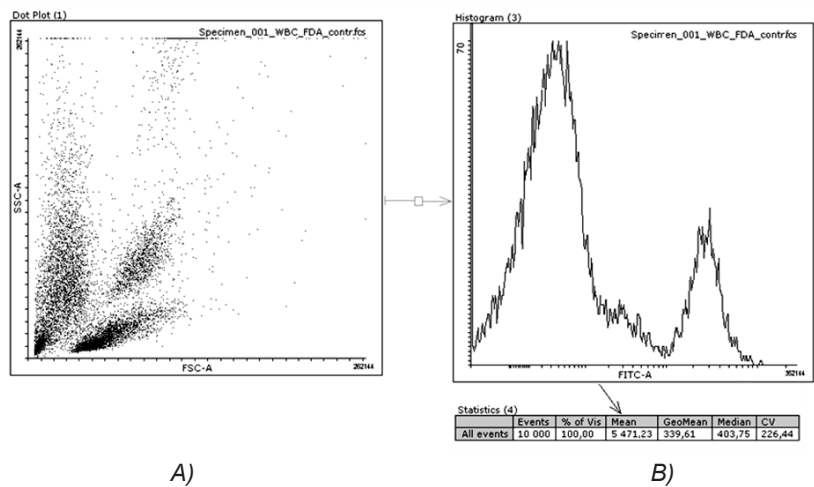
The obtained results of the experimental study indicate that the action of solutions of orovanadate gadolinium yttrium NPs at a dose of 100 $\mu\text{g/kg}$ of body weight without UV irradiation (group #2, Gd-100) does not lead to a statistically significant effect on the generation of ROS in rat leukocytes relative to the control group. While with previous UV lights, the action of solutions of orovanadate gadolinium yttrium NPs in the same dose (group #4, Gd(UV)-100) leads to a significant decrease in ROS generation in rat leukocytes compared to the control group ($p < 0,05$). Such a paradoxical action may correspond to the signaling role of ROS, which is able to activate the endogenous protective systems of cells, and inhibit prooxidant processes by the feedback mechanism.

The comparison of these parameters between groups of animals that received a dose of orovanadate gadolinium yttrium 100 $\mu\text{g/kg}$ body weight without previous UV lights (group #2) and with previous UV lights (group #4), there was a significant decrease in the indicators of ROS formation in the leukocytes of rats in group #4, compared to animals of group #2 ($p < 0,05$), (Table 1).

The results of ROS generation of rats obtained by flow cytometry are presented in the figure 2–4.

The results of our experimental studies are consistent with the data of the scientific literature on the study of the effect of NPs on the antioxidant system of the cell.

It was revealed that GdYVO NPs ($d = 2$ nm) effectively scavenge hydroxyl radicals, superoxide anions, hydrogen peroxide, peroxy radicals, and remarkably reduce

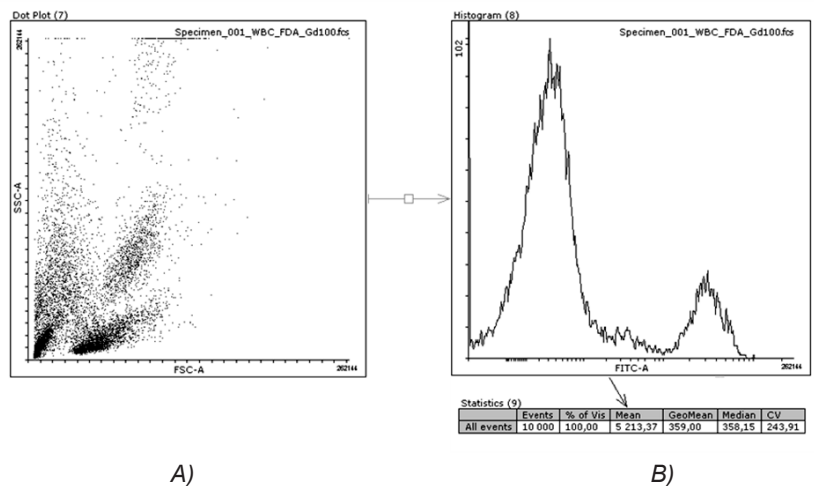


A)

B)

Рис. 2. Репрезативна цитограма (A) та гістограма SSC/FL1 (2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату) (B) лейкоцитів щура № 3 з групи 1. Середнє значення 5471,23

Fig. 2. Represative cytogram (A) and histogram of SSC/FL1 (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) (B) of leukocytes of a rat No. 3 from group #1. The average value is 5471.23

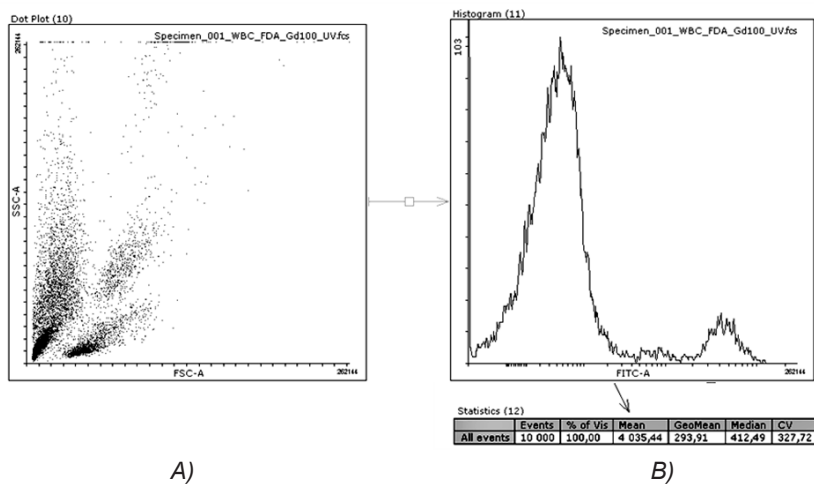


A)

B)

Рис. 3. Репрезативна цитограма (A) і гістограма SSC/FL1 (2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату) (B) лейкоцитів щура № 1 з групи 2. Середнє значення 5213,37

Fig. 3. Represative cytogram (A) and histogram of SSC/FL1 (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) (B) of leukocytes of a rat No. 1 from group #2. The average value is 5213.37



A)

B)

Рис. 4. Репрезативна цитограма (A) і гістограма SSC/FL1 (2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату) (B) лейкоцитів щура № 1 з групи 4. Середнє значення 4035,44

Fig. 4. Represative cytogram (A) and histogram of SSC/FL1 (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) (B) of leukocytes of a rat No. 1 from group #4. The average value is 4035.44

супероксид-аніони, перекис водню, пероксильні радикали та значно зменшують індуковане ліпополісахаридом утворення АФК у лейкоцитах щурів [27].

Стосовно груп тварин, які підлягали дії розчинів НЧ оротованадату гадоліній-ітрію в дозі 200 мкг/кг маси тіла, без попереднього УФ-опромінення (3-тя група, Gd-200) спостерігається значиме зменшення генерації АФК у лейкоцитах відносно групи контролю, ($p < 0,05$). При введенні тваринам розчину наночастинок оротованадату гадоліній-ітрію, попередньо УФ-опроміненої дози 200 мкг/кг маси тіла (5-та група, Gd(UV)-200), значення показника утворення АФК у лейкоцитах щурів збільшується практично на 15% відносно контрольної групи (табл. 1).

Пояснення спостережених ефектів буде обговорено нижче.

При порівнянні груп тварин, які зазнавали дії розчину наночастинок оротованадату гадоліній-ітрію в дозі 100 мкг/кг маси тіла (2-га група, Gd-100) і 200 мкг/кг (3-тя група, Gd-200), без попереднього опромінення на показники генерації АФК у лейкоцитах щурів, указують на значиме зменшення цього показника у тварин 3-ї групи, в порівнянні з тваринами 2-ї групи ($p < 0,05$) (табл. 1). Порівняльна характеристика показників генерації АФК у лейкоцитах щурів між 4-ю і 5-ю групами тварин, які зазнавали дії розчинів наночастинок у дозі 100 мкг/кг і 200 мкг/кг при попередньому УФ опроміненні, указують на значиме збільшення цих показників у лейкоцитах щурів 5-ї групи, відносно тварин 4-ї групи ($p < 0,05$) (табл. 1). Результати генерації АФК щурів, що отримали за допомогою проточної цитометрії, представлені на рис. 5 і 6.

Отримані дані підтверджують можливість двофазної відповіді клітин організму, що залучає регуляцію рівня АФК. Участь АФК у відповіді на вплив редоксактивних наночастинок може бути як сигнальною, що сприяє розвитку адаптаційних процесів, так і руйнівною (при збільшенні концентрації НЧ та додатковому підсиленні їх здатності генерувати АФК).

Послідовність захисту організму від АФК, які генеруються мітохондріями, можна уявити таким механізмом: АФК, що утворилися у мітохондріях, відкривають РТР (permeability transition pore) діаметром близько 3 нм, і як наслідок – спричиняють вихід у цитозоль

the lipopolysaccharide-induced ROS generation in rat leukocytes [27].

With regard to the groups of animals exposed to solutions of NPs of orovanadate gadolinium yttrium at a dose of 200 $\mu\text{g/kg}$ of body weight, without preceding UV irradiation (group #3, Gd-200), there was a significant decrease in the generation of ROS in leukocytes relative to the control group ($p < 0.05$). When a solution of yttrium gadoline orovanadate nanoparticles was administered to animals, with a pre-UV irradiated dose of 200 $\mu\text{g/kg}$ of body weight (group #5, Gd(UV)-200), the value of ROS formation in rat leukocytes increased by almost 15% compared to the control group (Table 1). And for the groups of animals exposed to solutions of orovanadate yttrium gadolinium at a dose of 200 $\mu\text{g/kg}$ of body weight, without preceding UV irradiation (group #3, Gd-200), there was a significant decrease in the generation of ROS in leukocytes relative to the control group, ($p < 0.05$). When a solution of orovanadate yttrium gadolinium nanoparticles was administered to animals, with a pre-UV irradiated dose of 200 $\mu\text{g/kg}$ of body weight (group #5, Gd(UV)-200), the value of the ROS formation index in rat leukocytes increased by almost 15% relative to the control group (Table 1).

An explanation of the observed effects will be discussed below.

When comparing groups of animals exposed to a solution of orovanadate gadolinium yttrium nanoparticles at a dose of 100 $\mu\text{g/kg}$ (group #2, Gd-100) and 200 $\mu\text{g/kg}$ of body weight, without prior exposure (group #3, Gd-200), the indicators of ROS generation in rat leukocytes indicate a significant decrease in this parameters in the animals of group #3, compared to the animals of group #2 ($p < 0.05$), (Table 1). Comparative characteristics of the indicators of ROS generation in rat leukocytes between groups #4 and #5 of animals exposed to nanoparticle solutions at a dose of 100 $\mu\text{g/kg}$ and 200 $\mu\text{g/kg}$ at previous UV irradiation, indicate a significant increase in these indexes in leukocytes of group #5 rats, relative to animals of group #4 ($p < 0.05$) (Table 1). The results of ROS generation of rats obtained by flow cytometry are presented in Figures 5 and 6.

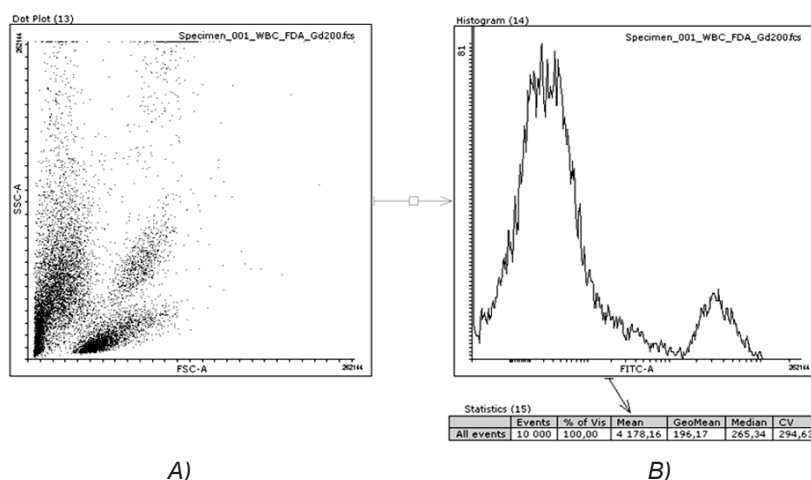


Рис. 5. Репрезативна цитограма (А) і гістограма SSC/FL1 (2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату) (В) лейкоцитів щура № 1 з групи 3. Середнє значення 4178,16
Fig. 5. Represative cytogram (A) and histogram of SSC/FL1 (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) (B) of leukocytes of a rat No. 1 from group #3. The average value is 4178.16

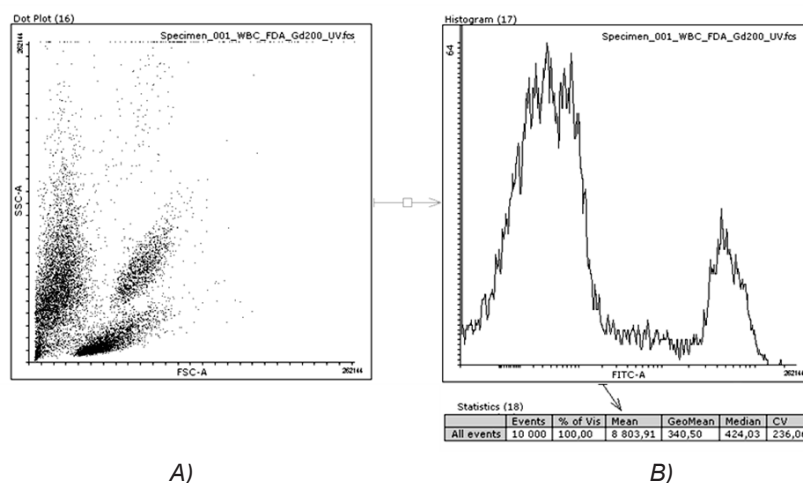


Рис. 6. Репрезативна цитограма (А) і гістограма SSC/FL1 (2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату) (В) лейкоцитів щура № 1 з групи 5. Середнє значення 8803,91
Fig. 6. Represative cytogram (A) and histogram of SSC/FL1 (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) (B) of leukocytes of a rat No. 1 from group #5. The average value is 8803.91

цитохрому с, що негайно включає додаткові антиоксидантні механізми, а потім мітоптоз. Якщо у мітоптоз увійшла лише невелика частина популяції мітохондрій, то концентрація цитохрому с та інших мітохондріальних проапоптозних білків в цитозолі не досягає значень, які необхідні, щоб активувати апоптоз. Якщо кількість мітохондрій, що продукують АФК, збільшується, розпочинається апоптоз клітини [28].

Завдяки існуванню певного рівня генерації АФК і певної активності антиоксидантних систем в клітині створюється певний редокс-баланс, тобто клітина набуває певного редокс-статусу. Редокс-статус клітини визначається за відношенням вмісту активних та інактивованих радикалів, їхніх похідних та окиснених і відновлених форм інших молекул, які є чутливими до дії активних форм кисню. Від цього відношення, у свою чергу, залежить регуляція різноманітних сигнальних шляхів, що пов'язано із впливом редокс-статусу клітини на активність низки ферментів, зокрема кіназ і фосфатаз, і на функції факторів транскрипції.

Якщо ж редокс-статус клітини порушений (посилена генерація АФК), цитохром с переходить в окисний стан з подальшим розвитком апоптозу. Це є одним із пояснень того, як редокс-статус клітини може регулювати активацію каспаз навіть після звільнення цитохрому с.

Провідна роль процесів апоптозу в патогенезі відповідних захворювань дає можливість застосовувати певні його етапи та відповідні проапоптозні фактори як потенційні мішені для діагностики та терапевтичних впливів при цих патологічних станах.

Взагалі, більшість терапевтичних агентів, що використовуються у клініці як антипухлинні препарати, є токсичними для пухлинних клітин або здатні пригнічувати проліферацію. Більшість антиракових агентів діють, індукуючи апоптоз у клітинах пухлини за різними шляхами, які пов'язані з ушкодженням ДНК, активацією відповіді на клітинний стрес та шляхів трансдукції апоптозного сигналу.

У залежності від типу індукції (ушкодження ДНК, генерація АФК) апоптоз у відповідь на антиракові

The obtained data confirm the possibility of a biphasic response of the body's cells, which involves the regulation of the level of ROS. The participation of ROS in the response to the effects of redoxactive nanoparticles can be both signaling, which contributes to the development of adaptive processes, and destructive (under an increase in the concentration of NPs and additional enhancement of their ability to generate ROS). The body's defense against ROS, which are generated by mitochondria, can be represented by the following mechanism: ROS formed in the mitochondria open a PTP (permeability transition pore) with a diameter of about 3 nm., and as a result, cause the release of cytochrome c into the cytosol, which immediately turns on additional antioxidant mechanisms, followed by mitoptosis. If only a small part of the mitochondrial population has entered mitoptosis, then the concentration of cytochrome c and other mitochondrial proapoptotic proteins in the cytosol does not reach the values that are necessary to activate apoptosis. If the number of ROS-producing mitochondria increases, the cell apoptosis begins [28].

Due to the existence of a certain level of ROS generation and a certain activity of antioxidant systems, a certain redox balance is created in the cell, that is, the cell acquires a certain redox status. The redox status of a cell is determined by the ratio of active and inactivated radicals, their derivatives and oxidized/reduced forms of other molecules that are sensitive to the action of reactive oxygen species. This relationship, in turn, determines the regulation of various signaling pathways, which is associated with the influence of the redox status of the cell on the activity of a number of enzymes, in particular kinases and phosphatases, and on the functions of transcription factors.

If the redox status of the cell is disturbed (increased generation of ROS), the cytochrome c enters an oxidative state with the subsequent development of apoptosis. This is one explanation for how the redox status of the cell can regulate the activation of caspases even after the release of cytochrome c.

The leading role of apoptosis processes in the pathogenesis of the relevant diseases makes it possible to use certain of its stages and relevant pro-apoptotic

заходи може задіяти рецепторний або мітохондріальний сигнальний шляхи.

Здатність $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ і $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ поглинати АФК вивчалася та обговорювалася в низці досліджень як *in vitro*, так і *in vivo* [29].

Так, у літературі є дані про антирадикальні і антиокиснювальні властивості сполук ванадію. Було досліджено вплив наночастинок ортованадату гадолінію, активованого європієм ($\text{HЧ GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (8×25 нм)), на прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці та крові щурів. Показано, що у щурів, які отримували наночастинок, рівень гідроперексидів ліпідів у сироватці крові знижувався. Очевидно, цьому сприяло збільшення під впливом наночастинок активності глутатіонпероксидазної антиоксидантної системи та глутатіонредуктазної активності [30].

Також, в експериментальному дослідженні на лабораторних тваринах – статевозрілих кролях доведено ефективність використання наночастинок ортованадатів гадолінію зерноподібної форми, розміром 8×25 нм, у вигляді гідрозолу для корекції репродуктивної здатності на тлі оксидативного стресу. Результати дослідження показали значиме зменшення оксидативного навантаження, збільшення антиоксидантного потенціалу у сироватці крові кролів (особливо глутатіонової ланки – глутатіонпероксидаза і глутатіонредуктаза активності зросли на 56,8% і 32,6% відповідно, $p < 0,001$, а вміст відновленого глутатіону був вищим на 66,7%, $p < 0,001$) [31].

На мікроскопічному рівні здатність $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ поглинати АФК пояснюється їхньою дефектною структурою з великою кількістю кисневих вакансій, стабілізованих іонами ванадію в нижчих ступенях окиснення (V^{4+} або V^{3+}) [29]. Електрон, що зберігається на V^{4+} або V^{3+} , може брати участь у реакції поглинання АФК за допомогою ферментоподібного механізму [29].

Водночас добре відомо, що вплив УФ-світла на напівпровідникові НЧ, зокрема $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$, викликає генерацію дірок (h^+) у валентній зоні та електронів (e^-) у провідній зоні НЧ. Фотоіндуковані електрони та дірки реагують з молекулами молекулярного кисню та води, адсорбованими на поверхні НЧ, утворюючи супероксид-аніони (O_2^-), гідроксильні радикали ($\cdot\text{OH}$) та інші через реакції окиснення та відновлення [32, 33]. Крім того, в НЧ, що характеризуються великою кількістю структурних дефектів, наприклад, кисневих вакансій в оксидних НЧ, такі дефекти слугують пастками для фотоіндукованих носіїв заряду (електронів і дірок) і відповідають за вироблення АФК навіть без УФ-опромінення (так називається ефектом темної генерації АФК) [34, 35]. Здатність НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ продукувати АФК як під прямим УФ/рентгівським опроміненням, так і в темних умовах, була продемонстрована раніше [36, 37]. Ефект генерації темних АФК пояснюється захопленням деяких фотоіндукованих електронів і дірок, утворених під час попереднього опромінення УФ-світлом, на дефектах, що затримує їх перенесення на поверхню НЧ [36, 37]. З часом такі захоплені носії заряду можуть рухатися до поверхні НЧ і взаємодіяти з молекулами кисню та води, утворюючи O_2^- та $\cdot\text{OH}$ відповідно. Крім того, було показано, що попереднє опромінення НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ УФ-світлом призводить до відновлення Eu^{3+} до Eu^{2+} . Електрони, що зберігаються

factors as potential targets for diagnosis and therapeutic effects in these pathological conditions.

In general, most of the therapeutic agents used in the clinic as anticancer drugs are toxic to tumor cells or capable of inhibiting proliferation. Most anticancer agents act by inducing apoptosis in tumor cells through various pathways that are associated with DNA damage, activation of the cellular stress response, and apoptosis signal transduction pathways.

Depending on the type of induction (DNA damage, ROS generation), an apoptosis may involve receptor or mitochondrial signaling pathways in response to anticancer measures.

ROS-scavenging ability of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ and $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ was studied and discussed in a number of research works both *in vitro* and *in vivo* [29]. Thus, the references contain data on the antiradical and antioxidant properties of Vanadium compounds. The effect of europium-activated orthovanadate gadolinium nanoparticles (NPs of $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (8×25 nm)) on the prooxidant-antioxidant balance in the liver and blood of rats was investigated. It was shown that in rats treated with nanoparticles, the level of lipid peroxides in the blood serum decreased. Obviously, this was facilitated by an increase in the activity of the glutathione peroxidase antioxidant system and glutathione reductase activity under the influence of nanoparticles [30].

Also, in an experimental study on laboratory animals – the sexually mature rabbits, the effectiveness of gadolinium orthovanadates nanoparticles using for the correction of reproductive ability against the background of oxidative stress was proven. The NPs in this study were the grain-like shape, 8×25 nm in size, in form of a hydrosol. The results of the study revealed a significant decrease in the oxidative load, an increase in the antioxidant potential in the blood serum of rabbits (especially of the glutathione system – glutathione peroxidase and glutathione reductase activities increased by 56.8% and 32.6%, respectively, $p < 0.001$, and the content of reduced glutathione was higher by 66.7%, $p < 0.001$) [31].

On a microscopic level, ROS-scavenging ability of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ is explained by their defect structure with high amount oxygen vacancies stabilized by vanadium ions in lower oxidation states (V^{4+} or V^{3+}) [29]. Electron stored on V^{4+} or V^{3+} can participate in ROS scavenging reaction via enzyme-like mechanism [29].

At the same time, it is well-known that the exposure of semiconducting NPs including of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$, to UV light causes the generation of holes (h^+) in the valence band and electrons (e^-) in the conducting band of NPs. Photo-induced electrons and holes react with molecular oxygen and water molecules adsorbed at the surface of NPs leading the production of superoxide anions (O_2^-), hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}$) and others through oxidation and reduction reactions [32, 33]. Moreover, in NPs characterized by a high amount of structural defects, e.g., oxygen vacancies in oxide NPs, such defects serve as traps for photo-induced charge carriers (electrons and holes) and are responsible for ROS production even without UV irradiation (so-called ROS dark generation effect) [34, 35]. The ability of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs to produce ROS both under direct UV-light/X-ray irradiation and in dark conditions was demonstrated earlier [36, 37]. The effect of dark ROS generation is explained by trapping some

в Eu^{2+} , також беруть участь у реакціях переносу електронів з утворенням $\text{O}_2^{\cdot-}$ та інших АФК [38].

Базуючись на наведених вище аргументах, посилене утворення АФК лейкоцитами щурів, яких лікували НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (200 мкг/кг) попередньо обробленими УФ-світлом, можна віднести до ефекту темної генерації АФК через реакції захоплених фотоіндукованих електронів і дірок з молекулами кисню та води відповідно.

ВИСНОВКИ

Показано, що при введенні тваринам розчину наночастинок ортованадату гадоліній-ітрію, активованого європієм попередньо УФ-опроміненої дози 200 мкг/кг маси тіла, значення показників утворення АФК у лейкоцитах щурів збільшується відносно контрольної групи практично на 15%. Очевидно, в цьому випадку у попередньо УФ-опромінених НЧ $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ спостерігається внесок «темної генерації» АФК за рахунок захоплених на пастках фотоіндукованих при попередньому УФ-опроміненні електронів і дірок, які у подальшому вивільняються та потрапляють на поверхню НЧ, взаємодіють з адсорбованими на поверхні НЧ молекулами кисню та води з генерацією АФК (супероксид аніона та гідроксил радикалів).

Отримані нами результати експериментальних досліджень вказують на доцільність подальшого вивчення впливу різних доз НЧ ортованадату гадоліній-ітрію, зокрема тих, що були попередньо активовані УФ опроміненням, та встановлення ефективних доз з метою оцінити потенціал використання НЧ для підвищення ефективності місцевого лікування онкозахворювань.

photo-induced electrons and holes formed during UV-light pre-treatment on defects that delay their transfer to the surface of NPs [36, 37]. In time, such trapped charge carriers can move to the NPs surface and interact with oxygen and water molecules producing $\text{O}_2^{\cdot-}$ and $\cdot\text{OH}$, respectively. In addition, it was shown that pre-treatment of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs with UV-light leads to Eu^{3+} reduction to Eu^{2+} . The electrons stored in Eu^{2+} also participate further in electron transfer reactions with the production of $\text{O}_2^{\cdot-}$ and other ROS [38].

Based on the arguments mentioned above, observed enhanced ROS generation in the rats' leukocytes, which were treated with the UV-light pre-treated $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ NPs (200 $\mu\text{g/kg}$) could be ascribed to the effect of the dark ROS generation via reactions of trapped photo-induced electrons and holes with oxygen and water molecules, respectively.

CONCLUSIONS

It is shown that when a solution of europium-activated orthovanadate yttrium gadolinium nanoparticles, pre-treated with UV-light at a dose of 200 $\mu\text{g/kg}$ of body weight was administered to animals, the value of ROS generation in rat leukocytes increased by almost 15% relative to the control group. It's obvious, in this case, the contribution of ROS «dark generation» is observed in the pre-treated with UV-light NPs of $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ due to electrons and holes captured on the traps photo-induced during previous UV irradiation, which are subsequently released and fall on the surface of the NPs, interact with oxygen and water molecules adsorbed on the NPs' surface with the generation of ROS (such as superoxide anions and hydroxyl radicals).

Our experimental results indicate the expediency of further studying the effect of different doses of orthovanadate yttrium gadolinium, in particular those that were pre-activated by UV irradiation, and establishing effective doses in order to evaluate the potential of using NPs to improve the effectiveness of local cancer treatment.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Joudeh N., Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*. 2022. Vol. 20. Article 262. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01477-8>
2. Altammar K.A. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Frontiers in Microbiology*. 2023. Vol. 14. Article 1155622. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1155622>
3. Guisbiers G. Selenium: a critical chemical element in nano and quantum physics. *Advances in Physics: X*. 2024. Vol. 9, № 1. DOI: <https://doi.org/10.1080/23746149.2024.2357809>
4. Sim S., Wong N.K. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review). *Biomedical Reports*. 2021. Vol. 14, № 5. 42 p. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2021.1418>
5. Bai M., Wan H., Zhang Y., Chen S., Lu C., Liu X., et al. Two-dimensional nanomaterials based on rare earth elements for biomedical applications. *Chemical Science*. 2024. Vol. 15, Issue 41. P. 16887–16907. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4sc02625j>
6. Dordrecht R.M.M. *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*. The Netherlands: Springer, 2007. 159 p.
7. Bünzli J.C.G. Lanthanide luminescence for biomedical analyses and imaging. *Chemical Reviews*. 2010. Vol. 110, № 5. P. 2729–2755. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr900362e>
8. Venkatesh Bharathi N., Sakthipandi K., Monisha S. Synthesis and luminescence investigation of mirror symmetric europium and dysprosium co-doped barium vanadate phosphor for optoelectronic applications. *Chemical Physics Impact*. 2024. Vol. 8. Article 100506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100506>

REFERENCES

1. Joudeh N, Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*. 2022;20:262. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01477-8>
2. Altammar KA. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1155622. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1155622>
3. Guisbiers G. Selenium: a critical chemical element in nano and quantum physics. *Advances in Physics: X*. 2024;9(1). DOI: <https://doi.org/10.1080/23746149.2024.2357809>
4. Sim S, Wong NK. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review). *Biomedical Reports*. 2021;14(5):42. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2021.1418>
5. Bai M, Wan H, Zhang Y, Chen S, Lu C, Liu X, et al. Two-dimensional nanomaterials based on rare earth elements for biomedical applications. *Chemical Science*. 2024;15(41):16887–907. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4sc02625j>
6. Dordrecht RM. *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*. The Netherlands: Springer; 2007. 159 p.
7. Bünzli JCG. Lanthanide luminescence for biomedical analyses and imaging. *Chemical Reviews*. 2010;110(5):2729–55. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr900362e>
8. Venkatesh Bharathi N, Sakthipandi K, Monisha S. Synthesis and luminescence investigation of mirror symmetric europium and dysprosium co-doped barium vanadate phosphor for optoelectronic applications. *Chemical Physics Impact*. 2024;8:100506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100506>

9. Bao G. Lanthanide complexes for drug delivery and therapeutics. *Journal of Luminescence*. 2020. Vol. 228. Article 117622. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2020.117622>
10. Featherston E.R., Cotruvo J.A. The biochemistry of lanthanide acquisition, trafficking, and utilization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2021. Vol. 1868, Issue 1. Article 118864. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118864>
11. Cotruvo J.A.Jr., Featherston E.R., Mattocks J.A., Ho J.V., Laremore T.N. Lanmodulin: A Highly Selective Lanthanide-Binding Protein from a Lanthanide-Utilizing Bacterium. *Journal of the American Chemical Society*. 2018. Vol. 140, № 44. P. 15056–15061. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.8b09842>
12. Liang T., Li K., Wang L. State of rare earth elements in different environmental components in mining areas of China. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2014. Vol. 186. P. 1499–1513. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10661-013-3469-8>
13. Oberdörster G., Maynard A., Donaldson K., Castranova V., Fitzpatrick J., Ausman K., et al. ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicology*. 2005. Vol. 2. P. 8–43. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-8>
14. Kreyling W.G., Semmler-Behnke M., Möller W. Ultrafine particle-lung interactions: Does size matter? *Journal of Aerosol Medicine*. 2006. Vol. 19. P. 74–83. DOI: <https://doi.org/10.1089/jam.2006.19.74>
15. Srikanth M., Kessler J. Nanotechnology-novel therapeutics for CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2012. Vol. 8. P. 307–318. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.76>
16. Lan Z., Yang W.X. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier. *Nanomedicine*. 2012. Vol. 7. P. 579–596. DOI: <https://doi.org/10.2217/nnm.12.20>
17. Xu S., Zhang Z., Chu M. Long-term toxicity of reduced graphene oxide nanosheets: Effects on female mouse reproductive ability and offspring development. *Biomaterials*. 2015. Vol. 54. P. 188–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.03.015>
18. Prokopyuk V., Onishchenko A., Yefimova S., Chumachenko T., Kavok N., Maksimchuk P., Klochkov V., Tkachenko A. Cytotoxicity tests on cultured rat skin fibroblasts revealed no toxicity for low concentrations of GdYVO₄:Eu³⁺ nanoparticles. *IEEE 11th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP)*. 2021. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1109/NAP51885.2021.9568547>
19. Yefimova S., Onishchenko A., Klochkov V., Myasoedov V., Kot Y., Tryfonyuk L., et al. Tkachenko A. Rare-earth orthovanadate nanoparticles trigger Ca²⁺-dependent eryptosis. *Nanotechnology*. 2023. Vol. 34, № 20. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/acbb7f>
20. Tkachenko A., Onishchenko A., Myasoedov V., Yefimova S., Havranek O. Assessing regulated cell death modalities as an efficient tool for in vitro nanotoxicity screening: a review. *Nanotoxicology*. 2023. Vol. 17, № 3. P. 218–248. DOI: <https://doi.org/10.1080/17435390.2023.2203239>
21. Hussain S., Al-Nsour F., Rice A.B., Marshburn J., Yingling B., Ji Z., Zink J.I., et al. Gerium dioxide nanoparticles induce apoptosis and autophagy in human peripheral blood monocytes. *ACS Nano*. 2012. Vol. 6. P. 5820–5829. DOI: <https://doi.org/10.1021/nn302235u>
22. Li B., Ze Y., Sun Q., Zhang T., Sang X., Cui Y., et al. Molecular mechanisms of nanosized titanium dioxide-induced pulmonary injury in mice. *PloS ONE*. 2013. Vol. 8. Article e55563. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055563>
23. Ma D.D., Yang W.X. Engineered nanoparticles induce cell apoptosis: potential for cancer therapy. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, № 26. P. 40882–40903. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8553>
24. Onishchenko A., Myasoedov V., Yefimova S., Nakonechna O., Prokopyuk V., Butov D., et al. UV light-activated GdYVO₄:Eu³⁺ nanoparticles induce reactive oxygen species generation in leukocytes without affecting erythrocytes in vitro. *Biological Trace Element Research*. 2021. Vol. 200, № 6. P. 2777–2792. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02867-z>
25. Klochkov V.K., Kavok N.S., Malyukin Yu.V., Masalov A.A., Vyagin O.G. Colloidal synthesis and properties of lanthanide orthophosphate nanophosphors. *Functional Materials*. 2009. Vol. 16, № 4. P. 466–469.
26. Zhulikova M.V., Myroshnychenko M.S., Nakonechna O.A., Zhulikova O.O., Pustova N.O., Bibichenko V.O., et al. Reactive oxygen species generation by blood leucocytes of rats with polycystic ovary syndrome under the conditions of intermittent cold exposure. *Wiadomości Lekarskie (Medical Advances)*. 2023. Vol. 76, Issue 7. P. 1670–1676. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202307123>
27. Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Seminko V.V., Karbivskii V.L., Tkachenko A.S., Onishchenko A.I., Prokopyuk V.Y., Yefimova S.L. High antioxidant activity of gadolinium–yttrium orthovanadate nanoparticles in cell-free and biological milieu. *Nanotechnology*. 2021. Vol. 33, № 5. Article 055701. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac31e5>
9. Bao G. Lanthanide complexes for drug delivery and therapeutics. *Journal of Luminescence*. 2020;228:117622. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2020.117622>
10. Featherston ER, Cotruvo JA. The biochemistry of lanthanide acquisition, trafficking, and utilization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2021;1868(1):118864. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118864>
11. Cotruvo JAJr, Featherston ER, Mattocks JA, Ho JV, Laremore TN. Lanmodulin: A highly selective lanthanide-binding protein from a lanthanide-utilizing bacterium. *Journal of the American Chemical Society*. 2018;140(44):15056–61. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.8b09842>
12. Liang T, Li K, Wang L. State of rare earth elements in different environmental components in mining areas of China. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2014;186:1499–513. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10661-013-3469-8>
13. Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, et al. ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicology*. 2005;2:8–43. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-8>
14. Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Möller W. Ultrafine particle-lung interactions: Does size matter? *Journal of Aerosol Medicine*. 2006;19:74–83. DOI: <https://doi.org/10.1089/jam.2006.19.74>
15. Srikanth M, Kessler J. Nanotechnology-novel therapeutics for CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8:307–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.76>
16. Lan Z, Yang WX. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier. *Nanomedicine*. 2012;7:579–96. DOI: <https://doi.org/10.2217/nnm.12.20>
17. Xu S, Zhang Z, Chu M. Long-term toxicity of reduced graphene oxide nanosheets: Effects on female mouse reproductive ability and offspring development. *Biomaterials*. 2015;54:188–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.03.015>
18. Prokopyuk V, Onishchenko A, Yefimova S, Chumachenko T, Kavok N, Maksimchuk P, Klochkov V, Tkachenko A. Cytotoxicity tests on cultured rat skin fibroblasts revealed no toxicity for low concentrations of GdYVO₄:Eu³⁺ nanoparticles. *IEEE 11th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP)*. 2021:1–4. DOI: <https://doi.org/10.1109/NAP51885.2021.9568547>
19. Yefimova S, Onishchenko A, Klochkov V, Myasoedov V, Kot Y, Tryfonyuk L, et al. Tkachenko A. Rare-earth orthovanadate nanoparticles trigger Ca²⁺-dependent eryptosis. *Nanotechnology*. 2023;34(20). DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/acbb7f>
20. Tkachenko A, Onishchenko A, Myasoedov V, Yefimova S, Havranek O. Assessing regulated cell death modalities as an efficient tool for in vitro nanotoxicity screening: a review. *Nanotoxicology*. 2023;17(3):218–48. DOI: <https://doi.org/10.1080/17435390.2023.2203239>
21. Hussain S, Al-Nsour F, Rice AB, Marshburn J, Yingling B, Ji Z, Zink JI, et al. Gerium dioxide nanoparticles induce apoptosis and autophagy in human peripheral blood monocytes. *ACS Nano*. 2012;6:5820–9. DOI: <https://doi.org/10.1021/nn302235u>
22. Li B, Ze Y, Sun Q, Zhang T, Sang X, Cui Y, et al. Molecular mechanisms of nanosized titanium dioxide-induced pulmonary injury in mice. *PloS ONE*. 2013;8:e55563. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055563>
23. Ma DD, Yang WX. Engineered nanoparticles induce cell apoptosis: potential for cancer therapy. *Oncotarget*. 2016;7(26):40882–903. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8553>
24. Onishchenko A, Myasoedov V, Yefimova S, Nakonechna O, Prokopyuk V, Butov D, et al. UV light-activated GdYVO₄:Eu³⁺ nanoparticles induce reactive oxygen species generation in leukocytes without affecting erythrocytes in vitro. *Biological Trace Element Research*. 2021;200(6):2777–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02867-z>
25. Klochkov VK, Kavok NS, Malyukin YV, Masalov AA, Vyagin OG. Colloidal synthesis and properties of lanthanide orthophosphate nanophosphors. *Functional Materials*. 2009;16(4):466–9.
26. Zhulikova MV, Myroshnychenko MS, Nakonechna OA, Zhulikova OO, Pustova NO, Bibichenko VO, et al. Reactive oxygen species generation by blood leucocytes of rats with polycystic ovary syndrome under the conditions of intermittent cold exposure. *Wiadomości Lekarskie (Medical Advances)*. 2023;76(7):1670–6. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202307123>
27. Maksimchuk PO, Hubenko KO, Seminko VV, Karbivskii VL, Tkachenko AS, Onishchenko AI, Prokopyuk VY, Yefimova SL. High antioxidant activity of gadolinium–yttrium orthovanadate nanoparticles in cell-free and biological milieu. *Nanotechnology*. 2021;33(5):055701. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac31e5>

28. Hancock J.T., Desikan R., Neill S.J. Role of reactive oxygen species in cell signalling pathways. *Biochemical Society Transactions*. 2001. Vol. 29, Part 2. P. 345–350.
29. Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Seminko V.V., Karbivskii V.L., Tkachenko A.S., Onishchenko A.I., Yefimova S.L. High antioxidant activity of gadolinium–yttrium orthovanadate nanoparticles in cell-free and biological milieu. *Nanotechnology*. 2022. Vol. 33. Article 055701. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac31e5>
30. Никитченко Ю.Б., Ключков В.К., Кавок Н.С., Капенко Н.А., Седых О.О., Божков А.И., Малкин Ю.В., Семиноженко В.П. Наночастиці ортованадата гадолінія збільшують виживаемість старих крыс. *Доповіді Національної академії наук України*. 2020. №2. С. 29–36.
31. Кошевой В.И., Науменко С.В. Динамика антиоксидантного зашиту в організмі кнурів за корекції їх репродуктивної здатності наночастинками ванадатів рідкісноземельних елементів. *Ветеринарна медицина: сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та продовольчої безпеки: Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція (м. Житомир, 9-10 черв. 2022 р.)*. Житомир, 2022. С. 137–140.
32. Retif P., Pinel S., Toussaint M., Frochot C., Chouikrat R., Bastogne T., Barberi-Heyob M. Nanoparticles for radiation therapy enhancement: the key parameters. *Theranostics*. 2015. Vol. 5, № 9. P. 1030–1044. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.11642>
33. Lang F., Lang E., Föller M. Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2012. Vol. 39, № 5. P. 308–314. DOI: <https://doi.org/10.1159/000342534>
34. Li Y., Zhang W., Niu J., Chen Y. Mechanism of photogenerated reactive oxygen species and correlation with the antibacterial properties of engineered metal-oxide nanoparticles. *ACS Nano*. 2012. Vol. 6, № 6. P. 5164–5173. DOI: <https://doi.org/10.1021/nn300934k>
35. Xu X., Chen D., Yi Z., Jiang M., Wang L., Zhou Z., et al. Antimicrobial mechanism based on H₂O₂ generation at oxygen vacancies in ZnO crystals. *Langmuir*. 2013. Vol. 29, № 18. P. 5573–5580. DOI: <https://doi.org/10.1021/la400378t>
36. Sancey L., Lux F., Kotb S., Roux S., Dufort S., Bianchi A., Crémillieux Y., et al. The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy. *British Journal of Radiology*. 2014. Vol. 87, № 1041. Article 20140134. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.20140134>
37. Maksimchuk P.O., Yefimova S.L., Hubenko K.O., Omieliaieva V.V., Kavok N.S., Klochov V.K., Sorokin O.V., Malyukin Y.V. Dark reactive oxygen species generation in ReVO₄:Eu³⁺ (Re = Gd, Y) nanoparticles in aqueous solutions. *Journal of Physical Chemistry C*. 2020. Vol. 124, № 6. P. 3843–3850. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b10143>
38. Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Grygorova G.V., Klochov V.K., Sorokin A.V., Yefimova S.L. Impact of Eu³⁺ ions on pro-oxidant activity of ReVO₄:Eu³⁺ nanocrystals. *Journal of Physical Chemistry C*. 2021. Vol. 125, № 2. P. 1564–1569. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c10028>
28. Hancock JT, Desikan R, Neill SJ. Role of reactive oxygen species in cell signalling pathways. *Biochemical Society Transactions*. 2001;29(2):345–50.
29. Maksimchuk PO, Hubenko KO, Seminko VV, Karbivskii VL, Tkachenko AS, Onishchenko AI, Yefimova SL. High antioxidant activity of gadolinium–yttrium orthovanadate nanoparticles in cell-free and biological milieu. *Nanotechnology*. 2022;33:055701. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac31e5>
30. Nikitchenko YV, Klochov VK, Kavok NS, Kapenko NA, Sedykh OO, Bozhkov AI, Malkin YV, Seminozenko VP. Gadolinium orthovanadate nanoparticles increase the survival rate of old rats. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2020;2:29–36. (In Ukrainian).
31. Koshevoy VI, Naumenko SV. Dynamics of antioxidant defense in boar organisms after the correction of their reproductive capacity with rare earth element vanadate nanoparticles. *Veterinary Medicine: Modern Challenges and Key Issues in Science, Education and Food Security: All-Ukrainian Scientific and Practical Online Conference (Zhytomyr, June 9–10, 2022)*. Zhytomyr; 2022:137–140. (In Ukrainian).
32. Retif P, Pinel S, Toussaint M, Frochot C, Chouikrat R, Bastogne T, Barberi-Heyob M. Nanoparticles for radiation therapy enhancement: the key parameters. *Theranostics*. 2015;5(9):1030–44. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.11642>
33. Lang F, Lang E, Föller M. Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2012;39(5):308–14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000342534>
34. Li Y, Zhang W, Niu J, Chen Y. Mechanism of photogenerated reactive oxygen species and correlation with the antibacterial properties of engineered metal-oxide nanoparticles. *ACS Nano*. 2012;6(6):5164–73. DOI: <https://doi.org/10.1021/nn300934k>
35. Xu X, Chen D, Yi Z, Jiang M, Wang L, Zhou Z, et al. Antimicrobial mechanism based on H₂O₂ generation at oxygen vacancies in ZnO crystals. *Langmuir*. 2013;29(18):5573–80. DOI: <https://doi.org/10.1021/la400378t>
36. Sancey L, Lux F, Kotb S, Roux S, Dufort S, Bianchi A, Crémillieux Y, et al. The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy. *British Journal of Radiology*. 2014;87(1041):20140134. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.20140134>
37. Maksimchuk PO, Yefimova SL, Hubenko KO, Omieliaieva VV, Kavok NS, Klochov VK, Sorokin OV, Malyukin YV. Dark reactive oxygen species generation in ReVO₄:Eu³⁺ (Re = Gd, Y) nanoparticles in aqueous solutions. *Journal of Physical Chemistry C*. 2020;124(6):3843–50. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b10143>
38. Maksimchuk PO, Hubenko KO, Grygorova GV, Klochov VK, Sorokin AV, Yefimova SL. Impact of Eu³⁺ ions on pro-oxidant activity of ReVO₄:Eu³⁺ nanocrystals. *Journal of Physical Chemistry C*. 2021;125(2):1564–9. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c10028>

Перспективи подальших досліджень

Перспективним для подальших наукових досліджень є визначення видів програмованої клітинної загибелі лейкоцитів, зокрема апоптозу та некрозу.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Дослідження ефективності, механізмів дії та безпеки використання наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів для оптимізації променевої терапії

Prospects for further research

Prospects for further scientific research include the identification of types of programmed cellular death of leukocytes, preventing apoptosis and necrosis.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided, or who sponsored the research conducted.

Funding information

Financing by expenditures of the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned scientific research work of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Study of the effectiveness, mechanisms of action and safety of the use of nanoparticles of rare earth orthovanadates for the optimization of radiation therapy in oncopathology», state

за умов онкопатології», номер державної реєстрації: 0121U110920, шифр теми: КПКВК 2301020, прикладна, термін виконання: 2021–2023 рр., керівник – завідувачка кафедри біологічної хімії, доктор медичних наук, професор О.А. Наконечна.

registration number: 0121U110920, topic code: KPKVK 2301020, applied, implementation period: 2021–2023, head – head of the Department of Biological Chemistry, Doctor of Medical Sciences, Professor O.A. Nakonechna.

Подяка

Висловлюємо подяку виконуючому обов'язки директора Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, кандидату медичних наук Прокопюку Володимиру Юрійовичу за допомогу в визначенні генерації активних форм кисню в лейкоцитах периферичної крові щурів.

Acknowledgments

We express our gratitude to the Acting Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Candidate of Medical Sciences, Volodymyr Yuriyovych Prokopyuk for his assistance in determining the generation of reactive oxygen species in peripheral blood leukocytes of rats.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Наконечна Оксана Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: oksana.nakonechna69@gmail.com

моб.: +38 (050) 632-63-87

Внесок автора: коригування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.

Бачинський Руслан Орестович – кандидат біологічних наук, доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ruslanbach1974@gmail.com

моб.: +38 (050) 902-63-81

Внесок автора: збір та узагальнення даних, написання рукопису.

М'ясоєдов Валерій Васильович – доктор медичних наук, професор, ректор Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: vmyasoedov21@gmail.com

моб.: +38 (050) 301-98-29

Внесок автора: остаточне затвердження рукопису, адміністративна підтримка.

Векшин Віталій Олександрович – кандидат технічних наук, провідний науковий співробітник кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: myposta2014@gmail.com

моб.: +38 (050) 902-74-52

Внесок автора: проведення літературного пошуку, концепція та дизайн дослідження.

Бондаренко Марина Анатоліївна – кандидат фізико-математичних наук, доцент кафедри медичної та біологічної фізики і медичної інформатики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: bondaren.koma3007@gmail.com

моб.: +38 (050) 333-67-61

Внесок автора: статистична обробка даних.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nakonechna Oksana Anatoliyivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biological Chemistry of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: oksana.nakonechna69@gmail.com

tel.: +38 (050) 632-63-87

Author's contribution: correction of the work performed, analysis of the results obtained.

Bachynskiy Ruslan Orestovych – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ruslanbach1974@gmail.com

tel.: +38 (050) 902-63-81

Author's contribution: data collection and synthesis, manuscript writing.

Miasoiedov Valerii Vasyliovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: vmyasoedov21@gmail.com

tel.: +38 (050) 301-98-29

Author's contribution: final approval of the manuscript, administrative support.

Vekshyn Vitalii Oleksandrovych – Candidate of Technical Sciences, Leading Researcher of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: myposta2014@gmail.com

tel.: +38 (050) 902-74-52

Author's contribution: literature search, research concept and design.

Bondarenko Maryna Anatoliyivna – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics and Medical Informatics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: bondaren.koma3007@gmail.com

tel.: +38 (050) 333-67-61

Author's contribution: statistical data processing.

Вишницька Ірина Анатоліївна – кандидат медичних наук, професор кафедри біохімії та медичної генетики, Медична школа Святого Джеймса, вул. Альберт Лейк, район Квотер, Ангілья, А-1 2640;
e-mail: ivyshnitska@mail.sjism.org
моб.: +38 (050) 916-34-05

Внесок автора: написання та редагування рукопису.

Клочков Володимир Кирилович – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник відділу нанокристалічних матеріалів Інституту сцинтиляційних матеріалів Національної академії наук України; просп. Науки, буд. 60, м. Харків, Україна, 61072;
e-mail: 12fulkv@gmail.com
моб.: +38 (095) 559-05-77

Внесок автора: статистична обробка даних.

Vyshnitska Iryna Anatoliyivna – Candidate of Medical Sciences, Professor Department of Biochemistry and Medical Genetics Saint James School of Medicine, Albert Lake Drive, The Quarter, Anguilla, A-1 2640;
e-mail: ivyshnitska@mail.sjism.org
tel.: +38 (050) 916-34-05

Author's contribution: writing and editing a manuscript.

Klochkov Volodymyr Kyrylovych – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher of the Department of Nanocrystalline Materials of the Institute of Scintillation Materials of the National Academy of Sciences of Ukraine; 60 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61072;
e-mail: 12fulkv@gmail.com
tel.: +38 (095) 559-05-77

Author's contribution: statistical data processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
13.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-04>
УДК: 616.724+616.742.7:557.12



Особливості динаміки концентрацій С-реактивного білка та ІЛ-6 у сироватці крові при моделюванні експериментального карагінанового запалення скронево-нижньощелепних суглобів

Ковальчук Д.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2801-2113>, e-mail: dokovalchuk.po22@knmu.edu.ua

Савельєва Н.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-9670-0997>, e-mail: nm.savielieva@knmu.edu.ua

Ніконов А.Ю.², <https://orcid.org/0000-0003-3498-3298>, e-mail: a.nikonov@karazin.ua

Бреславець Н.М.², <https://orcid.org/0000-0001-8220-2711>, e-mail: n.breslavets@karazin.ua

¹Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Features of the dynamics of serum C-reactive protein and IL-6 concentrations in case of experimental carrageenan-induced inflammation of temporomandibular joints

Kovalchuk D.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2801-2113>, e-mail: dokovalchuk.po22@knmu.edu.ua

Savielieva N.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-9670-0997>, e-mail: nm.savielieva@knmu.edu.ua

Nikonov A.Yu.², <https://orcid.org/0000-0003-3498-3298>, e-mail: a.nikonov@karazin.ua

Breslavets N.M.², <https://orcid.org/0000-0001-8220-2711>, e-mail: n.breslavets@karazin.ua

¹Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

захворювання скронево-нижньощелепного суглоба, експериментальне карагінанове запалення, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, біомаркер запалення, імунна відповідь.

Для кореспонденції:

Ковальчук Дмитро Олегович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: dokovalchuk.po22@knmu.edu.ua

© Ковальчук Д.О., Савельєва Н.М.,
Ніконов А.Ю., Бреславець Н.М., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Скронево-нижньощелепний суглоб за своєю будовою і функцією становить складний анатомічний утвір, представлений голівкою нижньої щелепи, нижньощелепною ямкою, суглобним горбиком скроневої кістки, внутрішньо-суглобним диском і суглобною капсулою. Різні рухи в скронево-нижньощелепному суглобі здійснюються високою координованою роботою всіх елементів, насамперед жувальних м'язів, регульованих нервовою системою.

Мета роботи – визначити динаміку концентрацій С-реактивного білка та ІЛ-6 у сироватці крові при експериментальному карагінановому запаленні скронево-нижньощелепних суглобів.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження було проведено на 36 статевозрілих щурах-самцях, яким локально вводили в обидва скронево-нижньощелепні суглоби по 0,02 мл 1% карагану (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) у фізіологічному розчині (група карагану) та 0,02 мл 0,9% фізіологічного розчину (контрольна група). Концентрацію С-реактивного білка (СРБ) та ІЛ-6 у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням Stat Fax 2100 Microplate Reader (Awareness Technology, Ins.) та відповідних наборів Rat ELISA Kit (MyBioSource, США).

Результати та їх обговорення. Концентрація С-реактивного білка та ІЛ-6 у сироватці крові змінювалась впродовж усього періоду експериментального карагінанового запалення скронево-нижньощелепних суглобів, демонструючи хвилюподібний характер. Динаміка рівнів С-реактивного білка та ІЛ-6 свідчить про активацію та подальше згасання запальної відповіді і підкреслює важливість одночасного аналізу обох маркерів для точнішої оцінки фази та інтенсивності запального процесу. Максимальні концентрації ІЛ-6 та СРБ спостерігались у перші дні після індукції запалення. Підвищення рівнів СРБ на 1-шу добу, а ІЛ-6 — на 3-тю добу демонструє характерну фазність перебігу запального процесу. Така динаміка маркерів вказує на доцільність їхнього комплексного визначення для більш точної оцінки стадії та інтенсивності запалення. Подальше поступове зниження концентрацій СРБ та ІЛ-6 до 15-ї доби відображає згасання запалення та активацію механізмів його резолуції.

Висновки. Експериментальне карагінанове запалення скронево-нижньощелепних суглобів супроводжується зміною рівнів С-реактивного білка та ІЛ-6 у сироватці крові, що свідчить про активацію системної запальної відповіді. Динаміка концентрацій С-реактивного білка та ІЛ-6 може бути використана для оцінки перебігу запальних станів скронево-нижньощелепного суглоба.

Для цитування:

Ковальчук Д.О., Савельєва Н.М., Ніконов А.Ю., Бреславець Н.М. Особливості динаміки концентрацій С-реактивного білка та ІЛ-6 у сироватці крові при моделюванні експериментального карагінанового запалення скронево-нижньощелепних суглобів. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 2 (53). С. 211–220. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-04>

Keywords:

temporomandibular joint disorders, experimental carrageenan inflammation, C-reactive protein, interleukin-6, inflammatory biomarker, immune response.

For correspondence:

Kovalchuk Dmytro Olegovich
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: dokovalchuk.po22@knmu.edu.ua

© Kovalchuk D.O., Savielieva N.M.,
Nikonov A. Yu., Breslavets N.M., 2025

ABSTRACT

Background. The temporomandibular joint is a complex anatomical and functional structure, consisting of the mandibular condyle, mandibular fossa, articular tubercle of the temporal bone, intra-articular disc, and joint capsule. Temporomandibular joint movements are carried out through the highly coordinated activity of all its components, primarily the masseter muscles, which are controlled by the nervous system.

Purpose – is to determine the dynamics of serum C-reactive protein and IL-6 concentrations in case of experimental carrageenan-induced inflammation of temporomandibular joints.

Materials and Methods. The experimental study was conducted on 36 mature male rats receiving injections of 0.02 mL of 1% carrageenan (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) in saline (carrageenan group) and 0.02 mL of 0.9% saline (control) into both temporomandibular joints.

The serum C-reactive protein and IL-6 concentrations was determined by immunoenzyme method using the Stat Fax 2100 Microplate Reader (Awareness Technology, Ins.) and the corresponding Rat ELISA Kits (MyBioSource, USA).

Results and discussion. The serum C-reactive protein and IL-6 concentration was intermittent throughout the entire period of experimental carrageenan-induced inflammation of temporomandibular joints. The C-reactive protein and IL-6 dynamic pattern shows the activation and subsequent attenuation of the inflammatory response and emphasizes the importance of simultaneous analysis of both markers for a more accurate assessment of the phase and severity of inflammation. The study results indicate that peak IL-6 and CRP concentrations were observed on the first days of induced inflammation. The increase in CRP (Day 1) and IL-6 levels (Day 3) shows phasic inflammation. A subsequent gradual decrease in CRP and IL-6 concentrations by Day 15 reflects the attenuation of inflammation and the activation of regeneration mechanisms. This indicates the reduction of acute inflammation and possible regeneration in the TMJ tissues.

Conclusion. Experimental carrageenan-induced inflammation of temporomandibular joints changes serum C-reactive protein and IL-6 levels showing the activation of the systemic inflammatory response. The C-reactive protein and IL-6 dynamic concentrations can be used to assess the course of temporomandibular joint inflammation.

For citation:

Kovalchuk DO., Savielieva NM, Nikonov AY, Breslavets NM. Features of the dynamics of serum C-reactive protein and IL-6 concentrations in case of experimental carrageenan-induced inflammation of temporomandibular joints. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2(53)):211–220. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-04>

ВСТУП

Скронево-нижньощелепний суглоб (СНЩС) є складним багатокомпонентним м'язово-суглобним каркасним блоком, що забезпечує артикуляційні рухи нижньої щелепи та приводить до оклюзійного стану між зубними рядами верхньої та нижньої щелепи. Обидва СНЩС функціонують одночасно і, відповідно, становлять, у механічному сенсі, одне комбіноване зчленування. За своєю будовою СНЩС являє собою складне анатомічне утворення, представлене голівкою нижньої щелепи, нижньощелепною ямкою, суглобним горбиком скроневої кістки, внутрішньосуглобовим диском і суглобною капсулою [1].

Допоміжний апарат суглоба складається із внутрішніх і зовнішніх капсульних зв'язок. Внутрішні зв'язки фіксують суглобний диск до скроневої кістки і до шийки нижньої щелепи. До СНЩС також належать латеральна, клиноподібно-нижньощелепна і шило-нижньощелепна зв'язки. Основне завдання цих анатомічних утворень – обмеження рухів у суглобі.

INTRODUCTION

The temporomandibular joint (TMJ) is a complex multicomponent musculoskeletal unit that provides articulatory movements of the lower jaw and leads to an occlusal state between the dentition of the upper and lower jaws. The TMJs function simultaneously and, accordingly, are one combined joint. It is a complex anatomical formation consisting of the head of the mandible, the mandibular fossa, the articular tubercle of the temporal bone, the intra-articular disc, and the joint capsule [1].

The auxiliary apparatus of the TMJ consists of internal and external capsular ligaments. The internal ligaments fix the articular disc to the temporal bone and the neck of the mandible. The TMJ also consists of the lateral, middle maxillary, and stylomandibular ligaments. These structures mainly limit joint motions.

The active components of the TMJ are the following muscles: masseter, temporal, medial pterygoid, lateral pterygoid, mylohyoid, digastric, and geniohyoid [1].

Активний компонент СНЩС – це м'язи: власно жувальний, скроневий, медіальний крилоподібний, латеральний крилоподібний, щелепно-під'язиковий, двочеревцевий і підборідно-під'язиковий [1].

Різні рухи в СНЩС здійснюються високо координованою діяльністю всіх елементів, насамперед діяльністю жувальних м'язів, регульованих нервовою системою [2].

Лікар-стоматолог на клінічному прийомі стикається з великою кількістю хворих на дисфункціональні стани СНЩС, вони являють собою патологічний комплекс ураження одного чи обох суглобів та жувальних м'язів, який посідає друге місце серед хронічних больових станів у світі, вражаючи від 10% до 75% дорослих пацієнтів, віком від 20 до 40 років, при цьому з віком кількість пацієнтів із цією патологією суттєво зростає [3, 4].

Дисфункціональні розлади СНЩС зазвичай пов'язані з гострим або хронічним запаленням [5, 6].

Це група гострих або хронічних запальних станів, які залучають у патологічний процес жувальні м'язи СНЩС з поширеністю в загальній популяції до 12% [7].

Анатомічні особливості СНЩС, такі як щільна волокниста тканинна оболонка, можуть впливати на його реакцію як синовіального суглоба. Крім того, концентрації деяких запальних речовин у СНЩС відрізняються від таких в інших суглобах, ймовірно, через більш щільну іннервацію [8–10].

Патологічні стани СНЩС супроводжується тривалим болем, який у деяких випадках може бути інтенсивним, і є частим проявом дисфункції СНЩС, яка може викликати ефекти, що імітують стимуляцію центральних нервів, такі як періодичний м'язовий спазм, гіпералгезія та відображений біль. Даний розлад охоплює м'які тканини, включаючи не тільки синовіально-мембранну капсулу та ретроdiscову тканину, а також тверді тканини, зокрема нижньощелепний відросток та хрящ, який його покриває, спричиняючи запальні зміни в позаклітинному матриксі [11, 12].

При запальних процесах, що відбуваються безпосередньо в суглобі, бере участь низка прозапальних медіаторів, таких як оксид азоту, цитокіни, ейкозаноїди, оксид азоту, біогенні аміни, нейропептиди, хемокіни, інтерферон-гамма, протеази, шлях згортання, калікреїн-кінінова система. Серед них оксид азоту синтезується з L-аргініну шляхом індукційної синтази оксиду азоту (iNOS) і є важливим фактором імунологічних та запальних процесів [13].

Запальні стани СНЩС можуть призводити до гіпералгезії СНЩС, яка зумовлена периферичною сенситизацією ноцицепторів СНЩС, а також центральною сенситизацією ноцицептивних нейронів сенсорного ядерного комплексу трійчастого нерва в стовбурі мозку. Як периферична, так і центральна сенситизація, характеризуються підвищенням збудливості мембран нейронів під впливом медіаторів запалення, що вивільняються в місці ураження, а також нейропептидів і збудливих амінокислот, які вивільняються в сенсорному ядерному комплексі трійчастого нерва в стовбурі мозку. Деякі медіатори запалення, що вивільняються в місці ураження, включаючи простагландин E2, присутні у високих концентраціях у синовіальній рідині пацієнтів із дисфункціями СНЩС [14].

C-реактивний білок (СРБ) розглядається як маркер запалення та відіграє важливу роль у регуляції імунної

TMJ motions are performed by the coordination of all elements, primarily the activity of the masseter muscles controlled by the nervous system [2].

In clinical the dentist to exam patients with TMJ disorders. These are a complex of damage to one or both joints and masseter muscles and rank second most common chronic pain conditions in the world, affecting 10% to 75% of adults, aged 20 to 40 years, with an increases significantly in the number of patients with this pathology increasing age [3, 4].

TMJ disorders are usually associated with acute or chronic inflammation [5, 6].

It's a group of acute or chronic inflammatory conditions affecting the masseter muscles and TMJ, with a prevalence in the general population of up to 12% [7].

The anatomical features of the TMJ, such as the dense fibrous tissue membrane, may affect its response as a synovial joint. In addition, the concentrations of some inflammatory substances in the TMJ differ from those in other joints, probably due to the denser innervation of inflammatory substances [8–10].

Pathological conditions of the TMJ are accompanied by prolonged pain, which in some cases can be intense, and are a common manifestation of TMJ dysfunction, which may result in symptoms that mimic central nervous system stimulation, such as intermittent muscle spasms, hyperalgesia, and referred pain. This disorder affects soft tissues, including the synovial membrane capsule and retrodiscal tissue, as well as hard tissues, such as the mandibular condyle and the overlying cartilage, leading to inflammatory changes in the extracellular matrix [11, 12].

In inflammatory processes occurring directly in the joint, several pro-inflammatory mediators are involved in inflammatory joint disorders, such as nitric oxide, cytokines, eicosanoids, nitric oxide, biogenic amines, neuropeptides, chemokines, interferon-gamma, proteases, coagulation pathway, and kinin-kallikrein system. Moreover, nitric oxide is synthesized from L-arginine by inducible nitric oxide synthase (iNOS) and is an important factor in immunological and inflammatory processes [13].

Inflammatory TMJ disorders can lead to TMJ hyperalgesia due to peripheral sensitization of TMJ nociceptors as well as central sensitization of nociceptive neurons of the trigeminal sensory nuclear complex in the brainstem. Both peripheral and central sensitization show excessive excitability of neural membranes when affected by inflammatory mediators released at the location of lesion, as well as neuropeptides and excitatory amino acids released in the trigeminal sensory nuclear complex in the brainstem. Some inflammatory mediators released at the location of the lesion, including prostaglandin E2, are abundant in the synovial fluid of patients with TMJ dysfunction [14].

C-reactive protein (CRP) is an inflammatory marker and plays a critical role in immune response regulation. It shows overexpression in inflammatory states such as rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases, dental inflammatory disorders, and infection. The plasma CRP concentration deviates by at least 25% in inflammatory disorders. The highest CRP concentrations are found in blood serum, and some bacterial infections increase its level up to 1.000 times [15, 16].

відповіді. Він проявляє підвищену експресію під час запальних станів, таких як ревматоїдний артрит, деякі серцево-судинні захворювання, стоматологічні запальні захворювання та інфекція. Концентрація СРБ у плазмі крові відхиляється щонайменше на 25% під час запальних порушень. Найвищі концентрації СРБ виявляються в сироватці крові, а деякі бактеріальні інфекції збільшують його рівень до 1000 разів [15, 16].

Тому дослідження динаміки маркерів запалення та визначення їх прогностичної значущості та впливу на перебіг захворювання у СНЩС, пов'язаних з гострими та хронічними станами, є актуальною проблемою стоматології.

Мета роботи – визначити динаміку концентрацій СРБ та ІЛ-6 у сироватці крові при експериментальному карагінановому запаленні СНЩС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження було проведено на 36 статевозрілих щурах-самцях вагою 180–200 г лінії WAG. Тварин утримували у звичайних умовах віварію при природному освітленні та з вільним доступом до води та їжі. Протягом експерименту були чітко дотримані мікрокліматичні умови навколишнього середовища віварію – температура (19–23°C), вологість (50–75%). Експериментальне дослідження виконано відповідно до національних «Загальних етичних принципів дослідження тварин» (Україна, 2001р.), «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986р.).

Тварини були випадковим чином розділені на 6 груп по 6 тварин в кожній: 5 експериментальних та 1 контрольна група. Таким чином, використано мінімальну кількість, прийнятну для статистичного опрацювання та отримання достовірних результатів.

Щурам локально вводили в обидва СНЩС 0,02 мл 1% карагінану (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) у фізіологічному розчині (група карагінану) та 0,02 мл 0,9% фізіологічного розчину (контрольна група). Кожен розчин вводили кінчиком голки 29 G трохи позаду виличного відростка скроневої кістки. Потім кінчик голки переміщували медіально-передньо до верхньої суглобової щілини [17, 18].

Карагінан (полісахарид, отриманий із червоних водоростей) здатний викликати стабільну та повторювану запальну реакцію на місцевому рівні при введенні в організм. Він широко використовується для штучного індукування запалення в суглобах тваринних моделей з метою виклику високоефективної місцевої антигенної запальної реакції.

Експеримент проводився протягом 15-ти діб. Після передозування тіопенталу натрію (з розрахунку 40 мг/кг) виведення тварин із експерименту на 3-тю годину, 1-шу, 3-тю, 7-му, 15-ту добу досліді здійснювали шляхом тотального кровопускання із серця.

Зразки периферичної крові кожної лабораторної тварини збирали у стерильні пробірки. Після утворення згустку (~ 15–20 хвилин) пробірку поміщали у центрифугу та центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв. Для аналізу використовували відокремлений

Therefore, studying the dynamics of inflammatory markers and assessing their prognostic significance and impact on the progression of inflammation of TMJ associated with acute and chronic conditions is a current topic in dentistry.

Objective – is to determine the dynamics of serum CRP and IL-6 concentrations in case of experimental carrageenan-induced inflammation of TMJs.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The experimental study was conducted on 36 mature male WAG rats weighing 180–200 g. The animals were kept in animal quarters with broad daylight and free access to food and water. During the experiment, the microclimatic conditions of the animal quarters were strictly observed – temperature (19–23°C), humidity (50–75%). The experimental study complied with the General Ethical Guidelines for the Use of Animals in Research (Ukraine, 2001), the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, March 18, 1986).

The animals were randomly assigned to six groups of six rats each: five experimental and one control group. Thus, the minimum number acceptable for statistical processing and obtaining consistent results was used.

Rats received injections of 0.02 mL of 1% carrageenan (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) in saline (carrageenan groups) and 0.02 mL of 0.9% saline (control group) into both TMJs. Each solution was injected using the tip of a 29 G needle behind the zygomatic process of the temporal bone. The tip of the needle was moved from the anterior median fissure to the superior joint space [17, 18].

Carrageenan (a polysaccharide obtained from red algae) can induce a stable and reproducible local inflammatory response when administered. It is widely used in animal models to artificially induce joint inflammation and generate a highly consistent antigenic inflammatory reaction.

The experiment duration was 15 days. The animals were withdrawn from the experiment using an excessive dose of sodium thiopental (40 mg/kg) at Hour 3, on Days 1, 3, 7 and 15 of the experiment inducing total heart bleeding.

Peripheral blood samples from each laboratory animal were placed into sterile tubes. After clot formation (~15–20 min), the tube was centrifuged at 3.000 rpm for 10 min. The separated upper serum layer of each sample was used for analysis. The plasma obtained was frozen.

The serum CRP and IL-6 concentrations was determined by immunoenzyme method using the Stat Fax 2100 Microplate Reader (Awareness Technology, Ins.) and the corresponding Rat ELISA Kits (MyBioSource, USA).

верхній шар сироватки кожного зі зразків. Отриману плазму відправляли в морозильну камеру.

Концентрацію СРБ та ІЛ-6 у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням Stat Fax 2100 Microplate Reader (Awareness Technology, Inc.) та відповідних наборів Rat ELISA Kit (MyBioSource, США).

Дослідження були схвалені Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №2 від 12 жовтня 2022 р.) та були проведені відповідно до Конвенції Ради Європи про захист прав людини та гідності у зв'язку із застосуванням біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину (ETS №164) від 04.04.1997 року, Гельсінської декларації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2008), а також чинним законодавством України.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програмного пакета «STATISTICA 13.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали із застосуванням t-тесту.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Концентрація СРБ у сироватці крові змінювалася впродовж усього періоду експериментального карагінанового запалення СНЩС, демонструючи хвилюподібний характер. Динаміка змін рівня СРБ свідчить про активацію та подальше згасання запальної відповіді (рис. 1).

The studies were approved by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University (Protocol № 2 dated October 12, 2022) and were conducted in accordance with the Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS №164) of April 4, 1997, the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2008), as well as the current legislation of Ukraine.

The results obtained were statistically processed using STATISTICA 13.0. The statistical significance in the control and experimental groups was determined using the t-test.

RESULTS AND DISCUSSION

The serum CRP concentration was intermittent throughout the experimental carrageenan-induced inflammation of the TMJ. The CRP dynamic pattern shows the activation and subsequent attenuation of the inflammatory response (fig. 1).

РІВНІ СРБ У СИРОВАТЦІ КРОВІ / SERUM CRP LEVELS

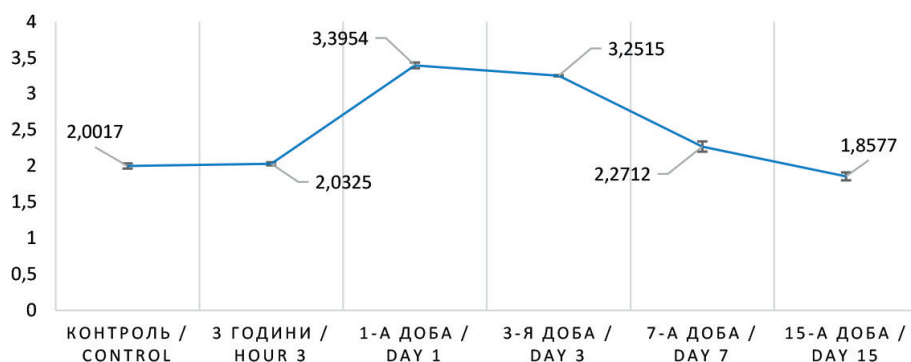


Рис. 1. Рівні СРБ у сироватці крові щурів (pg/mL) за експериментального карагінанового запалення СНЩС
Fig. 1. Serum CRP levels in rats (pg/mL) in experimental carrageenan-induced inflammation of TMJ

На 3-тю годину експерименту концентрація СРБ дещо підвищилася порівняно з контрольною групою, однак ця різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$). Це може свідчити про ранню фазу запальної реакції, яка ще не досягла піку.

На 1-шу добу дослідження спостерігалася максимальне зростання рівня СРБ, який достовірно перевищував контрольні показники у 1,69 разу ($p < 0,01$). Це вказує на інтенсивну системну запальну реакцію, характерну для гострої фази запалення. Підвищення СРБ у цей період, ймовірно, було зумовлене активацією імунної відповіді та вивільненням прозапальних медіаторів, таких як ІЛ-6 і фактор некрозу пухлин-альфа, які стимулюють продукцію СРБ у печінці.

At Hour 3, the CRP concentration increased compared to the control group, but with no significant difference ($p > 0.05$). This may indicate an early stage of the inflammatory response not reaching its peak.

On Day 1, a maximum increase in the CRP level was observed, which significantly exceeded the control values by 1.69 times ($p < 0.01$). This indicates an excessive systemic inflammatory response suggestive of acute inflammation. The increased CRP level was probably due to the activation of the immune response and the release of proinflammatory mediators, such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), that stimulate the production of CRP in the liver.

На 3-тю добу концентрація СРБ залишалася підвищеною та перевищувала контрольні значення у 1,62 разу ($p < 0,01$), що свідчить про триваючий розвиток запального процесу. Незважаючи на те, що рівень СРБ мав тенденцію до зниження порівняно з 1-ю добою, він залишався достовірно вищим за контроль, що може вказувати на активне підтримання запальної реакції.

На 7-му добу експериментального дослідження концентрація СРБ перевищувала контрольні значення на 13% і також характеризувалась тенденцією до зниження. Така динаміка вмісту СРБ може свідчити про поступове зменшення запального процесу та активацію механізмів регенерації.

На 15-ту добу дослідження рівень СРБ виявився нижчим за контрольні значення, що може свідчити про завершення запального процесу та відновлення гомеостазу в організмі. Така динаміка може бути наслідком активації протизапальних механізмів, включаючи зростання продукції антагоністів прозапальних цитокінів і зниження рівня факторів запалення.

Упродовж усього періоду дослідження концентрація ІЛ-6 у сироватці крові щурів за експериментального карагінанового запалення СНЩС залишалася вищою за контрольні значення, демонструючи хвилюватий характер змін (рис. 2).

On Day 3, the CRP concentration remained high and exceeded the control values by 1.62 times ($p < 0.01$), indicating the ongoing progression of inflammation. Although the CRP level decreased compared to Day 1, it remained significantly higher compared to the control group, which may indicate the active maintenance of the inflammatory response.

On Day 7, of the experimental study, the CRP concentration exceeded the control values by 13% and also showed a decreasing trend. This CRP dynamic may indicate a gradual inflammation reduction and activation of regeneration mechanisms.

On Day 15, of studying, the CRP level decreased below control values, which may indicate the termination of inflammation and the restoration of homeostasis in the body.

This pattern may be a result of the activation of anti-inflammatory mechanisms, including an increased production of proinflammatory cytokine antagonists and a decreased level of inflammatory factors.

Throughout the entire experimental period, the serum IL-6 concentration in rats in case of experimental carrageenan-induced inflammation of TMJs remained higher than control values and was intermittent (fig. 2).

РІВНІ ІЛ-6 У СИРОВАТЦІ КРОВІ SERUM IL-6 LEVELS

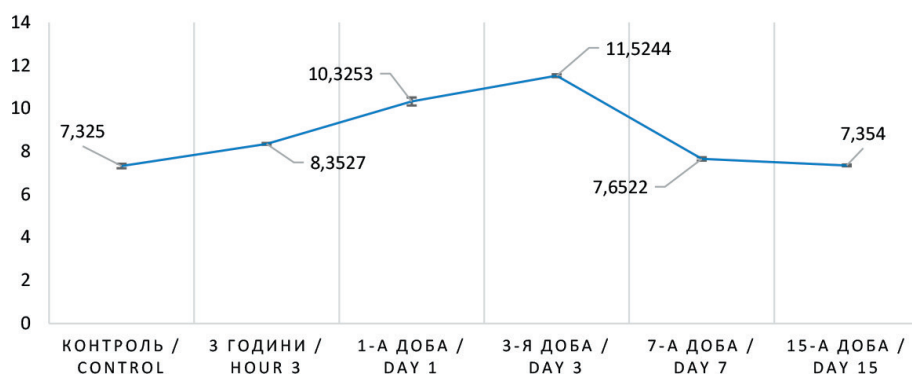


Рис. 2. Рівні ІЛ-6 у сироватці крові щурів (пг/мл) за експериментального карагінанового запалення СНЩС
Fig. 2. Serum IL-6 levels in rats (pg/mL) in experimental carrageenan-induced inflammation of TMJ

Уже через 3 години після індукції запалення рівень ІЛ-6 виявився вищим за контрольні значення на 14%. На 1-шу та 3-тю добу експерименту концентрація ІЛ-6 статистично вірогідно зростала відповідно у 1,41 разу ($p < 0,01$) та 1,57 разу ($p < 0,01$), досягаючи максимуму на третю добу. На 7-му добу відзначалася тенденція до підвищення рівня ІЛ-6 (на 4% порівняно з контролем), однак показник уже не досягав достовірного відхилення. До 15-ї доби концентрація ІЛ-6 знижувалася, наближаючись до контрольних значень, що може свідчити про завершення гострої фази запального процесу.

Отримані результати свідчать про активацію системної прозапальної відповіді на тлі карагінан-індукованого запалення СНЩС. Підвищення рівня ІЛ-6 на ранніх етапах вказує на швидке реагування імунної системи, а його пік на 3-тю добу відображає розвиток гострої фази запалення. Подальше зниження концентрації ІЛ-6 свідчить про поступове згасання

At Hour 3, the IL-6 level increased by 14% of control values. On Days 1 and 3, the IL-6 concentration statistically significantly increased by 1.41 times ($p < 0.01$) and 1.57 times ($p < 0.01$), respectively, reaching its peak on Day 3. On Day 7, the trend was toward to higher IL-6 concentration (by 4% vs. control), however, the indicator did not show a significant difference. By Day 15, the IL-6 concentration decreased, approaching control values, which may indicate the attenuation of acute inflammation.

The results obtained indicate the activation of the systemic pro-inflammatory response due to carrageenan-induced inflammation of TMJs. Early increase in the IL-6 level indicates the rapid immune response, and its peak on Day 3 reflects acute inflammation. A subsequent decrease in the IL-6 concentration indicates the gradual inflammation reduction and activation of regeneration mechanisms. Thus, IL-6 can be a sensitive biomarker of the inflammatory response in TMJ disorders and dynamic control of its course.

запального процесу та активацію механізмів його резолюції. Таким чином, ІЛ-6 може розглядатися як чутливий біомаркер запальної реакції при ураженні СНЩС та динамічного контролю її перебігу.

Встановлено, що експериментальне карагінанове запалення СНЩС супроводжується системною запальною відповіддю, що проявляється змінами концентрацій СРБ та ІЛ-6 у сироватці крові. Підвищення рівнів цих маркерів вказує на активацію прозапальних каскадів, що є характерним для гострої фази запалення.

Пік концентрації СРБ на 1-шу добу після індукції запалення узгоджується з даними інших досліджень, які показують, що СРБ є чутливим маркером гострої фази запалення. Зокрема, дослідження Vazquez et al. (2015) виявило підвищення рівня СРБ у сироватці крові щурів після ін'єкції карагану, що свідчить про системну запальну відповідь на локальне запалення [19].

Щодо динаміки ІЛ-6, у нашому дослідженні спостерігалися його максимальні концентрації в сироватці крові на 3-тю добу, що свідчить про продовження активації прозапальних механізмів. У дослідженні Annamalai et al. (2017) також зафіксовано раннє зростання ІЛ-6, однак вимірювання здійснювалося в тканинах, де пік досягався значно раніше – вже через 6 годин. Слід підкреслити, що ІЛ-6 у тканинах зростає швидше, ніж у сироватці крові, оскільки його локальне вивільнення передують надходженню в системний кровотік. Саме тому пік ІЛ-6 у сироватці може спостерігатися пізніше, ніж у тканинах, що узгоджується з нашими даними [20].

Варто зазначити, що хоча ІЛ-6 є одним із ключових медіаторів, що стимулюють синтез СРБ у печінці, у нашому дослідженні пік СРБ передував піку ІЛ-6. Це може бути пов'язано з різницею в часі між локальним підвищенням ІЛ-6 у тканинах та його появою в системному кровотоці, а також з іншими факторами, що впливають на продукцію СРБ.

Таким чином, динаміка змін рівнів СРБ та ІЛ-6 у сироватці крові при карагановому запаленні СНЩС підтверджує їхню роль як маркерів системної запальної відповіді. Ці результати узгоджуються з даними інших досліджень і підкреслюють важливість одночасного аналізу обох маркерів для точнішої оцінки фази та інтенсивності запального процесу.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що максимальні концентрації ІЛ-6 та СРБ спостерігалися у перші дні після індукції запалення, що свідчить про швидкий розвиток системної запальної відповіді та активацію прозапальних механізмів. Підвищення рівнів СРБ на 1-шу добу, а ІЛ-6 – на 3-тю добу демонструє характерну фазність перебігу запального процесу. Така динаміка маркерів вказує на доцільність їхнього комплексного визначення для більш точної оцінки стадії та інтенсивності запалення.

Подальше поступове зниження концентрацій СРБ та ІЛ-6 до 15-ї доби відображає згасання запалення та активацію механізмів його резолюції. Це свідчить про завершення гострої фази та можливий перехід до відновних процесів у тканинах СНЩС.

Таким чином, як СРБ, так і ІЛ-6 можуть розглядатися як чутливі біомаркери запального процесу при

Experimental carrageenan-induced inflammation of TMJs is accompanied by the systemic inflammatory response with changes in serum CRP and IL-6 concentrations. An increase in the levels of these markers indicates the activation of pro-inflammatory cascades specifically attributed to acute inflammation.

The peak CRP concentration on Day 1 in case of induced inflammation is consistent with the data of other studies showing that CRP is a sensitive marker of acute inflammation. In particular, Vazquez et al. (2015) found an increase in the serum CRP level in rats after injection of carrageenan showing the systemic inflammatory response [19].

In our study, peak serum IL-6 concentrations were observed on Day 3 showing ongoing activation of pro-inflammatory mechanisms. Annamalai et al. (2017) also found an early increase in the IL-6 level, but the measurement was conducted on tissues reaching the peak much earlier – after 6 hours. It bears emphasis that the IL-6 level in tissues increases faster than in serum, since its local release precedes its entry into the systemic circulation. Therefore, the peak serum IL-6 level may be observed later than in tissues, which is consistent with our data [20].

It is worth noting that although IL-6 is one of the key mediators stimulating the synthesis of CRP in the liver, the peak CRP level preceded the peak IL-6 level in our study. This may be due to the time difference between the local increase in the IL-6 level in tissues and its appearance in the systemic circulation, as well as other factors affecting CRP production.

Thus, the serum CRP and IL-6 dynamic pattern in case of carrageenan-induced inflammation of TMJs confirms their role as markers of the systemic inflammatory response. These results are consistent with data from other studies and emphasize the importance of simultaneous analysis of both markers for a more accurate assessment of the phase and severity of inflammation.

CONCLUSIONS

The study results indicate that peak IL-6 and CRP concentrations were observed on the first days of induced inflammation showing the rapid development of the systemic inflammatory response and activation of pro-inflammatory mechanisms. The increase in CRP (Day 1) and IL-6 levels (Day 3) shows phasic inflammation. Such patterns of markers indicate the feasibility of their comprehensive determination for a more accurate assessment of the stage and severity of inflammation.

A subsequent gradual decrease in CRP and IL-6 concentrations by Day 15 reflects the attenuation of inflammation and the activation of regeneration mechanisms. This indicates the reduction of acute inflammation and possible regeneration in the TMJ tissues.

Thus, both CRP and IL-6 can be sensitive biomarkers of inflammation in TMJ disorders. Their dynamics allow for both detecting inflammation and assessing its severity

ураженні СНЩС. Їх динаміка дозволяє не лише виявити наявність запалення, але й оцінити його інтенсивність і перебіг, що є важливим для подальших експериментальних і клінічних досліджень для діагностики та терапії патологій СНЩС.

and course, which is critical for subsequent experimental and clinical studies for the diagnosis and treatment of TMJ abnormalities.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wilkie G., Al-Ani Z. Temporomandibular joint anatomy, function and clinical relevance. *British Dental Journal*. 2022. Vol. 233, № 7. P. 539–546. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5082-0>
2. Шкільняк Л.І., Залізиук-Крапіва А.А. Скрово-нижньощелепний суглоб. Особливості функціональної анатомії та гістоструктури при дисфункції. *Український стоматологічний альманах*. 2015. № 1. С. 79–84.
3. Думенко М., Неспрядко В. Аналіз досліджень з питань діагностики больової форми дисфункції скрово-нижньощелепного суглобу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024. Т. 24, № 3. С. 179–187. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.179>
4. Chan N.H.Y., et al. Diagnosis and treatment of myogenous temporomandibular disorders: a clinical update. *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, № 12. Article 2914. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12122914>
5. Ibi M. Inflammation and temporomandibular joint derangement. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2019. Vol. 42, № 4. P. 538–542. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00442>
6. Suzuki T. Bradykinin expression in synovial tissues and synovial fluids obtained from patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice*. 2003. Vol. 21, № 4. P. 265–270. DOI: <https://doi.org/10.1080/08869634.2003.11746261>
7. Chang C.L. Functional disorders of the temporomandibular joints: internal derangement of the temporomandibular joint. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2018. Vol. 34, № 4. P. 223–230. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.004>
8. Iturriaga V. Temporomandibular joint: review of anatomy and clinical implications. *Dental Clinics of North America*. 2023. Vol. 67, № 2. P. 199–209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.11.003>
9. Ulmner M. Cytokines in temporomandibular joint synovial fluid and tissue in relation to inflammation. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2022. Vol. 49, № 6. P. 599–607. DOI: <https://doi.org/10.1111/joor.13321>
10. Bouloux G.F. The use of synovial fluid analysis for diagnosis of temporomandibular joint disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2018. Vol. 30, № 3. P. 251–256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.03.001>
11. Cairns B.E. Pathophysiology of TMD pain – basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010. Vol. 37, № 6. P. 391–410. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02074.x>
12. Rodrigues L.L.F.R. Peripheral sympathetic component of the temporomandibular joint inflammatory pain in rats. *The Journal of Pain*. 2006. Vol. 7, № 12. P. 929–936. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.05.006>
13. Lee M.J. Effects of hyaluronan on carrageenan-induced synovitis in rat TMJ. *Anatomy & Cell Biology*. 2010. Vol. 43, № 2. P. 125–131. DOI: <https://doi.org/10.5115/acb.2010.43.2.125>
14. Alstergren P., Kopp S. Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000. Vol. 58, № 2. P. 180–186. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(00\)90335-5](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(00)90335-5)
15. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. Article 754. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
16. He Y. C-reactive protein knockout attenuates temporomandibular joint inflammation in rats. *Journal of Immunology Research*. 2022. Article 8613986. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/8613986>
17. Denadai-Souza A. Participation of peripheral tachykinin NK1 receptors in the carrageenan-induced inflammation of the rat temporomandibular joint. *European Journal of Pain*. 2009. Vol. 13, № 8. P. 812–819. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.09.012>
18. Goulart A.C. Study of the inflammatory process induced by injection of carrageenan or formalin in the rat temporomandibular joint. *Brazilian Oral Research*. 2005. Vol. 19, № 2. P. 99–105. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1806-83242005000200005>
19. Vazquez E., Navarro M., Salazar Y., et al. Systemic changes following carrageenan-induced paw inflammation in rats. *Inflammation Research*. 2015. Vol. 64, № 5. P. 333–342. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0814-0>
20. Annamalai P., Thangam E.B. Local and systemic profiles of inflammatory cytokines in carrageenan-induced paw inflammation in rats. *Immunological Investigations*. 2017. Vol. 46, № 3. P. 274–283. DOI: <https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1248562>

REFERENCES

1. Wilkie G, Al-Ani Z. Temporomandibular joint anatomy, function and clinical relevance. *British Dental Journal*. 2022;233(7):539–46. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5082-0>
2. Shkilniak LI, Zalyziuk-Krapivna AA. Temporomandibular joint: features of functional anatomy and histostucture in dysfunction. *Ukrainian Dental Almanac*. 2015;(1):79–84. (In Ukrainian).
3. Dumenko M, Nespriadko V. Analysis of research on the diagnosis of the pain form of temporomandibular joint dysfunction. *Actual Problems of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2024;24(3):179–87. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.179>
4. Chan NHY, et al. Diagnosis and treatment of myogenous temporomandibular disorders: a clinical update. *Diagnostics*. 2022;12(12):2914. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12122914>
5. Ibi M. Inflammation and temporomandibular joint derangement. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2019;42(4):538–42. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00442>
6. Suzuki T. Bradykinin expression in synovial tissues and synovial fluids obtained from patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice*. 2003;21(4):265–70. DOI: <https://doi.org/10.1080/08869634.2003.11746261>
7. Chang CL. Functional disorders of the temporomandibular joints: internal derangement of the temporomandibular joint. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2018;34(4):223–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.004>
8. Iturriaga V. Temporomandibular joint: review of anatomy and clinical implications. *Dental Clinics of North America*. 2023;67(2):199–209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.11.003>
9. Inner M. Cytokines in temporomandibular joint synovial fluid and tissue in relation to inflammation. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2022;49(6):599–607. DOI: <https://doi.org/10.1111/joor.13321>
10. Bouloux GF. The use of synovial fluid analysis for diagnosis of temporomandibular joint disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2018;30(3):251–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.03.001>
11. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain – basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010;37(6):391–410. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02074.x>
12. Rodrigues LLFR. Peripheral sympathetic component of the temporomandibular joint inflammatory pain in rats. *The Journal of Pain*. 2006;7(12):929–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.05.006>
13. Lee MJ. Effects of hyaluronan on carrageenan-induced synovitis in rat TMJ. *Anatomy & Cell Biology*. 2010;43(2):125–31. DOI: <https://doi.org/10.5115/acb.2010.43.2.125>
14. Alstergren P, Kopp S. Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000;58(2):180–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(00\)90335-5](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(00)90335-5)
15. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:754. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
16. He Y. C-reactive protein knockout attenuates temporomandibular joint inflammation in rats. *Journal of Immunology Research*. 2022;8613986. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/8613986>
17. Denadai-Souza A. Participation of peripheral tachykinin NK1 receptors in the carrageenan-induced inflammation of the rat temporomandibular joint. *European Journal of Pain*. 2009;13(8):812–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.09.012>
18. Goulart AC. Study of the inflammatory process induced by injection of carrageenan or formalin in the rat temporomandibular joint. *Brazilian Oral Research*. 2005;19(2):99–105. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1806-83242005000200005>
19. Vazquez E, Navarro M, Salazar Y, et al. Systemic changes following carrageenan-induced paw inflammation in rats. *Inflammation Research*. 2015;64(5):333–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0814-0>
20. Annamalai P, Thangam EB. Local and systemic profiles of inflammatory cytokines in carrageenan-induced paw inflammation in rats. *Immunological Investigations*. 2017;46(3):274–83. DOI: <https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1248562>

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані можуть бути корисними для подальших досліджень механізмів запалення СНЩС та розробки нових підходів до лікування його дисфункцій.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів щодо результатів даної роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чия продукція, послуги, фінансова підтримка можуть мати відношення до тематики наданих матеріалів.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри стоматології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Розробка та впровадження сучасних алгоритмів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у пацієнтів різних вікових періодів», номер державної реєстрації: 0121U110922, шифр: 14.01.22, прикладна, керівник – професор кафедри стоматології, доктор медичних наук, професор Н.М. Савельєва, а також фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Оптимізація методів профілактики, діагностики та лікування стоматологічних захворювань з урахуванням індивідуальної реабілітації», номер державної реєстрації: 0124U002252, шифр: 14.01.22, прикладна, термін виконання: 2024–2028 рр., керівник – завідувач кафедри стоматології, доктор медичних наук, професор А.Ю. Ніконов.

Подяка

Виражаємо подяку керівництву Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України за можливість проводити наукові дослідження, а також керівництву Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України за можливість апробації наукових досліджень.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Ковальчук Дмитро Олегович – здобувач ступеня доктора філософії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: dokovalchuk.po22@knmu.edu.ua
моб.: +38 (063) 105-73-71

Внесок автора: проведення експерименту, визначення біохімічних маркерів, аналіз даних, написання статті.

Савельєва Наталія Миколаївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри стоматології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

Prospects for further research

The data obtained may be valuable for future studies on the mechanisms of TMJ inflammation and for developing new approaches to the treatment of its dysfunctions.

Conflict of interest

The authors of the manuscript hereby consciously declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the submitted materials.

Funding information

The article is a fragment of the planned scientific research work of the Department of Dentistry of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Development and implementation of modern algorithms for diagnosis, treatment and prevention of dental diseases in patients of different age periods», state registration number: 0121U110922, code: 14.01.22, scientific supervisor – professor of the department of dentistry, doctor of medical sciences, professor N.M. Savielieva. The article is a fragment of the planned research work of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Optimization of methods of prevention, diagnosis and treatment of dental diseases taking into account individual rehabilitation», state registration number: 0124U002252, code: 14.01.22, applied, implementation period: 2024–2028, manager – head of the Department of Dentistry, Doctor of Medical Sciences, Professor A.Yu. Nikonov.

Acknowledgments

We express our gratitude to the management of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine for the opportunity to conduct scientific studies and to the management of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine for the ability to test scientific research.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kovalchuk Dmytro Olegovich – Applicant for the degree of Doctor of Philosophy of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; 4 Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: dokovalchuk.po22@knmu.edu.ua
tel.: +38 (063) 105-73-71

Author's contribution: conducting the experiment, biochemical markers assay, data analysis, writing the article.

Savielieva Nataliia Mykolayvna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Dentistry of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; 4 Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: nm.savielieva@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 501-91-72

Внесок автора: розробка концепції дослідження, затвердження остаточного варіанту статті.

Ніконов Андрій Юрійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: a.nikonov@karazin.ua
моб.: +38 (050) 323-64-06

Внесок автора: корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.

Бреславець Наталія Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: n.breslavets@karazin.ua
моб.: +38 (063) 423-20-20

Внесок автора: аналіз літературних джерел, статистична обробка даних.

е-mail: nm.savielieva@knmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 501-91-72

Author's contribution: development of the research concept, approval of the final version of the article.

Nikonov Andriy Yuriyovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: a.nikonov@karazin.ua
tel.: +38 (050) 323-64-06

Author's contribution: adjustment of the performed work, analysis of the obtained results.

Breslavets Nataliia Mykolayvna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Dentistry of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: n.breslavets@karazin.ua
tel.: +38 (063) 423-20-20

Author's contribution: analysis of literature sources, statistical data processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-05>
УДК 159.9:378.6(477.5)



Вплив травматичних подій, пов'язаних з війною, на функціональний психоемоційний стан студентської молоді прифронтового міста: деякі початкові результати вивчення проблеми

Пересипкіна Т.В.¹, <http://orcid.org/0000-0003-3408-1091>, e-mail: peresypkina@karazin.ua
Нестеренко В.Г.², <http://orcid.org/0000-0002-3773-9525>, e-mail: vh.nesterenko@knmu.edu.ua
Помогайбо К.Г.², <http://orcid.org/0000-0003-4306-6336>, e-mail: kh.pomohaibo@knmu.edu.ua
Меркулова Т.В.², <http://orcid.org/0000-0003-2362-9226>, e-mail: tv.merkulova@knmu.edu.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

The impact of war-related traumatic events on the functional psycho-emotional state of student youth in a front-line city: preliminary findings of the study

Peresypkina T.V.¹, <http://orcid.org/0000-0003-3408-1091>, e-mail: peresypkina@karazin.ua
Nesterenko V.G.², <http://orcid.org/0000-0002-3773-9525>, e-mail: vh.nesterenko@knmu.edu.ua
Pomohaibo K.G.², <http://orcid.org/0000-0003-4306-6336>, e-mail: kh.pomohaibo@knmu.edu.ua
Merkulova T.V.², <http://orcid.org/0000-0003-2362-9226>, e-mail: tv.merkulova@knmu.edu.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

студенти, стресові події, психоемоційний стан, міграція.

Для кореспонденції:

Пересипкіна Тетяна Валентинівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: peresypkina@karazin.ua

© Пересипкіна Т.В., Нестеренко В.Г., Помогайбо К.Г., Меркулова Т.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Військові події, що відбуваються в Україні з 2022 року, мають не лише економічні, гуманітарні та техногенні наслідки, вони також впливають на фізичне та психічне здоров'я, благополуччя кожної родини, особливо на територіях, що межують з конфліктом.

Мета роботи – визначити особливості соціальних ризиків під час військового конфлікту в Україні та вплив даних подій на функціональний психоемоційний стан студентської молоді.

Матеріали та методи. Було проведено анонімне опитування студентів університету за допомогою Google-форми з розрахунком результатів у загальному вигляді щодо самооцінки змін стану здоров'я, успішності, організації навчального процесу, мешкання та міграції, досвіду спілкування з установами та організаціями, що надають допомогу населенню в кризових ситуаціях. Також анонімна анкета включала питання тесту «С-А-Н» – (самопочуття, активності, настрої) для оцінки основних компонентів функціонального психоемоційного стану.

Результати та їх обговорення. Анонімне дослідження, проведене серед студентської молоді, показало, що серед негативних наслідків значне місце займає погіршення здоров'я, набуття молоддю звичок, що руйнують здоров'я, зниження успішності, обмежений доступ до медичної та психологічної допомоги, а також значний рівень міграції, який навіть через півтора року викликає певний рівень дезадаптації та стресу.

Висновки. Виявлена недосконалість організаційних аспектів з боку державної та місцевої влади щодо своєчасної підтримки населення в кризових ситуаціях, забезпечення надання медичної та психологічної допомоги, поширення інформації, що повинно бути врахованим в організаційному алгоритмі на випадок можливого виникнення гуманітарних, екологічних або техногенних криз у майбутньому.

Для цитування:

Пересипкіна Т.В., Нестеренко В.Г., Помогайбо К.Г., Меркулова Т.В. Вплив травматичних подій, пов'язаних з війною, на функціональний психоемоційний стан студентської молоді прифронтового міста: деякі початкові результати вивчення проблеми. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 2 (53). С. 221–234. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-05>

Keywords:

students, stressful events, psycho-emotional state, migration.

For correspondence:

Peresyphkina Tatyana Valentinivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Propedeutic
of internal medicine and physical
rehabilitation;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: peresyphkina@karazin.ua

© Peresyphkina T.V., Nesterenko V.G.,
Pomogaibo K.G., Merkulova T.V., 2025

ABSTRACT

Background. The military events taking place in Ukraine since 2022 have not only economic, humanitarian, and man-made consequences, they also have an impact on the physical and mental health and well-being of every family, especially in territories bordering the conflict.

Purpose – determine the features of social risks during the military conflict in Ukraine and the impact of these events on the functional psycho-emotional state of student youth.

Materials and Methods. An anonymous survey of university students was conducted using a Google form with the calculation of the results in general terms regarding self-assessment of changes in health status, academic performance, organization of education, housing and migration, experience of communication with institutions and organizations that provide assistance to the population in crisis situations. Also, the anonymous questionnaire included questions from the «W-A-M» – (well-being, activity, mood) test to assess the main components of the functional psycho-emotional state.

Results. An anonymous study conducted among young students showed that among the consequences, a significant place is occupied by a decline in health, the acquisition of health-destructive habits by young people, a decrease in academic performance, limited access to medical and psychological care, and a significant level of migration, which even after a year and a half causes a level of maladjustment and stress.

Conclusions. The revealed imperfection of organizational aspects on the part of the state and local authorities regarding timely support for the population in crisis situations, ensuring the provision of medical and psychological assistance, and the dissemination of information should be taken into account in the organizational algorithm in the event of a possible further occurrence of humanitarian, environmental, or man-made crises.

For citation:

Peresyphkina TV, Nesterenko VG, Pomogaibo KG, Merkulova TV. The impact of war-related traumatic events on the functional psycho-emotional state of student youth in a front-line city: preliminary findings of the study. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(2(53)):221–234. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-05>

ВСТУП

На жаль, із незavidною регулярністю людство стикається із дією травмуючих чинників – будь то гуманітарні кризи, екологічні або техногенні катастрофи.

Сьогодні до цього жахливого виру залучена й Україна. Події, наслідки яких ми ще досі не можемо осягнути та визначити, були розпочаті у лютому 2022 року. Особливого впливу подій зазнали східні регіони країни. Серед областей, які зазнали значного впливу подій, є Харківська область, місто Харків – мільйонник.

Своєчасне виявлення та допомога людям, які зазнали дії травмуючих чинників (гуманітарні катастрофи, екологічні або техногенні кризи, тощо) є вкрай важливим для держави, органів влади через низку причин. Наслідками таких подій можуть бути розлади здоров'я, порушення функціонування особистості та сім'ї, значні медичні, фінансові та соціальні проблеми [1, 2]. Психічне здоров'я та стабільність кожної людини є часткою суспільного/громадського здоров'я. На тлі травмуючих подій можуть виникати і соціальні ризики, наприклад такі як адиктивна поведінка, або підвищений рівень стресу та тривожності. Визначається, що під впливом травмуючих чинників активуються складні вегетативні та нейроендокринні процеси, які призводять до виникнення та розвитку посттравматичних стресових розладів, і можуть мати різний ступінь проявів [3, 4]. Також, перші висновки із подій, що відбуваються в Україні, вказують на порушення поведінки, зокрема і серед дитячого населення, негативні зміни способу життя та необхідності їх своєчасної корекції [5].

Раннє виявлення можливих розладів та адекватне лікування сприяють підтримці фізичного здоров'я та

INTRODUCTION

Unfortunately, humanity is repeatedly confronted with the consequences of traumatic factors, including humanitarian crises, environmental disasters, and man-made disasters.

Currently, Ukraine is experiencing such a crisis. Events that began in February 2022 continue to unfold, with consequences that are still not fully understood. The eastern regions of the country have been particularly affected. Among the most impacted areas is the Kharkiv region, including the city of Kharkiv, a metropolis with a population of over one million.

Timely identification of and assistance for individuals exposed to traumatic events (such as humanitarian, environmental, or technological disasters) are of critical importance to the state and local authorities. This is due to several reasons.

The consequences of such events can be health disorders, disruption of personal and family functioning, and significant medical, financial, and social problems [1, 2]. The mental health and psychological stability of each individual are integral to overall public health. In the context of traumatic experiences, additional social risks may emerge, including addictive behaviors or elevated levels of stress and anxiety, which can further compromise community safety. It is determined that under the influence of traumatic factors, complex vegetative and neuroendocrine processes are activated, which lead to the emergence and development of post-traumatic stress disorders, and can have varying degrees of manifestations [3, 4]. Also, the first conclusions from the events taking place in Ukraine indicate behavioral disorders, including

психічного добробуту громадян, що зрештою впливає на громадське здоров'я загалом та знижує тягар захворюваності [6]. Зрозуміло, що наявні або нерозв'язані проблеми, які пов'язані із впливом травмуючих подій, можуть призвести до зниження продуктивності праці, додаткових витрат на медичне обслуговування, що знову ж таки буде мати і додаткові економічні наслідки як для держави загалом, так і для місцевих громад.

Кожна держава несе відповідальність за добробут своїх громадян, включаючи їхнє фізичне та психічне здоров'я. Тож, надання адекватної та своєчасної допомоги, підтримки людей в умовах дії травмуючих чинників цілком відображає соціальну відповідальність держави перед своїми громадянами. Світовий та український досвід вказує на те, що у період кризових ситуацій має місце значне обмеження доступу до медичної допомоги, зокрема і до високоспеціалізованої [7]. Значно підвищується потреба та важливість соціальної підтримки та терапевтичних і культурно чутливих втручань для населення, яке зазнало впливу стресових подій [8]. А необхідність організації адекватної медичної допомоги, особливо у разі фізичних травмувань, вогнепальних поранень, кровотеч та психологічної підтримки у гострих періодах – зростає у рази [9].

Висвітлення аналогічних подій та їх наслідків вже має місце у літературних джерелах, однак, для кожної країни мають місце свої особливості ситуації, що потребує вивчення. Окрім того, наслідки внутрішньо переміщених осіб під час конфлікту були недостатньо вивчені, з огляду на значну тривалість подій, які ще продовжуються.

Мета роботи – визначити особливості соціальних ризиків під час військового конфлікту в Україні та вплив даних подій на функціональний психоемоційний стан студентської молоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Анкету для збору даних розроблено фахівцями кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету (Україна) з урахуванням питань, які цікавили. Анкета була представлена у вигляді гугл-форми. Питання анкети, алгоритм дослідження, дотримання правил збереження персональних даних, а також відповідність дослідження до вимог Конвенції Ради Європи про захист прав людини та гідності у зв'язку із застосуванням біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину (ETS № 164 від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2008) розглядалися на засіданні комісії з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (№9 від 20.09.2022 р.). Після отримання згоди на участь у дослідженні студенти мали доступ до анкети. Анкетування було анонімним, усі результати підраховувалися в загальному вигляді.

Анкета містила питання щодо самооцінки змін у стані здоров'я та академічній успішності, питання щодо організації навчання, мешкання та міграції, досвіду спілкування із установами та організаціями, що надають допомогу населенню у кризових ситуаціях. Також до анонімної анкети з метою оцінки основних складових функціонального психоемоційного стану

among the child population, negative changes in lifestyle and the need for their timely correction [5].

Moreover, early detection of potential mental health disorders and appropriate interventions contribute to the maintenance of both physical and psychological well-being, ultimately strengthening public health and reducing the overall disease burden [6]. Unaddressed mental health issues resulting from traumatic events can lead to decreased labor productivity and increased healthcare expenditures, generating further economic consequences at both national and local levels.

Every state bears responsibility for the physical and mental well-being of its citizens. Therefore, providing adequate and timely support to individuals affected by traumatic events is a fundamental expression of social responsibility. Global and Ukrainian experience indicates that during crisis situations, there is a significant restriction of access to medical care, including highly specialized care [7]. The need and importance of social support and therapeutic and culturally sensitive interventions for the population affected by stressful events is significantly increasing. [8]. And the need to organize adequate medical care, especially in the case of physical injuries, gunshot wounds, bleeding and psychological support in acute periods, is increasing manifold. [9].

While previous literature has documented the impact of traumatic events, each country faces unique challenges that warrant further investigation. In particular, the long-term consequences for internally displaced persons (IDPs) remain insufficiently explored, especially considering the prolonged nature of the ongoing crisis in Ukraine.

Objective – to determine the features of social risks during the military conflict in Ukraine and the impact of these events on the functional psycho-emotional state of student youth.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

A questionnaire for data collection was developed by specialists from the Department of Public Health and Healthcare Management at Kharkiv National Medical University (Ukraine), based on the key areas of interest. The survey was administered using a Google Forms platform. The questionnaire content, research procedure, and compliance with personal data protection, as well as the compliance of the research with the requirements of the Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164 of 04.04.1997), the Declaration of Helsinki of the World Health Organization (2008) regulations were reviewed and approved during a meeting of the Ethics and Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University (No. 9 dated 09/20/2022.). Participation in the study was voluntary and preceded by informed consent. Upon providing consent, students were granted access to the questionnaire. The survey was conducted anonymously, and all results were aggregated for analysis. The questionnaire included items related to self-assessed changes in health status and academic performance, questions concerning educational arrangements, housing and migration circumstances, as well as experiences

було включено питання тесту «С-А-Н» – (самопочуття, активність, настрій) [10].

Даний тест ґрунтується на тому, що основні складові функціонального психоемоційного стану можуть бути охарактеризовані полярними/протилежними оцінками, між якими є послідовність проміжних значень (3-2-1-0-1-2-3). Тест містить тридцять пар характеристик протилежного значення, які відбивають досліджувані особливості психоемоційного стану (самопочуття, настрої, активність) та за якими респондента просять оцінити свій стан. Тобто, в кожній парі обирається та характеристика, яка найбільш точно описує стан респондента і зазначається цифра, яка відповідає ступеню прояву даної характеристики на момент опитування. Аналіз відповідей проводиться за шкалами «самопочуття», «активність», «настрій» у відповідності до ключа тесту. Отримана за кожною шкалою сума знаходиться в межах від 10 до 70 і дозволяє виявити функціональний стан індивіда в даний час за принципом: < 30 балів – низька оцінка; 30–50 балів – середня оцінка; > 50 балів – висока оцінка. Також, при аналізі функціонального стану важливими є як значення окремих його показників (самопочуття – активність – настрій), так і їх співвідношення: наприклад, із наростанням втоми співвідношення між ними змінюється через відносно зниження значень за шкалами «самопочуття» та «активності» по відношенню до шкали «настрій».

Для аналізу даних відповіді експортували з гугл-форми у вигляді файлу MS Excel з подальшою підготовкою його аналізу в програмі STATA (Ліцензія ХНМУ). Первинну обробку отриманих даних проводили методами описової та аналітичної статистики з наданням результатів у вигляді відносних показників (Р,%) з похибкою (m, p). Для порівняння даних у виділених групах використовували методи коефіцієнта Стьюдента, методи ф-тестів. Для забезпечення статистичної значущості тест було застосовано з пороговим значенням 0,05.

Було розраховано відношення шансів виникнення втоми у респондентів залежно від міграційного процесу, результати наведено у вигляді середньої арифметичної похибки та похибки середньої для кількісних величин ($M \pm m$) для кількісних величин за умов нормального розподілу отриманих даних та відносної величини й стандартної похибки ($P \pm m_p$) – для іншого типу величин.

РЕЗУЛЬТАТИ

В дослідженні взяли участь 87 здобувачів медичної освіти вищого навчального закладу у прифронтовій зоні у період 2022–2023 рр.

За статтю чоловіків – 13 (14,9%), жінок – 74 (85,1%), що є характерним для ВНЗ медичного профілю.

Період 2022–2023 років був дуже важким для всього населення, зокрема і для медичної студентської молоді, а наслідки подій поки ми не можемо відстежити та оцінити повною мірою. Перш за все події мають вплив, у тому числі, за даними літературних джерел, на стан здоров'я та його самооцінку.

Так, за відповідями респондентів їх здоров'я за період 2022–2023 років погіршилося у 58 (66,7% $\pm$ 5,1) та

interacting with institutions and organizations providing assistance in crisis situations. Additionally, to assess the primary components of participants' psycho-emotional functioning, the anonymous questionnaire incorporated items from the «W-A-M» – test (Well-being, Activity, Mood) [10].

This test is based on the fact that the main components of a functional psycho-emotional state can be characterized by polar/opposite assessments, between which there is a sequence of intermediate values (3-2-1-0-1-2-3). The test contains thirty pairs of characteristics of opposite value, which reflect the studied features of the psycho-emotional state (well-being – activity – mood) and according to which the respondent is asked to assess his condition. That is, in each pair, the characteristic is selected that most accurately describes the state of the respondent and the number is indicated that corresponds to the degree of manifestation of this characteristic at the time of the survey. The analysis of the answers is carried out on the scales of «well-being», «activity», «mood» in accordance with the test key. The sum obtained on each scale is in the range from 10 to 70 and allows to identify the functional state of the individual at the present time according to the principle: < 30 points – low score; 30–50 points – average score; > 50 points – high score. Also, when analyzing the functional state, both the values of its individual indicators (well-being – activity – mood) and their correlation are important: for example, with increasing fatigue, the correlation between them changes due to a relative decrease in the values on the «well-being» and «activity» scales in relation to the «mood» scale.

For data analysis, the responses were exported from the Google form as an MS Excel file with subsequent preparation of its analysis in the STATA program (KhNMU License). The primary processing of the obtained data was carried out using descriptive and analytical statistics methods with the results provided in the form of relative indicators (P,%) with an error (m, p). To compare data in the selected groups, Student's coefficient methods and φ -test methods were used. To ensure statistical significance, the test was applied with a threshold value of 0.05. The odds ratio of fatigue occurrence in respondents was calculated depending on the migration process, the results are presented in the form of arithmetic mean error and error of the mean for quantitative values ($M \pm m$) for quantitative values under the conditions of normal distribution of the obtained data and relative value and standard error ($P \pm m_p$) – for other types of values.

RESULTS AND DISCUSSION

A total of 87 applicants for higher medical education at a higher education institution located in the frontline zone participated in the study during the 2022–2023 period.

By gender, the sample included 13 men (14.9%) and 74 women (85.1%), which reflects the typical gender distribution observed in medical universities.

The period of 2022–2023 was very difficult for the entire population, including medical students, and we cannot yet fully monitor and assess the consequences of the events. First of all, the events have an impact, including, according to literary sources, on the state of health and its self-esteem.

Thus, according to the respondents' answers, their health deteriorated in 58 (66.7% $\pm$ 5.1) during the period

залишилося без змін – 24 (27,6% ± 4,8) та 5 (5,74% ± 2,5) визначили покращання їх стану здоров'я. При цьому 36 (41,4% ± 5,3) здобувачів вказали, що за даний період набули звички, які можуть негативно вплинути на їх здоров'я.

Події, що мали місце, вплинули на організацію навчального процесу й на академічну успішність. Питання, які були включені до анонімної анкети, дозволили визначити, що життєві обставини, що склалися у 2022–2023 роках, погіршили академічну успішність, на це вказали 54 (62,1% ± 5,2) опитаних, залишилася не змінною академічна успішність у 28 здобувачів (32,2% ± 5,0) (рис. 1.).

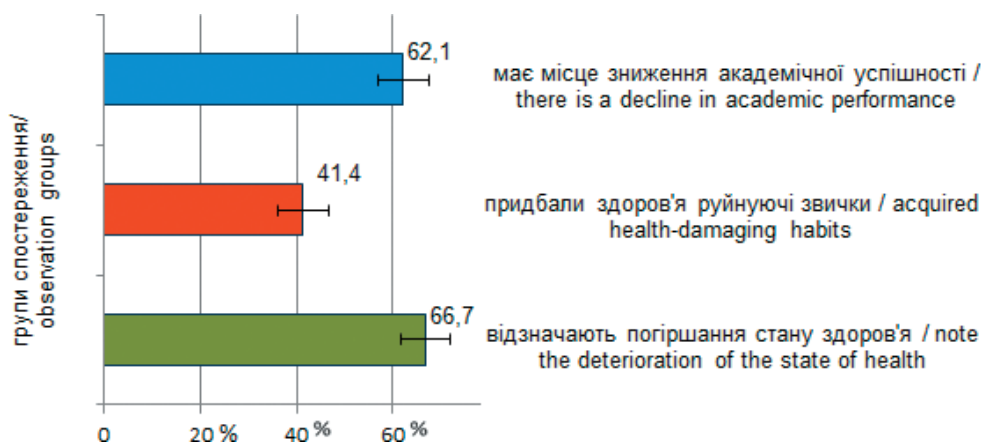


Рис. 1. Негативні тренди деяких аспектів якості життя респондентів
Fig. 1. Negative trends in some aspects of the life quality of the respondents

Переважаючими чинниками, які мали негативний вплив на навчання, були: психологічний стан – 44 (56,6% ± 5,3), технічні труднощі – 34 (39,1% ± 5,3); труднощі, які були наявні серед викладачів – 6 (6,9% ± 2,7); три респонденти (3,4% ± 1,9) визначили відсутність негативного впливу на їх академічне навчання.

Місто Харків є прифронтовою зоною, одним із місць, яке більшою мірою зазнало військового впливу. Це стало причиною значної міграції населення, переміщення як у межах області, виїзд до інших областей України та за кордон.

За даними відповідей респондентів визначено, що протягом критичного 2022 року залишалися вдома 20 студентів (17,2% ± 3,5); перемістилися у межах області – 24 (20,7% ± 3,7); виїжджали до інших областей України 51 здобувач освіти (44,0% ± 4,6); та виїхали за межі країни – 21 (18,1% ± 3,5) респондент (рис.2).

У межах України міграція відбувалася переважно у лютому-березні 2022 року – 45 (51,7% ± 5,3); у квітні-червні мігрували 12 опитаних (13,8% ± 3,7); у липні – вересні – 8 респондентів (9,2% ± 3,1), жовтні – грудні – 7 (8,0% ± 2,9), у 15 опитаних процес міграції почався у 2023 році (17,2% ± 4,1).

Виїзд, міграція здобувачів освіти за кордон за термінами відбувалася таким чином: у лютому-березні 2022 року – 25 опитаних (28,7%); у квітні-червні 16 студентів (18,4%); у липні – вересні – 5 (5,7%), жовтні – грудні – 2 (2,3%), у 2023 році виїхали за кордон 39 опитаних (44,8%).

Респонденти, які брали участь у дослідженні, вказували на те, що протягом 2022/23 років мали досвід

2022–2023 and remained unchanged – 24 (27.6% ± 4.8) and 5 (5.74% ± 2.5) determined an improvement in their health. At the same time, 36 (41.4% ± 5.3) applicants indicated that during this period they acquired habits that could negatively affect their health.

The events that took place affected the organization of the educational process and academic performance. The questions included in the anonymous questionnaire made it possible to determine that the life circumstances that developed in 2022–2023 worsened academic performance, as indicated by 54 (62.1% ± 5.2) respondents, while the academic performance of 28 applicants (32.2% ± 5.0) remained unchanged. (fig. 1).

The predominant factors negatively affecting learning were as follows: psychological state – 44 respondents (56.6% ± 5.3), technical difficulties – 34 respondents (39.1% ± 5.3), and challenges faced by teachers – 6 respondents (6.9% ± 2.7). Notably, 3 respondents (3.4% ± 1.9) reported no negative impact on their academic learning.

The city of Kharkiv is a frontline zone, one of the places that was most affected by the military. This caused significant population migration, both within the region and to other regions of Ukraine and abroad.

According to the respondents' answers, during the critical year of 2022, 20 students (17.2% ± 3.5) remained at home; 24 (20.7% ± 3.7) relocated within the same region; 51 students (44.0% ± 4.6) moved to other regions of Ukraine; and 21 respondents (18.1% ± 3.5) left the country (fig. 2).

Within Ukraine, migration occurred mainly in February–March 2022 – 45 (51.7% ± 5.3); 12 respondents migrated in April–June (13.8% ± 3.7); in July–September – 8 respondents (9.2% ± 3.1), in October–December – 7 (8.0% ± 2.9), for 15 respondents the migration process began in 2023 (17.2% ± 4.1).

The departure and migration of students seeking education abroad by dates occurred as follows: in February–March 2022 – 25 respondents (28.7%); in April–June 16 students (18.4%); in July–September – 5 (5.7%), October–December – 2 (2.3%), in 2023, 39 respondents (44.8%) went abroad.

Respondents who participated in the study reported the following experiences during the 2022/2023 academic

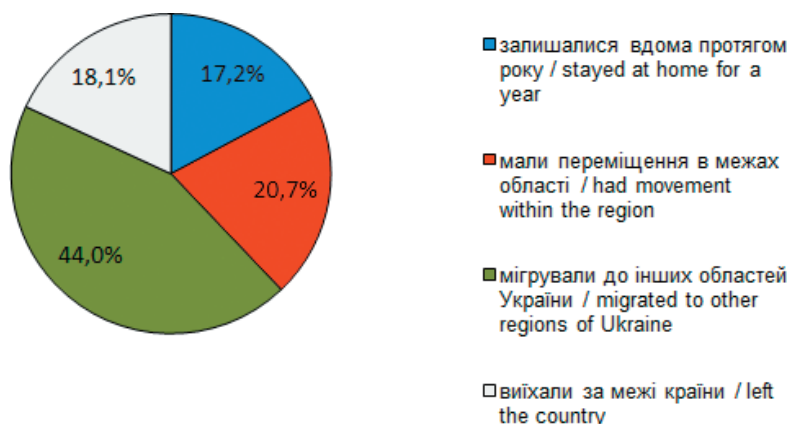


Рис. 2. Розподіл здобувачів освіти в залежності від міграційних процесів
Fig. 2. Distribution of education seekers depending on migration processes

комунікації із організаціями, що надають психологічну підтримку (9 студентів, $10,3\% \pm 3,2$); знали про таку можливість, але не зверталися за допомогою – 52 опитаних ($59,8\% \pm 5,3$); нічого не знають про такі установи, організації та можливості – 25 здобувачів освіти ($28,7\% \pm 4,8$). Один студент мав досвід праці у такій установі ($1,1\% \pm 1,1$).

Також, на думку респондентів, доступ до організацій та установ, що надають психологічну / матеріальну допомогу населенню, є добре та швидко організованим, це підтвердили 46 респондентів ($41,8\% \pm 4,7$). Вважають, що було б краще, якби таких установ було більше – 64 опитаних ($58,2\% \pm 4,7$). Не виявилось жодного респондента, хто вважав би надання даної допомоги та існування таких організацій безглуздим та недоцільним.

Ситуація, яка мала місце протягом 2022/2023 років змінила забагато речей, звичайних та повсякденних. Серед них – і можливість отримання медичної допомоги. У ситуаціях стресових або небезпеки можливість отримати доступ до медичної допомоги та лікарських засобів стає базовою потребою. Тому, до опитувальника було внесено й дане питання. Аналіз відповідей показав, що 40 родин респондентів ($46,0\% \pm 5,4$) були повною мірою забезпечені медичною допомогою протягом 2022 та першої половини 2023 року; не повною мірою мали забезпеченість медичною допомогою 36 ($41,4\% \pm 5,3$) опитаних та у 11 ($12,6\% \pm 3,5$) доступ до медичної допомоги був дуже обмеженим.

На питання «чи була особисто Вам потрібна психологічна підтримка хоч у будь який період 2022–2023 року» позитивну відповідь надали 51 ($58,5\% \pm 5,3$) студент; не мали потреби у психологічній підтримці 36 ($41,4\% \pm 5,3$) опитаних.

Умови, які мають місце в Україні протягом цього жакливого періоду показали, що раптово виявилася потреба в організації різних видів медичної допомоги, поширення знань та інформації.

Так, за результатами опитування встановлено, що вважають достатньою мірою поширеною у даний період, інформацію про можливості отримання психологічної або іншої допомоги для населення – 28 ($32,2\% \pm 5,0$) респондентів; переважна ж більшість тих, хто стикнувся із подіями 2022/2023 років у прифронтовій зоні вважають, що такого роду інформацію

year: 9 students ($10,3\% \pm 3,2$) had communicated with organizations providing psychological support; 52 respondents ($59,8\% \pm 5,3$) were aware of such services but did not seek help; and 25 students ($28,7\% \pm 4,8$) were unaware of the existence of such institutions or support opportunities. One student ($1,1\% \pm 1,1$) reported having experience working in such an organization.

Also, according to the respondents, access to organizations and institutions that provide psychological/material assistance to the population is well and quickly organized, confirmed by 46 respondents ($41,8\% \pm 4,7$). They believe that it would be better if there were more such institutions – 64 respondents ($58,2\% \pm 4,7$). There was not a single respondent who would consider the provision of this assistance and the existence of such organizations pointless and inexpedient.

The circumstances of the 2022/2023 period brought significant changes to many aspects of daily life, including access to medical care. In stressful or dangerous situations, the ability to access medical care and medicines becomes a basic need. Therefore, this question was included in the questionnaire. Analysis of the responses showed that 40 respondent families ($46,0\% \pm 5,4$) were fully provided with medical care during 2022 and the first half of 2023; 36 ($41,4\% \pm 5,3$) respondents were not fully provided with medical care, and 11 ($12,6\% \pm 3,5$) had very limited access to medical care.

In response to the question, «Did you personally need psychological support at any time during 2022–2023», 51 students ($58,5\% \pm 5,3$) answered affirmatively, while 36 respondents ($41,4\% \pm 5,3$) reported not needing psychological support.

The conditions prevailing in Ukraine during this terrible period have shown that there is a sudden need to organize various types of medical care, disseminate knowledge and information.

Thus, the survey results indicated that 28 respondents ($32,2\% \pm 5,0$) believed that information about the availability of psychological or other forms of assistance was sufficiently disseminated during this period. However, the majority of those who experienced the events of 2022/2023 in the frontline zone (59 respondents, $67,8\% \pm 5,0$) believed that such information should be distributed more actively.

The anonymous survey took place in April 2023, against the backdrop of ongoing events. And one of the

треба та доцільно поширювати більш активно (59 респондентів, 67,8% $\pm$ 5,0).

Анонімне опитування мало місце у квітні 2023 року, на тлі подій, які ще продовжуються. І одним із завдань дослідження було визначення функціонального психоемоційного стану здобувачів освіти, які стикнулися із раптовими стресовими подіями у місті прифронтової зони, за допомогою опитувальника «С-А-Н» (самопочуття, активність, настрій). Опитувальник ґрунтується на тому, що самопочуття – це комплекс суб'єктивних відчуттів, що відбивають ступінь фізіологічної та психологічної комфортності стану людини, напрямок думок, почуттів тощо; активність – одна із сфер прояву темпераменту, яка визначається інтенсивністю та обсягом взаємодії людини з фізичним та соціальним середовищем; настрій – емоційна реакція не так на безпосередні наслідки конкретних подій, але їх значення для суб'єкта у контексті спільних життєвих планів, інтересів та очікувань.

Як результат опитування за даною методикою є можливість оцінити кожен складову – самопочуття, активність та настрій у відповідності до градації: низька оцінка, середня оцінка або висока, що є результатом психоемоційної реакції на обставини.

Загалом, у групі респондентів низька оцінка (нижче за 30 балів) за шкалою самопочуття відзначена у 20 (23,0% $\pm$ 4,5) опитаних; за шкалою активність – 18 респондентів (20,7% $\pm$ 4,3), а за шкалою настрій – 11 (12,6% $\pm$ 3,6) опитаних. Тобто, близько 20% опитаних навіть через рік (на момент опитування) мала незадовільну адаптацію до обставин.

Переважає ж більшість мала показники у межах 30–50 балів – 58 (66,7% $\pm$ 5,0, за шкалою «самопочуття»); 62 (71,3% $\pm$ 4,8, за шкалою «активність») та 61 (70,1% $\pm$ 4,9, за шкалою «настрій»).

При проведенні аналізу за даною методикою важливо враховувати не лише отримані бали за окремими шкалами, а й їх співвідношення. У людини, яка не має ознак психоемоційної втоми / порушень психоемоційного стану співвідношення оцінки самопочуття, активності та настрою є майже однаковими, рівними за балами.

При зростанні наявності ознак втоми співвідношення між показниками «С-А-Н» змінюється за рахунок відносного зниження самопочуття та активності у порівнянні із настроєм. Так, аналіз показав, що респондентів із ознаками втоми / порушень психоемоційного стану, серед опитаних було 54 (62,1% $\pm$ 5,2).

Ми намагалися визначити, серед якої групи респондентів, в залежності від можливості залишити місце негативних подій, найвища питома вага тих, хто мав ознаки втоми / порушень психоемоційного стану за діагностичною методикою «С-А-Н». Для цього загальна вибірка опитаних була розподілена на групи в залежності від міграції. Перша (I) група, ті респонденти, хто протягом 2022 року та першої половини 2023 року весь час залишалися вдома. Таких було 15 респондентів (17,2% $\pm$ 4,0). Серед них із ознаками втоми / порушень психоемоційного стану виявлено 8 здобувачів освіти (53,3% $\pm$ 13,2).

Другу (II) групу склали респонденти, які одразу виїхали за кордон. Таких було 10 (11,5% $\pm$ 3,4) студентів, серед них виявлено сім осіб (70,0% $\pm$ 15,3) із ознаками втоми / порушень психоемоційного стану за діагностичною методикою.

objectives of the study was to determine the functional psycho-emotional state of students who encountered sudden stressful events in a city in the frontline zone. Using the «W-A-M» questionnaire (well-being – activity – mood). The questionnaire is based on the fact that well-being is a complex of subjective sensations that reflect the degree of physiological and psychological comfort of a person's condition, the direction of thoughts, feelings, etc.; activity is one of the areas of temperament manifestation that is determined by the intensity and volume of a person's interaction with the physical and social environment; Mood – an emotional reaction not so much to the immediate consequences of specific events, but to their significance for the subject in the context of shared life plans, interests, and expectations.

As a result of the survey using this method, it is possible to evaluate each component – well-being, activity, and mood in accordance with the gradation: low score, average score, or high, which is the result of the psycho-emotional reaction to the circumstances.

In general, in the group of respondents, a low score (below 30 points) on the well-being scale was noted in 20 (23.0% $\pm$ 4.5) respondents; on the activity scale, there were 18 respondents (20.7% $\pm$ 4.3), and on the mood scale – 11 (12.6% $\pm$ 3.6) respondents. That is, about 20% of respondents even after a year (at the time of the survey) had unsatisfactory adaptation to the circumstances.

The vast majority had scores within 30–50 points – 58 (66.7% $\pm$ 5.0, on the «well-being» scale); 62 (71.3% $\pm$ 4.8, on the «activity» scale) and 61 (70.1% $\pm$ 4.9, on the «mood» scale).

When conducting an analysis using this method, it is important to consider not only the scores obtained on individual scales, but also their ratio. In a person who does not have signs of psycho-emotional fatigue / psycho-emotional state disorders, the ratio of assessments of well-being, activity, and mood is almost the same, equal in points.

With increasing signs of fatigue, the ratio between «W-A-M» indicators changes due to a relative decrease in well-being and activity compared to mood. Thus, the analysis showed that there were 54 respondents with signs of fatigue/psycho-emotional disorders among the respondents (62.1% $\pm$ 5.2).

We aimed to determine which group of respondents, based on their ability to leave the location of negative events, exhibited the highest proportion of individuals showing signs of fatigue or psycho-emotional disorders, as assessed by the «W-A-M» diagnostic method. To do this, the total sample of respondents was divided into groups based on migration status. The first group (I) consisted of respondents who remained at home throughout 2022 and the first half of 2023, with 15 participants (17.2% $\pm$ 4.0). Among them, 8 students (53.3% $\pm$ 13.2) showed signs of fatigue or psycho-emotional disorders.

The second (II) group consisted of respondents who immediately left abroad. There were 10 (11.5% $\pm$ 3.4) such students, among whom seven people (70.0% $\pm$ 15.3) were identified with signs of fatigue / psycho-emotional disorders according to the diagnostic method.

The third (III) group included students who during this period had to move only within Ukraine – 51 respondents (58.6% $\pm$ 5.3), among whom 34 students (66.7% $\pm$ 6.6) had signs of fatigue / psycho-emotional disorders.

Третя (III) група включила здобувачів освіти, які протягом даного періоду мали переміщення лише у межах України – 51 опитаний (58,6% $\pm$ 5,3), серед яких 34 студенти (66,7% $\pm$ 6,6) мали ознаки втоми / порушень психоемоційного стану.

Четверту групу становили респонденти, які мали досвід мешкання як у різних регіонах України, так і за кордоном. Студентів із таким досвідом було 9 осіб (10,3% $\pm$ 3,3 загальної вибірки), із яких тільки двоє мали ознаки втоми / порушень психоемоційного стану (2,2% $\pm$ 14,7).

Таким чином, якщо ранжувати результати аналізу щодо питомої ваги респондентів із ознаками втоми / порушень психоемоційного стану та у відповідності із їх міграцією у 2022 та на початку 2023 року, то найбільша питома вага студентів із ознаками порушень психоемоційного стану була серед тих, хто мав переміщення за кордон (70,0%), значна кількість респондентів із ознаками втоми за діагностичною методикою також визначена серед тих, хто мав міграцію регіонами України (66,7%). Серед тих, хто весь даний період (2022 та перша половина 2023 року) перебував вдома (53,3%) мали ознаки втоми за тестом та незначна питома вага із ознаками була визначена серед тих, хто мігрував і в різних регіонах України і за її межами (2,2%) (рис. 3).

The fourth group consisted of respondents who had experience living both in different regions of Ukraine and abroad. There were 9 students with such experience (10.3% $\pm$ 3.3 of the total sample), of whom only two had signs of fatigue/psycho-emotional disorders (2.2% $\pm$ 14.7).

Thus, when ranking the results of the analysis based on the proportion of respondents with signs of fatigue or psycho-emotional disorders, and in relation to their migration during 2022 and early 2023, the highest proportion of students with signs of psycho-emotional disorders was found among those who had migrated abroad (70.0%). A significant proportion of respondents showing signs of fatigue, according to the diagnostic method, was also identified among those who had relocated within different regions of Ukraine (66.7%). Among those who remained at home throughout the period (2022 and the first half of 2023), 53.3% showed signs of fatigue according to the test. A small proportion with signs of fatigue was found among those who had migrated both within Ukraine and abroad (2.2%) (fig. 3).



Рис. 3. Кількість респондентів у різних групах спостереження без ознак втоми/порушень психоемоційного стану за результатами аналізу

Fig. 3. Number of respondents in different observation groups without signs of fatigue/psycho-emotional disorders according to the results of the analysis

Ми також розрахували відношення шансів (ВШ) виникнення ознак втоми / порушень психоемоційного стану у всіх чотирьох групах спостереження. Так, ВШ виникнення втоми в групі II (одразу виїхали за кордон) становить $8,17 \pm 0,51$, ДІ = 1,67 – 14,66; ВШ у групі I (були дома) $4,0 \pm 0,49$, ДІ 0,73 – 7,27.

У групі III, що вказували на переміщення теренами України, ВШ становило $7,0 \pm 0,36$, ДІ 3,49 – 10,51.

Тобто, ознаки втоми вище серед тих, хто мігрував за кордон та переміщувався у межах України, залишивши домівку (рис. 4.)

Це також підтверджується і розрахунками середніх балів за діагностичними шкалами методики «С-А-Н» у визначених окремих групах спостереження. Вони показують, що більші розбіжності у середніх балах, які

We also calculated the odds ratio (OR) of the occurrence of signs of fatigue/psycho-emotional disorders in all four observation groups. Thus, the OR of fatigue in group II (immediately went abroad) is $8,17 \pm 0,51$, CI=1,67 – 14,66; the OR in group I (stayed at home) is $4,0 \pm 0,49$, CI=0,73 – 7,27 respectively.

In group III, which indicated movement within Ukraine, the mean was 7.0 ± 0.36 , CI 3.49 – 10.51.

That is, signs of fatigue are higher among those who migrated abroad and moved within Ukraine, leaving their homes, (fig. 4).

This is also confirmed by the calculations of the average scores on the diagnostic scales of the «W-A-M» method in certain separate observation groups. They show that there are greater differences in the average

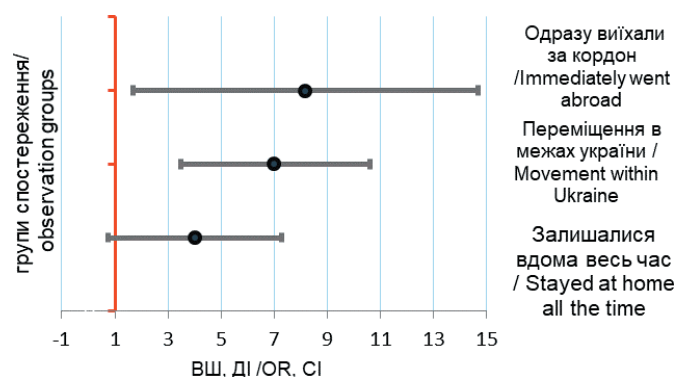


Рис. 4. Показники відношення шансів виникнення ознаки втоми серед груп спостереження
Fig. 4. Odds ratio indicators of fatigue symptoms among observation groups

маркують ознаки втоми / порушень психоемоційного стану («самопочуття» / «активність» нижче за «настрій») у групі тих, хто мігрував за кордон, та серед тих, хто залишивши домівку, переміщувався по різних регіонах України ($p > 0,05$).

scores that mark signs of fatigue / disorders of the psycho-emotional state («well-being» / «activity» lower than «mood») in the group of those who migrated abroad and among those who, having left home, moved to different regions of Ukraine ($p > 0.05$) (tab.1).

Таблиця 1. Середні бали за діагностичними шкалами методу «С-А-Н» в окремих групах спостереження
Table 1. Average scores on the diagnostic scales of the «W-A-M» method in certain separate observation groups

Група аналізу / Analysis group	Самопочуття / Well-being (середній бал / average score)	Активність / Activity (середній бал / average score)	Настрій / Mood (середній бал / average score)
I – Вдома весь час at home all the time	33,9	35,7	36,9
II – Міграція за кордон migration abroad	39,0	40,5	44,5
III – Переміщення по Україні migration within Ukraine	36,1	38,6	42,2
IV – Переміщення і по Україні і за кордон migration within Ukraine and abroad	38,9	38,9	42,3

Обговорення

Проведене нами дослідження включало оцінку впливу травматичних подій на здоров'я студентської молоді, міграцію населення, можливість отримання медичної та психологічної допомоги під час проведення військових дій у країні, також були проаналізовані особливості психоемоційного стану студентів залежно від можливості зміни місця мешкання.

Так, нами встановлено, що на тлі вищевказаних подій, із міста-мільйонника основна маса молоді все ж мігрувала по Україні і тільки 15,0% – одразу мігрувала за кордон. Друга хвиля міграції за кордон вже відбулася за тривалого перебігу подій, у 2023 році, через рік, і вірогідніше за все, за наявності більшої кількості інформації про те, як налагоджене життя переміщених за кордоном. Вимушена міграція та травматичні події мають наслідки як для адаптації у нових умовах мешкання, так і на розвиток стресу, поширення руйнуючої здоров'я поведінки.

За даними проведеного нами дослідження встановлено, що одними із наслідків подій, що сталися в Україні у період 2022 та у першій половині 2023 рр., стало погіршення здоров'я (66,7%) серед студентської молоді за їх самооцінкою, придбання звичок, які вважаються руйнуючими здоров'я (паління, вживання алкоголю (41,4%)), зниження їх академічної успішності

Discussion

Our research included an assessment of the impact of traumatic events on the health of student youth, population migration, the possibility of receiving medical and psychological assistance during military operations in the country, and also analyzed the features of the psycho-emotional state of students depending on the possibility of changing their place of residence.

Thus, we have determined that, against the backdrop of the aforementioned events, the majority of young people from the million-strong city migrated within Ukraine, with only 15.0% migrating abroad immediately. The second wave of migration abroad occurred later, in 2023, likely with more information available regarding the living conditions of those displaced abroad. Forced migration and traumatic events have consequences not only for adaptation to new living conditions but also for the development of stress and the spread of health-destructive behaviors. According to the research we conducted, one of the consequences of the events in Ukraine during 2022 and the first half of 2023 was a deterioration in health, as self-assessed by 66.7% of students. Additionally, health-destructive habits, such as smoking and alcohol consumption, were acquired by 41.4% of respondents. There was also a decrease in academic performance (62.1%), primarily due to

(62,1%), переважно через психологічний стан (56,6%) та наявні технічні обмеження щодо організації навчального процесу (39,1%).

Наслідки даних подій щодо здоров'я, адаптації та поширення здоров'я руйнуючої поведінки висвітлено у літературних джерелах, що узгоджується із отриманими нами даними. Так, вказується, що серед біженців до Республіки Польща ознаки стресу було виявлено у 73% респондентів, тоді як у 66% респондентів спостерігався психічний дистрес. Найбільший стрес спостерігався серед жінок-біженців, які не розмовляли польською мовою. Наголошується, що психічний дисбаланс стає перешкодою до адаптації [11].

Проведене нами дослідження також показало, що будь-яка міграція не відбувається без наслідків для психічного стану, це підтверджується результатами психологічних тестів. Значний відсоток респондентів із ознаками перевтоми зростає серед тих, хто мігрував, у порівнянні із тими, хто не покинув домівку. Вірогідно, це пов'язано із тим, що до подій додавалися ще переживання, які пов'язані із зміною місця мешкання, невизначеністю, новими умовами життя, мовним та культурним середовищем, турбуванням щодо домівки, що залишена. А значить даній категорії також необхідна програма психологічної підтримки, заходи, що спрямовані на підвищення адаптації до нових умов життя із боку держави, зокрема і для тих, хто переміщувався і у межах України.

Аналогічні до отриманих нами результатів були висвітлені дані у науковій публікації [12], щодо визначення посттравматичного стресового розладу (ПТСР) серед різних груп населення України. Так, результати показали, що переміщення було пов'язане з симптомами посттравматичного стресового розладу. Зроблено висновок, який підкреслює, що особи, переміщені всередині або за межами України протягом періоду дослідження, повідомили про вищий рівень симптомів ПТСР порівняно з тими, хто не був переміщений. Також, було доведено, що поширеність та ступінь тяжкості психологічних порушень серед мешканців в Україні були пов'язані із станом здоров'я [13,14].

Підтверджуються наші висновки та дані щодо необхідності поширення програм підтримки в умовах дії травматичних чинників як для переміщених, так і для не переміщених осіб в Україні. Опитування також показало, що інформація про можливу організовану матеріальну чи психологічну допомогу, була не повною мірою налагоджена протягом року. Так, за відповідями респондентів 58,5% опитаних протягом означених подій потребували психологічної підтримки, а 41,4% набули звичок, що руйнують здоров'я. Дані особливості необхідно враховувати при розробці алгоритмів дій щодо надання медичної допомоги у разі можливих інших техногенних, екологічних або гуманітарних катастроф.

Отримані нами дані узгоджуються із публікаціями, які підкреслюють тезу про те, що українські біженці мають проблеми з психічним здоров'ям і сном через російсько-українську війну, які пов'язані з численними соціальними факторами. Українські біженці потребують програм соціальної підтримки та особливої уваги до свого психічного здоров'я для покращення постміграційної адаптації та інтеграції в суспільство країни перебування [15, 16]. Також визначається, що на тлі будь-яких

psychological factors (56.6%) and existing technical limitations related to the organization of the educational process (39.1%).

The consequences of these events on health, adaptation and the spread of health-destructive behavior are highlighted in literary sources, which is consistent with the data we obtained. Thus, it is indicated that among refugees to the Republic of Poland, signs of stress were detected in 73% of respondents, while 66% of respondents had mental distress. The greatest stress was observed among female refugees who did not speak Polish. It is emphasized that mental imbalance becomes an obstacle to adaptation [11].

Our study also showed that migration is not without consequences for mental health, as confirmed by the results of psychological tests. A significant increase in the percentage of respondents showing signs of overwork was observed among those who migrated, compared to those who remained at home. This is likely due to the additional stressors associated with relocation, such as uncertainty, new living conditions, changes in the linguistic and cultural environment, and concerns about the home left behind. These findings suggest that this group also requires a psychological support program, as well as measures aimed at improving adaptation to new living conditions, provided by the state, including for those who migrated within Ukraine.

Similar findings to ours were reported in a scientific publication [12] on the prevalence of post-traumatic stress disorder (PTSD) among different population groups in Ukraine. The results showed that displacement was associated with symptoms of post-traumatic stress disorder. The conclusion was that individuals displaced within or outside Ukraine during the study period reported higher levels of PTSD symptoms compared to those who were not displaced. It has also been proven that the prevalence and severity of psychological disorders among residents of Ukraine were related to health status [13, 14].

Our findings and data support the need to expand support programs in the face of traumatic factors for both displaced and non-displaced people in Ukraine. The survey also showed that information about possible organized material or psychological assistance was not fully established during the year. Thus, according to the respondents, 58.5% of those surveyed needed psychological support during the above-mentioned events, and 41.4% acquired habits that destroy health. These features must be taken into account when developing algorithms for providing medical care in the event of possible other man-made, environmental or humanitarian disasters.

Our data align with publications that highlight the fact that Ukrainian refugees experience mental health and sleep issues due to the Russian-Ukrainian war, which are influenced by various social factors. Ukrainian refugees require social support programs and special attention to their mental health in order to improve post-migration adaptation and integration into the society of the host country [15, 16]. It has also been determined that, in the context of stressful situations, young people are more likely to engage in health-destructive habits [17].

The results of our research also revealed that the dissemination of information about the possibility of

стресових ситуацій, молодь схильна до руйнівних звичок, які дуже негативно впливають на здоров'я [17].

За результатами проведеного нами дослідження також встановлено, що не належним чином було організовано поширення інформації про можливість отримання психологічної та медичної допомоги.

Опублікованими є наукові результати досліджень щодо необхідності налагодження медичної та психологічної допомоги переміщеним із України громадянам в країнах Європейського союзу. Так, наголошується, що криза в Україні затягується, доступ до медичної допомоги українцям в країнах ЄС може опинитися під загрозою, оскільки країни мають різні рівні готовності та прийому, а також різні системи охорони здоров'я, особливо в сусідніх країнах, таких як Польща, Словаччина, Болгарія та Чеська Республіка, які будуть напружені через велику кількість людей, які прибувають з України [18].

ВИСНОВКИ

У період травмуючих подій військового конфлікту в Україні визначається погіршення здоров'я серед 66,7% студентів, а 41,4% респондентів вказали, що за даний період набули звички, які можуть негативно вплинути на їх здоров'я (паління, вживання алкоголю, тощо). Також, за період 2022–2023 рр. відбулося зниження академічної успішності студентів – 62,1%.

На початку військового конфлікту із прифронтового міста-мільйонника мало місце географічне переміщення студентської молоді – 20,7% респондентів переміщувалися у межах Харківської області; 44,0% виїхали до інших областей України; 18,1% залишили країну і 17,2% опитаних залишилися вдома. При цьому, зазнали змін можливості щодо отримання медичної та психологічної допомоги, інформаційна підтримка. Так, не повною мірою мали забезпеченість медичною допомогою 36 (41,4%) опитаних та у 11 (12,6%) доступ до медичної допомоги був дуже обмеженим. Також 51 (58,5%) студент надади позитивну відповідь щодо потреби психологічної допомоги.

При визначенні впливу травмуючих подій військового конфлікту на функціональний психоемоційний стан виявлено, що за шкалою «С-А-Н» респондентів із ознаками втоми / порушень психоемоційного стану серед опитаних було 54 (62,1% $\pm$ 5,2). Близько 20% опитаних навіть через рік мали незадовільну адаптацію до обставин. Найбільша питома вага студентів із ознаками порушень психоемоційного стану була серед тих, хто мав переміщення за кордон – 70,0%, серед тих, хто мав міграцію регіонами України питома вага становила – 66,7%, і серед тих, хто у період (2022–2023 р.) перебував вдома визначена на рівні 53,3%.

Недосконалість організаційних моментів з боку держави та місцевої влади щодо своєчасної підтримки населення у кризових ситуаціях, забезпечення надання медико-психологічної допомоги, поширення інформації треба враховувати в організаційному алгоритмі при можливому подальшому виникненні гуманітарних, екологічних або техногенних криз.

receiving psychological and medical assistance was not properly organized.

Scientific results of research on the need to establish medical and psychological assistance for citizens displaced from Ukraine in the countries of the European Union have been published. Thus, it is emphasized that the crisis in Ukraine is dragging on, access to medical care for Ukrainians in EU countries may be at risk, as countries have different levels of preparedness and reception, as well as different healthcare systems, especially in neighboring countries such as Poland, Slovakia, Bulgaria and the Czech Republic, which will be strained by the large number of people arriving from Ukraine [18].

CONCLUSIONS

During the traumatic events of the military conflict in Ukraine, health deterioration was determined among 66.7% of students, and 41.4% of respondents indicated that during this period they acquired habits that could negatively affect their health (smoking, drinking alcohol, etc.). Also, during the period 2022/2023, there was a decrease in the academic performance of students (62.1%).

At the beginning of the military conflict, there was a geographical movement of student youth from the front-line city of a million people – 20.7% of respondents moved within the Kharkiv region; 44.0% left for other regions of Ukraine; 18.1% left the country and 17.2% of respondents stayed at home. At the same time, the opportunities for receiving medical and psychological assistance, information support, underwent changes. Thus, 36 (41.4%) of the respondents did not have full access to medical care and 11 (12.6%) had very limited access to medical care. Also, 51 (58.5%) students gave a positive answer regarding the need for psychological care.

When determining the impact of the traumatic events of the military conflict on the functional psycho-emotional state, it was found that according to the «W-A-M» test, there were 54 (62.1%) respondents with signs of fatigue/psycho-emotional disorders among the respondents. About 20% of the respondents had unsatisfactory adaptation to the circumstances even after a year. The largest proportion of students with signs of psycho-emotional disorders was among those who had moved abroad (70.0%), among those who had migrated across the regions of Ukraine, the proportion was (66.7%), and among those who were at home in the period (2022/2023) it was determined at 53.3%.

The imperfection of organizational aspects on the part of the state and local authorities regarding timely support for the population in crisis situations, ensuring the provision of medical and psychological assistance, and the dissemination of information should be taken into account in the organizational algorithm in the event of a possible further occurrence of humanitarian, environmental or man-made crises.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Miao X.R., Chen Q.B., Wei K., et al. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Military Medical Research*. 2018. Vol. 5. 32 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>
- Shalev A., Liberzon I., Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376. № 25. P. 2459–2469. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1612499>
- Олешко О., Берладір Х., Олешко Т., Глущенко В., Король О., Білоконський В., Боїко В., Кірієнко О., Чайкін Р., Носов А., Ларін О. Нейробіологічні аспекти патогенетичних механізмів у розвитку посттравматичного стресового розладу (літературний огляд). *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Т. 13. № 1. С. 39–54. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):39-54](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):39-54)
- Al Jowf G.I., Ahmed Z.T., Reijnders R.A., de Nijs L., Eijssen L.M.T. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): a review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. № 6. 5238 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065238>
- Pirga O., Onikiyenko O., Sich D., Tkachenko O., Cymbal V., Sanina I. Потенційні ризики порушення сну у дітей, мешканців Харківської області, під час воєнного конфлікту: результати анкетування. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024. Т. 12. № 1. С. 41–49. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):41-49](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):41-49)
- White J., Pearce J., Morrison S., Dunstan F., Bisson J.I., Fone D.L. Risk of post-traumatic stress disorder following traumatic events in a community sample. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2015. Vol. 24. № 3. P. 1–9.
- Руденко М.Л., Уніцька О.М., Горячев А.Г., Андрущенко Т.А., Верич Н.М. Проблемні питання організації системи надання кардіохірургічної допомоги в Україні під час воєнного стану. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2023. Т. 31. № 3. С. 99–104. URL: <http://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/587>
- Болтівець С., Гончар Т., Уралова Л., Гончар О., Челядин Ю. Стрес і психологічна допомога: механізми і психологічні стратегії реагування у пацієнтів з невротичними розладами. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Т. 13. № 1. С. 93–102. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):93-102](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):93-102)
- Siromakha S.O., Kulbachnyi O.S. Methodological recommendations of the Ministry of Health of Ukraine on the organization of medical care for victims of hostilities. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2022. Vol. 30. № 1. P. 94–98. URL: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/475>
- Волкова О.В. Особливості самопочуття, активності та настрою у жінок різного віку із загрозою зриву першої вагітності. Актуальні проблеми психології. 2012. Т. 5. Вип. 12. С. 32–38. URL: <http://appspsychology.org.ua/index.php/ua/arkhiv-vydannia/tom-5/issue-12-2012-m-v-5>
- Długosz P. War trauma and strategies for coping with stress among Ukrainian refugees staying in Poland. *Journal of Migration and Health*. 2023. Vol. 8. 100196 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmh.2023.100196>
- Ben-Ezra M., Goodwin R., Leshem E., Hamama-Raz Y. PTSD symptoms among civilians being displaced inside and outside the Ukraine during the 2022 Russian invasion. *Psychiatry Research*. 2023. Vol. 320. 115011 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.115011>
- Summers A., Leidman E., Pereira Figueira Periquito I.M., et al. Serious psychological distress and disability among older persons living in conflict affected areas in eastern Ukraine: a cluster-randomized cross-sectional household survey. *Conflict and Health*. 2019. Vol. 13. № 1. 10 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13031-019-0194-0>
- Greene-Cramer B., Summers A., Lopes-Cardozo B., et al. Noncommunicable disease burden among conflict-affected adults in Ukraine: a cross-sectional study of prevalence, risk factors, and effect of conflict on severity of disease and access to care. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15. № 4. e0231899 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231899>
- Boiko D.I., Shyrai P.O., Mats O.V., Karpik Z.I., Rahman M.H., Khan A.A., Alanazi A.M., Skrypnikov A.M. Mental health and sleep disturbances among Ukrainian refugees in the context of Russian-Ukrainian war: a preliminary result from online-survey. *Sleep Medicine*. 2024. Vol. 113. P. 342–348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.12.004>
- Dubenko A., Morelli R., Cross J.H., et al.; ILAE Emergency Task Force for Ukraine. Mental health and quality of life of individuals with epilepsy during the war in Ukraine. *Epilepsia*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.18052>
- Balderrama-Durbin C., Barden E.P., Gates M.V., Hill J., Mastroleo N.R., Possemato K., King P.R., Rauch S.A.M. Examining the temporal relation between posttraumatic stress symptoms and heavy drinking among veterans receiving mental health treatment in primary care. *Journal of Dual Diagnosis*. 2024. Vol. 20. № 1. P. 29–38. DOI: <https://doi.org/10.1080/15504263.2023.2294985>

REFERENCES

- Miao XR, Chen QB, Wei K, et al. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Military Medical Research*. 2018;5:32. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>
- Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(25):2459–69. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1612499>
- Oleshko O, Berladir Kh, Oleshko T, Hlushchenko V, Korol O, Bilokonskyi V, Boiko V, Kirienko O, Chaikin R, Nosov A, Larin O. Neurobiological aspects of the pathogenetic mechanisms in the development of post-traumatic stress disorder (literature review). *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025;13(1):39–54. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):39-54](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):39-54)
- Al Jowf GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): a review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5238. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065238>
- Riga O, Onikiyenko O, Sych D, Tkachenko O, Tsybmal V, Sanina I. Potential risks of sleep disorders in children residing in Kharkiv region during armed conflict: survey results. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(1):41–9. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):41-49](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):41-49)
- White J, Pearce J, Morrison S, Dunstan F, Bisson JI, Fone DL. Risk of post-traumatic stress disorder following traumatic events in a community sample. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2015;24(3):1–9.
- Rudenko ML, Unitska OM, Horyachev AG, Andrushchenko TA, Verch NM. Problematic issues of the organization of the cardiac surgery care system in Ukraine during martial law. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2023;31(3):99–104. (In Ukrainian). URL: <http://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/587>
- Boltivets S, Honchar T, Uralova L, Honchar O, Cheliadyn Yu. Stress and psychological assistance: mechanisms and psychological response strategies in patients with neurotic disorders. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025;13(1):93–102. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):93-102](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):93-102)
- Siromakha SO, Kulbachnyi OS. Methodological recommendations of the Ministry of Health of Ukraine on the organization of medical care for victims of hostilities. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2022;30(1):948. URL: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/475>
- Volkova OV. Features of well-being, activity and mood in women of different ages with threatened miscarriage of the first pregnancy. *Actual Problems of Psychology*. 2012;5(12):32–8. (In Ukrainian). URL: <http://appspsychology.org.ua/index.php/ua/arkhiv-vydannia/tom-5/issue-12-2012-m-v-5>
- Długosz P. War trauma and strategies for coping with stress among Ukrainian refugees staying in Poland. *Journal of Migration and Health*. 2023;8:100196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmh.2023.100196>
- Ben-Ezra M, Goodwin R, Leshem E, Hamama-Raz Y. PTSD symptoms among civilians being displaced inside and outside the Ukraine during the 2022 Russian invasion. *Psychiatry Research*. 2023;320:115011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.115011>
- Summers A, Leidman E, Pereira Figueira Periquito IM, et al. Serious psychological distress and disability among older persons living in conflict affected areas in eastern Ukraine: a cluster-randomized cross-sectional household survey. *Conflict and Health*. 2019;13(1):10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13031-019-0194-0>
- Greene-Cramer B, Summers A, Lopes-Cardozo B, et al. Noncommunicable disease burden among conflict-affected adults in Ukraine: a cross-sectional study of prevalence, risk factors, and effect of conflict on severity of disease and access to care. *PLOS ONE*. 2020;15(4):e0231899. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231899>
- Boiko DI, Shyrai PO, Mats OV, Karpik ZI, Rahman MH, Khan AA, Alanazi AM, Skrypnikov AM. Mental health and sleep disturbances among Ukrainian refugees in the context of Russian-Ukrainian war: a preliminary result from online-survey. *Sleep Medicine*. 2024;113:342–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.12.004>
- Dubenko A, Morelli R, Cross JH, et al.; ILAE Emergency Task Force for Ukraine. Mental health and quality of life of individuals with epilepsy during the war in Ukraine. *Epilepsia*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.18052>
- Balderrama-Durbin C, Barden EP, Gates MV, Hill J, Mastroleo NR, Possemato K, King PR, Rauch SAM. Examining the temporal relation between posttraumatic stress symptoms and heavy drinking among veterans receiving mental health treatment in primary care. *Journal of Dual Diagnosis*. 2024;20(1):29–38. DOI: <https://doi.org/10.1080/15504263.2023.2294985>

18. Ioffe Y., Abubakar I., Issa R., Spiegel P., Kumar B.N. Meeting the health challenges of displaced populations from Ukraine. The Lancet. 2022. Vol. 399. № 10331. P. 1206–1208. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00477-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00477-9)

18. Ioffe Y., Abubakar I., Issa R., Spiegel P., Kumar BN. Meeting the health challenges of displaced populations from Ukraine. The Lancet. 2022;399(10331):1206–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00477-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00477-9)

Перспективи подальших досліджень

Дослідженню підлягають фактори, що спричиняють негативний вплив на психоемоційний стан людини, молоді під впливом гуманітарних криз, визначення тих, які з них мають найбільший вплив серед цивільного населення. Доцільно було б визначити механізми виникнення психологічних змін, ПТСР серед цивільного населення на тлі травматичних факторів.

Prospects for further research

The study is subject to factors that cause a negative impact on the psycho-emotional state of a person, young people under the influence of humanitarian crises, determining which of them have the greatest impact among the civilian population. It would be advisable to determine the mechanisms of occurrence of psychological changes, PTSD among the civilian population against the background of traumatic factors.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided, or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Funding information

This research received no external funding.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Пересипкіна Тетяна Валентинівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: peresypkina@karazin.ua моб.: +38 (050) 689-87-65

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Нестеренко Валентина Геннадіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: vh.nesterenko@knu.edu.ua моб.: +38 (095) 307-11-70

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Помогайбо Катерина Георгіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: kh.pomohaibo@knu.edu.ua моб.: +38 (097) 680-92-40

Внесок автора: формулювання висновків, підбір літературних джерел за темою роботи, редагування статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Peresypkina Tetyana Valentinovna – Doctor of Medical Science, Professor, Professor of Department of Propedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: peresypkina@karazin.ua моб.: +38 (050) 68-987-65

Author's contribution: concept and design of the study, formulation of the purpose of the work, conducting experimental studies, analysis of the obtained data and their statistical processing.

Nesterenko Valentina Genadiyevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Public Health and Health Care Management of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: vh.nesterenko@knu.edu.ua моб.: +38 (095) 307-11-70

Author's contribution: participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Pomogaibo Katerina Georgiyevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Public Health and Health Care Management of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: kh.pomohaibo@knu.edu.ua моб.: +38 (097) 680-92-40

Author's contribution: formulating conclusions, selecting literary sources on the topic of the work, editing the article.

Меркулова Тетяна Валентинівна – кандидат медичних наук, старший дослідник, доцент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: tv.merkulova@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 738-58-08

Внесок автора: написання тексту статті, формулювання висновків, підбір літературних джерел за темою роботи, редагування статті.

Merkulova Tetiana Valentinovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Associate Professor of Department of Public Health and Healthcare Management of the, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: tv.merkulova@knmu.edu.ua

моб.: +38 (050) 738-58-08

Author's contribution: writing the text of the article, formulating conclusions, selecting literary sources on the topic of the work, editing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
02.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
13.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-06>
УДК: 616.151.5-074-085.273.032:616-001-031.81]-056.25



Зміни показників коагулограми у пацієнтів з політравмою та різним індексом маси тіла в залежності від способу дозування еноксапарину натрію на тлі звичайного та рестриктивного режимів інфузійної терапії

Гогія М.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>, e-mail: m.o.gogia@karazin.ua
Курсов С.В.², <https://orcid.org/0000-0003-3539-1489>, e-mail: s.v.kursov@gmail.com
Марков О.В.¹, <https://orcid.org/0009-0009-3306-4098>, e-mail: Markov.a.w@gmail.com
Кудревич О.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8822>, e-mail: o.m.kudrevych@karazin.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Changes in coagulation parameters in polytrauma patients with different body mass index according to the enoxaparin-sodium dosing strategy under conventional versus restrictive fluid therapy regimens

Gogiya M.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>, e-mail: m.o.gogia@karazin.ua
Kursov S.V.², <https://orcid.org/0000-0003-3539-1489>, e-mail: s.v.kursov@gmail.com
Markov O.V.¹, <https://orcid.org/0009-0009-3306-4098>, e-mail: Markov.a.w@gmail.com
Kudrevych O.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8822>, e-mail: o.m.kudrevych@karazin.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

політравма, коагулограма, низькомолекулярний гепарин, еноксапарину натрій, інфузійна терапія, ожиріння, скоригована маса тіла.

Для кореспонденції:

Гогія Мадона Отарівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: m.o.gogia@karazin.ua

© Гогія М.О., Курсов С.В., Марков О.В., Кудревич О.М., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Коагулопатія, яка асоційована з рідинною ресусцитацією, та дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові є руйнівними ускладненнями політравми, що призводять до розвитку синдрому поліорганної дисфункції.

Мета роботи – провести порівняльне дослідження ефектів інфузійної терапії та профілактичної терапії низькомолекулярними гепаринами у пацієнтів з політравмою з різним індексом маси тіла залежно від способу розрахунку обсягу інфузії та дози антикоагулянтів.

Матеріали та методи. До дослідження включено 201 пацієнта із політравмою та закритою абдомінальною травмою, яких розподілено на шість груп. Пацієнти всіх груп отримували еноксапарину натрію та інфузійну терапію відповідно до різних схем. Призначення різних схем лікування базувалось на визначенні скоригованої маси тіла або актуальної маси тіла. Показники коагулограми визначали при надходженні хворих до операційної, через 24 години після операції, на 3-тю, 5-ту, 7-му та 10-ту добу після неї.

Результати та їх обговорення. У нашому дослідженні показано, що фіксований режим інфузії 30 мл/кг актуальної маси тіла у поєднанні з «універсальною» дозою еноксапарину натрію 40 мг × 2 в осіб із політравмою й ожирінням I ступеня призводить до помірного, але статистично значущого подовження протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу упродовж 3–10 діб після травми. Перехід на скориговану масу тіла для визначення дози низькомолекулярних гепаринів та інфузію 40 мл/кг ідеальної маси тіла усунув відхилення коагуляційних параметрів. Зменшення розрахункової дози до 40 мл/кг ідеальної маси тіла у нашій 6-й групі, імовірно, знизило ступінь гемодилуції та нормалізувало показники коагулограми.

Висновки. Використання еноксапарину натрію, розрахованого за скоригованою масою тіла, у поєднанні з рестриктивним обсягом інфузії 40 мл/кг ідеальної маси тіла ефективно запобігає дилуційній коагулопатії та підтримує коагуляційний баланс у пацієнтів з політравмою та IMT ≥ 25 кг/м².

Для цитування:

Гогія М.О., Курсов С.В., Марков О.В., Кудревич О.М. Зміни показників коагулограми у пацієнтів з політравмою та різним індексом маси тіла в залежності від способу дозування еноксапарину натрію на тлі звичайного та рестриктивного режимів інфузійної терапії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 2(53). С. 235–245. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-06>

Keywords:

polytrauma, coagulation profile, low-molecular-weight heparin (LMWH), enoxaparin sodium, fluid resuscitation, obesity, adjusted body weight.

For correspondence:

Gogiya Madona Otarivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of Ministry of Education and Science of
Ukraine, Department of General Surgery,
Anesthesiology and Palliative Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: m.o.gogiya@karazin.ua

© Gogiya M.O., Kursov S.V.,
Markov O.V., Kudrevych O.M., 2025

ABSTRACT

Background. Coagulopathy associated with fluid resuscitation and disseminated intravascular coagulation constitutes a devastating complication of polytrauma, leading to the development of multiple organ dysfunction syndrome.

Purpose – to conduct a comparative study of the effects of intravenous fluid therapy and prophylactic low-molecular-weight heparin therapy in polytrauma patients with varying body mass indices, depending on the method of calculating infusion volume and anticoagulant dosage.

Materials and Methods. A total of 201 patients with polytrauma and closed abdominal injury were enrolled and allocated to six groups. All groups received enoxaparin-sodium and infusion therapy according to different protocols. Treatment regimens were selected on the basis of actual body weight, adjusted body weight, or ideal body weight. Coagulation parameters were measured on admission to the operating room, 24 hours after surgery, and on postoperative days 3, 5, 7, and 10.

Results. Our study showed that a fixed fluid infusion of 30 mL/kg based on actual body weight, combined with a «universal» enoxaparin-sodium dose of 40 mg twice daily, produced a moderate yet statistically significant prolongation of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) from day 3 to day 10 after injury in polytrauma patients with class I obesity. Switching to adjusted body weight for low-molecular-weight heparin dosing and administering fluids at 40 mL/kg of ideal body weight corrected these coagulation deviations. Reducing the infusion volume to 40 mL/kg of ideal body weight in our sixth group likely lessened hemodilution and normalised PT and aPTT.

Conclusions. The administration of enoxaparin sodium, dosed based on adjusted body weight, in conjunction with a restrictive infusion volume of 40 mL/kg IBW, effectively prevents dilutional coagulopathy and maintains coagulation balance in polytrauma patients with a BMI ≥ 25 kg/m².

For citation:

Gogiya MO, Kursov SV, Markov OV, Kudrevych OM. Changes in coagulation parameters in polytrauma patients with different body mass index according to the enoxaparin-sodium dosing strategy under conventional versus restrictive fluid therapy regimens. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2(53)):235–245. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-06>

ВСТУП

Коагулопатія, яка асоційована з рідинною ресусcitaцією, та дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) крові є руйнівними ускладненнями політравми, що призводять до розвитку синдрому поліорганної дисфункції (СПД) [1–3]. Коагулопатія, яка асоційована з ресусcitaцією, розвивається внаслідок швидкої масивної інфузії плазмозамінних розчинів, що на тлі інтенсивного споживання факторів згортання крові в ділянці ушкодження веде до критичного зменшення їх вмісту в крові. Інакше зазначений стан визначають як «дилюційна коагулопатія» [4]. Вірогідність розвитку коагулопатії у постраждалих з травмою вже при надходженні до клініки сягає 24,5% [5]. Якщо наявність кровотечі в перші години після травми диктує необхідність введення до організму хворих факторів згортання крові у вигляді плазми та концентрату протромбінового комплексу, то пізніше актуальності набуває профілактика ДВЗ-синдрому та тромбоемболічних ускладнень, для чого, зазвичай, використовують нефракціонований гепарин або низькомолекулярні гепарини (НМГ). ДВЗ є руйнівним ускладненням політравми, який характеризується активацією системи згортання *in vivo*, що призводить до внутрішньосудинного відкладення фібрину та кровотечі споживання, і врешті-решт може призвести до розвитку СПД [6, 7]. Складною буває корекція стану коагуляції у пацієнтів з політравмою при супутньому ожирінні. Адже чіткі рекомендації для цих випадків ще й досі не розроблені [8–10]. Розрахунок обсягу інфузії на актуальну масу

INTRODUCTION

Coagulopathy associated with fluid resuscitation and disseminated intravascular coagulation (DIC) are devastating complications of polytrauma that lead to the development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [1–3]. Resuscitation-associated coagulopathy develops as a result of rapid massive infusion of plasma-substituting solutions, which, against the background of intense consumption of coagulation factors at the site of injury, leads to a critical decrease in their concentration in the blood. This condition is also referred to as «dilutional coagulopathy» [4]. The likelihood of coagulopathy development in trauma patients upon admission to the hospital reaches 24.5% [5].

While the presence of bleeding in the early hours after trauma necessitates the administration of coagulation factors in the form of plasma and prothrombin complex concentrate, at later stages, the prevention of DIC and thromboembolic complications becomes a priority. For this purpose, unfractionated heparin or low-molecular-weight heparins (LMWHs) are typically used. DIC is a destructive complication of polytrauma. DIC is characterized by activation of the coagulation system *in vivo*, leading to intravascular fibrin deposition and consumptive bleeding, which ultimately may result in the development of MODS [6, 7].

Correction of coagulation disorders in polytrauma patients with concomitant obesity is particularly challenging, as specific guidelines for such cases have not yet been established [8–10]. Calculating the volume of infusion based on actual body weight may lead to

тіла може призводити до дилуційної коагулопатії через те, що жирова тканина містить значно меншу кількість води, ніж інші тканини, і кровотік там має значно меншу інтенсивність. А отже існує ризик зайвого перерозподілу рідини до інших тканин, з дилуцією факторів згортання та збільшенням вірогідності кровотеч. Вірогідним є й передозування гепарину [10, 11].

Мета роботи – провести порівняльне дослідження ефектів інфузійної терапії та профілактичної терапії НМГ у пацієнтів з політравмою з різним індексом маси тіла залежно від способу розрахунку обсягу інфузії та дози антикоагулянтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження включено 201 пацієнта з політравмою відповідно до сучасних критеріїв визначення політравми [12]. Дослідження виконано на базі відділення політравми Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради. Обов'язковим компонентом політравми була закрита травма живота. Адже саме гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини та заочеревинного простору асоційована із потребою в тривалому парентеральному введенні рідини, суттєвими патологічними втратами рідини через її секвестрацію в набряклій очеревині, кишечнику, клітковині заочеревинного простору, втрату її по декомпресійних зондах та дренажах, і тому потребує удосконалення розробок для трудних пацієнтів. Серед них 75 пацієнт з нормальним індексом маси тіла (ІМТ у межах 18,5–24,9 кг/м²), 90 хворих з надлишковою масою (ІМТ у межах 25–29,9 кг/м²) та 36 пацієнт з ожирінням 1-го ступеня (ІМТ у межах 30–34,9 кг/м²) [8]. Пацієнтів розподілено на 6 груп дослідження відповідно до ІМТ, способу розрахунку обсягу інфузії та дози антикоагулянта для профілактики тромбоемболічних ускладнень. Застосування еноксапарину натрію є рекомендованим вибором для більшості пацієнтів із травмами, а вищі дози зараз вважаються стандартом лікування. Еноксапарину натрій вважають основним засобом для фармакологічної профілактики через його підвищену біодоступність, довший період напіввиведення з плазми та більш передбачувану фармакокінетику та фармакодинаміку порівняно з нефракціонованим гепарином. Еноксапарину натрій менше взаємодіє з тромбоцитами, що може зменшити ускладнення кровотечі порівняно з нефракціонованим гепарином; має нижчу частоту індукованої гепарином тромбоцитопенії, і не надає асоційованого остеопору, який спостерігається при лікуванні гепарином. Вибір початкової дози еноксапарину натрію 40 мг двічі на день слід вважати стандартом для більшості пацієнтів із травмами, оскільки 30 мг двічі на день часто призводить до неадекватної фармакологічної профілактики [7]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2019), розроблених у співпраці з Європейським респіраторним товариством, щодо діагностики та лікування гострої емболії легеневої артерії: якщо антикоагулянтна терапія розпочинається парентеральним шляхом, для більшості пацієнтів із середнім ризиком легеневого тромбоемболізму

dilutional coagulopathy, because adipose tissue contains significantly less water than other tissues and has a much lower blood flow. Consequently, there is a risk of excessive fluid redistribution into other tissues, dilution of coagulation factors, and an increased likelihood of bleeding. Overdosing of heparins is also a potential risk [10, 11].

Objective – to conduct a comparative study of the effects of infusion therapy and prophylactic LMWH therapy in polytrauma patients with varying body mass index values, depending on the method of calculating the infusion volume and anticoagulant dosage.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

A total of 201 patients with polytrauma, as defined by modern diagnostic criteria for polytrauma [12], were included in the study. The research was conducted at the Polytrauma Department of the Municipal Non-Commercial Enterprise «O.I. Meshchaninov City Clinical Emergency and Urgent Medical Care Hospital» of the Kharkiv City Council. A mandatory component of the polytrauma was closed abdominal trauma, since acute surgical pathology of the abdominal and retroperitoneal organs is associated with the need for prolonged parenteral fluid administration, significant pathological fluid losses due to sequestration in the edematous peritoneum, intestines, retroperitoneal tissue, losses via decompression tubes and drains, and thus requires improved protocols for complex patients.

Among the patients, 75 had a normal body mass index (BMI 18.5–24.9 kg/m²), 90 were overweight (BMI 25–29.9 kg/m²), and 36 had class I obesity (BMI 30–34.9 kg/m²) [8]. Patients were divided into six study groups according to their BMI, the method used to calculate infusion volume, and the dose of anticoagulants for thromboprophylaxis.

Enoxaparin sodium is the recommended choice for most trauma patients, with higher doses now considered the standard of care. Enoxaparin sodium is preferred for pharmacological prophylaxis due to its higher bioavailability, longer plasma half-life, and more predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics compared to unfractionated heparin. It interacts less with platelets, potentially reducing the risk of bleeding complications relative to unfractionated heparin; it is also associated with a lower incidence of heparin-induced thrombocytopenia and does not cause the osteoporosis often seen with heparin treatment. When choosing an initial dose, 40 mg of enoxaparin sodium twice daily should be considered standard for most trauma patients, as 30 mg twice daily often results in inadequate pharmacological prophylaxis [7].

According to the 2019 guidelines of the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the European Respiratory Society for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, if anticoagulant therapy is initiated via the parenteral route, low molecular weight heparins or fondaparinux are recommended for most patients at intermediate risk of pulmonary thromboembolism (evidence level IA) [13].

Patients in groups 1, 2, and 3 received enoxaparin sodium at a dose of 40 mg twice daily and fluid infusion at a volume of 30 ml/kg of actual body weight (ABW) per day,

рекомендується застосувати низькомолекулярні гепарини або фондапаринукс (рівень доказів ІА) [13].

Пацієнти 1-ї, 2-ї та 3-ї груп дослідження отримували еноксапарину натрію в дозі 40 мг двічі на добу та інфузію в обсязі 30 мл/кг актуальної маси тіла (ABW) на добу + компенсація патологічних втрат рідини.

Пацієнти 4-ї та 5-ї груп дослідження отримували еноксапарину натрію в розрахунку на скориговану масу тіла двічі на добу та інфузію в обсязі 30 мл/кг актуальної маси тіла (ABW) на добу + компенсація патологічних втрат рідини.

Пацієнти 6-ї групи отримували еноксапарину натрію в розрахунку на скориговану масу тіла двічі на добу та інфузію в обсязі 40 мл/кг ідеальної маси тіла (IBW) на добу + компенсація патологічних втрат рідини.

Ідеальну масу тіла (IBW, ideal body weight) розраховували, орієнтуючись на рекомендації Європейського товариства інтенсивної терапії та Британського торакального товариства [14].

$IBW (кг) = 50 + 2,3 \cdot (\text{зріст (см)} / 2,54 - 60)$ для чоловіків (1)
 $IBW (кг) = 45,5 + 2,3 \cdot (\text{зріст (см)} / 2,54 - 60)$ для жінок (2)

Скориговану масу тіла (AjBW, adjusted body weight) розраховували за формулою:

$AjBW (кг) = IBW (кг) + 0,3 \cdot (ABW - IBW) (кг)$ (3) [10].

Характеристики перших 3-х груп пацієнтів з політравмою подано в таблиці 1.

plus compensation for pathological fluid losses. Patients in groups 4 and 5 received enoxaparin sodium calculated based on adjusted body weight (AjBW) twice daily and fluid infusion at a volume of 30 ml/kg of ABW per day, plus compensation for pathological fluid losses. Patients in group 6 received enoxaparin sodium calculated based on AjBW twice daily and fluid infusion at a volume of 40 ml/kg of ideal body weight (IBW) per day, plus compensation for pathological fluid losses.

The ideal body weight (IBW) was calculated based on the recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine and the British Thoracic Society [14]:

$IBW (kg) = 50 + 2.3 \times (\text{height (cm)} / 2.54 - 60)$ for men

$IBW (kg) = 45.5 + 2.3 \times (\text{height (cm)} / 2.54 - 60)$ for women

The adjusted body weight (AjBW) was calculated using the formula:

$AjBW (kg) = IBW (kg) + 0.3 \times (ABW - IBW) (kg)$ [10].

The characteristics of the first three groups of polytrauma patients are presented in Table 1.

Таблиця 1. Характеристики першої, другої та третьої груп пацієнтів (M±SD)
Table 1. Characteristics of the first, second, and third patient groups (M±SD)

Показник Parameter	1-ша група Group 1 n=41	2-ра група Group 2 n=54	3-тя група Group 3 n=21	P (1–2)	P (1–3)	P (2–3)
ІМТ кг/м ² BMI, kg/m ²	23,15±1,09	27,29±1,28	32,13±1,54	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Площа пов. тіла, м ² Body surface area, m ²	1,81±0,11	1,99±0,14	2,12±0,14	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Чол / жін Male / Female	26 / 15	45 / 9	15 / 6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Вік, роки Age, years	33,12±11,99	35,83±13,89	34,62±12,89	> 0,05	> 0,05	> 0,05
AIS, бали points	3,12±0,33	3,13±0,34	3,10±0,44	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ISS, бали points	25,61±6,51	23,41±4,74	23,52±2,75	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Нб, г/л при надходженні Hb, g/L at admission	123,4±19,4	129,2±19,7	127,1±18,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Нб, г/л після 1 год. ресусц. Hb, g/L after 1 h resuscitation	97,6±11,2	100,6±14,3	102,8±12,3	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Систол. АТ, мм Hg / Systolic BP, mm Hg	109,9±16,2	109,3±12,6	109,8±11,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Середн. АТ, мм Hg Mean BP, mm Hg	83,2±10,7	82,6±8,4	83,6±7,9	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Шок. індекс Альговера / Alghower shock index	0,91±0,25	0,91±0,17	0,89±0,16	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Модифік. шок. Індекс Modified shock index	1,20±0,31	1,20±0,22	1,17±0,21	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Характеристики 4-ї, 5-ї та 6-ї груп пацієнтів з політравмою представлено в таблиці 2.

Для того, щоб результати дослідження були достовірні, у пацієнтів не допускали зменшення концентрації гемоглобіну в крові менше 70 г/л, наявності дефіциту буферних основ, значніше, ніж 6,0 ммоль/л та вмісту в плазмі крові фібриногену менше 2 г/л. В дослідженні не було пацієнтів, в яких рівень систолічного артеріального тиску (АТ) був меншим за 70 мм Hg.

The characteristics of the 4th, 5th, and 6th groups of polytrauma patients are presented in Table 2.

To ensure the reliability of the study results, patients with hemoglobin concentrations below 70 g/L, buffer base deficits greater than 6.0 mmol/L, or plasma fibrinogen levels below 2 g/L were excluded. There were no patients with systolic arterial blood pressure (BP) below 70 mm Hg in the study. All patients had a trauma severity score (ISS, Injury Severity Score) of 17 points

Всі пацієнти мали оцінку тяжкості травми за шкалою ISS (Injury Severity Score) 17 балів і більше, а за скороченою шкалою травматизму (AIS) ≥ 3 балів [15]. Показники коагулограми визначали при надходженні хворих до операційної, через 24 години після операції, на 3-тю, 5-ту, 7-му та 10-ту добу після неї.

or higher, and an abbreviated injury scale (AIS) score ≥ 3 points [15].

Coagulogram parameters were measured on admission to the operating room, 24 hours after surgery, and on the 3rd, 5th, 7th, and 10th days post-operation.

Таблиця 2. Характеристики четвертої, п'ятої та шостої груп пацієнтів (M $\pm$ SD)
Table 2. Characteristics of the fourth, fifth, and sixth patient groups (M $\pm$ SD)

Показник Parameter	4-та група Group 4 n=34	5-та група Group 5 n=36	6-та група Group 6 n=15	P (4–5)	P (4–6)	P (5–6)
ІМТ кг/м ² / BMI, kg/m ²	23,14 $\pm$ 1,10	26,49 $\pm$ 1,18	32,18 $\pm$ 1,53	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Площа пов. тіла, м ² Body surface area, m ²	1,85 $\pm$ 0,10	1,96 $\pm$ 0,10	2,05 $\pm$ 0,12	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Чол / жін Male /Female	29/5	32/4	10/5	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Вік, роки / Age, years	37,97 $\pm$ 14,92	38,69 $\pm$ 12,90	42,53 $\pm$ 8,92	> 0,05	> 0,05	> 0,05
AIS, бали points	3,15 $\pm$ 0,36	3,11 $\pm$ 0,32	3,20 $\pm$ 0,41	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ISS, бали points	27,85 $\pm$ 8,10	27,58 $\pm$ 8,44	27,07 $\pm$ 9,59	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hb, г/л при надходженні Hb, g/L at admission	128,8 $\pm$ 8,7	127,8 $\pm$ 8,0	130,1 $\pm$ 7,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hb, г/л після 1 год. ресусц. Hb, g/L after 1 h resuscitation	99,4 $\pm$ 9,1	100,5 $\pm$ 10,3	98,5 $\pm$ 9,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Систол. АТ, мм Hg / Systolic BP, mm Hg	106,9 $\pm$ 15,6	106,1 $\pm$ 16,7	108,0 $\pm$ 18,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Середн. АТ, мм Hg Mean BP, mm Hg	81,4 $\pm$ 10,9	79,9 $\pm$ 11,7	81,1 $\pm$ 12,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Шок. індекс Альговера / Alghower shock index	0,99 $\pm$ 0,26	0,99 $\pm$ 0,27	0,98 $\pm$ 0,30	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Модифік. шок. Індекс Modified shock index	1,29 $\pm$ 0,32	1,31 $\pm$ 0,33	1,29 $\pm$ 0,38	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Результати дослідження оброблено за допомогою відомих методів сучасної математичної статистики та представлено у вигляді M $\pm$ SD (значення середньої статистичної величини $\pm$ стандартне відхилення). Для визначення достовірності відмінності результатів перевіряли вибірки на нормальність розподілу. При нормальному розподілі використовували дисперсійний аналіз з параметричним критерієм множинних порівнянь Шеффе. При відсутності нормальності розподілу використовували непараметричні критерії множинних порівнянь Данна та Крускала-Уолліса.

The study results were processed using recognized methods of modern mathematical statistics and are presented as M $\pm$ SD (mean value $\pm$ standard deviation). To determine the significance of differences, samples were tested for normality of distribution. For normally distributed data, analysis of variance (ANOVA) with Sheffe's parametric multiple comparison test was used. For non-normal distributions, nonparametric multiple comparison tests of Dunn and Kruskal-Wallis were applied.

Програму досліджень було розглянуто й затверджено Комісією з етики та біоетики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства охорони здоров'я України (Протокол № 2, від 03.10.2021 р.). Документ підготовлено на засадах Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., із поправками 2013 р.) та «Міжнародних етичних настанов для біомедичних досліджень з участю людини» (CIOMS, 2016) і приведено у відповідність до: «Конвенції про захист прав та гідності людини щодо застосування біології та медицини» (Конвенція Ов'єдо, 1997); Настанови ICH-GCP E6(R2) «Належа клінічна практика»; Регламенту (ЄС) 2016/679 Європейського Парламенту та Ради (GDPR) щодо захисту персональних даних; Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» № 2801-XII від 19.11.1992 р.; Закону України «Про захист персональних даних» № 2297-VI від 01.06.2010 р.; Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань»;

The research protocol was reviewed and approved by the Ethics and Bioethics Committee of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol No. 2, 03.10.2021). The document was prepared based on the principles of the World Medical Association's «Declaration of Helsinki» (1964, amended 2013) and the «International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects» (CIOMS, 2016), and aligned with the following: the «Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine» (Oviedo Convention, 1997); ICH-GCP E6(R2) «Good Clinical Practice» guidelines; Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council (GDPR) on data protection; Ukrainian Law «Fundamentals of Ukrainian Legislation on Health Care» No. 2801-XII dated 19.11.1992; Ukrainian Law «On Personal Data Protection» No. 2297-VI dated 01.06.2010; Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009 «On Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicinal Products and Expertise of Clinical Trial Materials»; Order of the

Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 199 від 22.09.2005 р. «Про затвердження Правил належної клінічної практики».

Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та обробку їхніх персональних даних; лікування й обстеження проводились відповідно до зазначених нормативних документів та принципів добровільності, конфіденційності й безпеки пацієнтів.

Ministry of Health of Ukraine No. 199 dated 22.09.2005 «On Approval of Good Clinical Practice Rules».

All participants provided written informed consent to participate in the study and for processing of their personal data. Treatment and examinations were conducted in accordance with the above regulatory documents and principles of voluntariness, confidentiality, and patient safety.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнтів, хто отримував еноксапарину натрію у дозі 40 мг двічі на добу на фоні звичайного розрахунку обсягу інфузійної терапії (пацієнти 1-ї, 2-ї та 3-ї групи) визначено, що показники коагулограми (протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ)) протягом дослідження не достовірно не розрізнялися у хворих з нормальним ІМТ та хворих з надлишковою масою тіла. Результати наведено в таблиці 3.

RESULTS AND DISCUSSION

Among the patients who received enoxaparin sodium at a dose of 40 mg twice daily alongside the conventional calculation of infusion therapy volume (patients in groups 1, 2, and 3), it was determined that coagulation parameters (prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT)) did not differ significantly during the study between patients with normal BMI and those with overweight. The results are presented in Table 3.

Таблиця 3. Зміни показників коагулограми (в секундах)
у 1–3-ї груп пацієнтів з політравмою в процесі лікування та обстеження (M±SD)
Table 3. Changes in coagulation parameters (in seconds)
in patient groups 1–3 with polytrauma during treatment and examination (M±SD)

Час визначення протромб. час, с Time of measurement / Prothrombin time, s	1-ша група Group 1 n=41	2-ра група Group 2 n=54	3-тя група Group 3 n=21	P (1–2)	P (1–3)	P (2–3)
При надходженні до операційної Upon admission to OR	13,07±1,32	12,82±1,11	13,03±0,72	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Через 24 год. / After 24 hours	14,60±1,16	14,38±1,01	14,70±0,91	> 0,05	> 0,05	> 0,05
3-тя доба Day 3	13,85±0,81	13,60±1,00	14,63±0,73	> 0,05	< 0,001	< 0,001
5-та доба Day 5	14,17±0,70	14,01±0,68	16,80±1,02	> 0,05	< 0,001	< 0,001
7-ма доба Day 7	14,49±0,65	14,26±0,52	18,13±0,87	> 0,05	< 0,001	< 0,001
10-та доба Day 10	14,18±0,69	14,06±0,57	17,49±0,90	> 0,05	< 0,001	< 0,001
АЧТЧ, с; при надходженні до операційної APTT, s; Upon admission to OR	30,68±3,98	30,46±2,79	29,76±2,00	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Через 24 год. / After Day 24	40,61±4,32	39,06±3,58	40,95±2,77	> 0,05	> 0,05	> 0,05
3-тя доба Day 3	39,27±5,02	38,39±4,61	40,57±4,27	> 0,05	> 0,05	> 0,05
5-та доба Day 5	37,22±4,61	37,26±3,66	40,00±3,61	> 0,05	< 0,05	< 0,05
7-ма доба Day 7	36,22±3,55	36,56±3,43	40,14±4,13	> 0,05	< 0,05	< 0,05
10-та доба Day 10	32,51±2,43	32,89±2,38	35,86±2,43	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Пацієнти з ожирінням 1-го ступеня протягом 3-10 доби після травми мали показник ПЧ, що достовірно перевищував середній ПЧ у хворих 1-ї та 2-ї груп дослідження. АЧТЧ у хворих 3-ї групи достовірно перевищував АЧТЧ пацієнтів з нормальним ІМТ та хворих з надлишковою масою тіла протягом 5–10 діб дослідження. Збільшення показників ПЧ та АЧТЧ не можна називати критичним. Адже лише в декількох випадках вони перевищили верхню межу норми більше, ніж в 1,5 рази.

При порівнянні показників коагулограми серед пацієнтів, хто отримував еноксапарину натрію в дозі двічі

Patients with grade 1 obesity had prothrombin time (PT) values from days 3 to 10 after trauma that were significantly higher than the average PT in patients from groups 1 and 2. The activated partial thromboplastin time (aPTT) in patients of group 3 was significantly higher than that of patients with normal BMI and those who were overweight during days 5–10 of the study. The increase in PT and aPTT values cannot be considered critical, as only in a few cases did they exceed the upper limit of normal by more than 1.5 times.

When comparing coagulation parameters among patients who received enoxaparin sodium twice daily

на добу в розрахунку на скориговану масу тіла (AjbW) на фоні звичайного розрахунку обсягу інфузійної терапії (пацієнти 4-ї та 5-ї групи) та тих, кому інфузійна терапія проводилась із розрахунку 40 мл/кг ідеальної маси тіла (IBW) (6-та група) достовірних розбіжностей не було знайдено протягом всього часу дослідження. Не виявлено критичного зростання або скорочення тривалості ПЧ та АЧТЧ. Дані наведено в таблиці 4.

dosed according to adjusted body weight (AjbW) alongside conventional calculation of infusion volume (patients of groups 4 and 5) and those who received infusion therapy calculated at 40 ml/kg of ideal body weight (IBW) (group 6), no significant differences were found throughout the study period. No critical increase or decrease in PT and aPTT duration was observed. The data are presented in Table 4.

Таблиця 4. Зміни показників коагулограми (в секундах)
у 4–6-ї груп пацієнтів з політравмою в процесі лікування та обстеження (M±SD)
Table 4. Changes in coagulation parameters (in seconds)
in patient groups 4–6 with polytrauma during treatment and examination (M±SD)

Час визначення / Протромб. час, с Time of measurement / Prothrombin time, s	4-та група Group 4 n=34	5-та група Group 5 n=36	6-та група Group 6 n=15	P (4–5)	P (4–6)	P (5–6)
При надходженні до операційної Upon admission to OR	13,88±1,81	13,32±1,65	13,33±1,95	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Через 24 год. After 24 hours	14,74±1,99	14,31±1,98	14,21±2,32	> 0,05	> 0,05	> 0,05
3-тя доба Day 3	13,77±1,06	13,53±1,52	13,29±1,75	> 0,05	> 0,05	> 0,05
5-та доба Day 5	13,50±1,10	13,43±1,31	13,21±1,51	> 0,05	> 0,05	> 0,05
7-ма доба Day 7	13,42±0,94	13,38±1,09	13,19±1,22	> 0,05	> 0,05	> 0,05
10-та доба Day 10	13,40±0,66	13,34±0,91	13,19±1,08	> 0,05	> 0,05	> 0,05
АЧТЧ, с; при надходженні до операційної APTT, s/Time of measurement	33,03±5,31	32,89±4,92	32,47±5,63	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Через 24 год. Upon admission to OR	39,97±6,66	41,22±6,10	41,13±6,82	> 0,05	> 0,05	> 0,05
3-тя доба Day 3	40,03±6,21	39,39±5,49	39,40±6,25	> 0,05	> 0,05	> 0,05
5-та доба Day 5	38,18±4,27	38,25±4,61	38,20±5,33	> 0,05	> 0,05	> 0,05
7-ма доба Day 7	36,65±3,49	36,64±3,94	36,47±4,47	> 0,05	> 0,05	> 0,05
10-та доба Day 10	32,94±3,52	32,86±4,05	33,33±4,67	> 0,05	> 0,05	> 0,05

ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні показано, що фіксований режим інфузії 30 мл/кг ABW у поєднанні з «універсальною» дозою еноксапарину натрію 40 мг × 2 в осіб із політравмою й ожирінням I ступеня призводить до помірного, але статистично значущого подовження ПЧ та АЧТЧ упродовж 3-10 діб після травми (табл. 3). Перехід на AjbW для визначення дози низькомолекулярних гепаринів (НМГ) та інфузію 40 мл/кг IBW усунув відхилення коагуляційних параметрів (табл. 4). Такий результат узгоджується з сучасними уявленнями про два ключові механізми: гемодилуційної коагулопатії та недостатньої протитромботичної дії стандартної дози НМГ у пацієнтів з високим індексом маси тіла.

Надлишкова кристалоїдна ресусцитація підвищує ризик коагулопатії внаслідок розведення факторів згортання, що особливо помітно в пацієнтів з ожирінням, у яких жировий компонент містить мало позаклітинної води [16]. Системний огляд щодо сепсису підтвердив, що обчислення об'єму інфузії за ABW у хворих із $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ асоціюється як із

DISCUSSION

Our study demonstrated that a fixed infusion regimen of 30 ml/kg actual body weight (ABW) combined with a «universal» enoxaparin sodium dose of 40 mg twice daily in patients with polytrauma and grade 1 obesity leads to a moderate but statistically significant prolongation of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) during days 3–10 after trauma (Table 3). Switching to adjusted body weight (AjbW) for determining the dose of low-molecular-weight heparins (LMWH) and an infusion volume of 40 ml/kg ideal body weight (IBW) eliminated deviations in coagulation parameters (Table 4). This result aligns with current understanding of two key mechanisms: hemodilutional coagulopathy and insufficient antithrombotic effect of the standard LMWH dose in patients with high body mass index.

Excessive crystalloid resuscitation increases the risk of coagulopathy due to dilution of clotting factors, which is particularly pronounced in obese patients whose adipose tissue contains little extracellular water [16]. A systematic review on sepsis confirmed that infusion volume calculation

гіпергідратацією, так і з порушенням гемостазу [17]. Зменшення розрахункової дози до 40 мл/кг IBW у нашій 6-й групі, імовірно, знизило ступінь гемодилуції та нормалізувало ПЧ/АЧТЧ.

Практичні настанови VUMC (2024) рекомендують ескалацію еноксапарину натрію до 40–80 мг кожні 12 годин при масі > 90 кг або IMT > 30 кг/м² з обов'язковим контролем пікового рівня анти-Ха-активності 0,2–0,4 МО/мл [18]. Клінічні серії та реєстри (CLOTT-1) показали, що дозування залежно від маси тіла до 0,5 мг/кг двічі на добу достовірно зменшує частоту тромбозу глибоких вен без зростання кровотеч [19, 21]. У нашій роботі використання AjbW-орієнтованої схеми забезпечило кращий «баланс» між профілактикою тромбозу глибоких вен й уникненням надмірного антикоагуляційного ефекту (відсутність критичних кровотеч та стабільні ПЧ/АЧТЧ).

Європейські рекомендації 2024 р. для пацієнтів із ожирінням підкреслюють перевагу індивідуалізованих, а не фіксованих доз НМГ, із можливою потребою у вищих дозах та/або анти-Ха-орієнтованому титруванні [20]. Спостережні дослідження 2025 р. у відділеннях інтенсивної терапії показали зменшення частоти тромбоемболічних ускладнень з 4% до 1,3% після переходу від фіксованого далтепарину до анти-Ха-керованого еноксапарину натрію [19], що узгоджується з нашим висновком про доцільність індивідуального підбору дози.

Стосовно інфузійної терапії, недавній огляд J. Trauma Acute Care Surg (2025) рекомендує обмеження кристалоїдів і раннє застосування компонентів крові, підкреслюючи, що «один об'єм для всіх» неприйнятний, а стратегії мають враховувати вміст води в різних тканинах [16]. Наш протокол 40 мл/кг IBW мінімізує ризик гіперволемії та підтверджує те, що навіть «ідеальна маса тіла» може бути безпечнішою від ABW у контексті коагуляційних наслідків.

ВИСНОВКИ

При розрахунку дози еноксапарину натрію для хворих з політравмою та супутнім ожирінням, доцільно проводити його розрахунок виходячи зі скоригованої маси тіла.

Використання IBW для первинного розрахунку рідини (40 мл/кг ідеальної маси тіла з урахуванням компенсації патологічних втрат рідини) запобігає дилуційній коагулопатії, не погіршуючи гемодинаміку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Iyengar K.P., Venkatesan A.S., Jain V.K., Shashidhara M.K., Elbana H., Botchu R. Risks in the management of polytrauma patients: clinical insights. *Orthopedic Research & Reviews*. 2023. Vol. 15. P. 27–38. DOI: <https://doi.org/10.2147/ORR.S340532>
2. Kleinveld D.J.B., Hamada S.R., Sandroni C. Trauma-induced coagulopathy. *Intensive Care Medicine*. 2022. Vol. 48. P. 1642–1645. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06834-7>
3. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., Schöchl H., Hunt B.J., Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021. Vol. 7. Article 30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>
4. Neidert L.E., Morgan C.G., Hathaway E.N., Hemond P.J., Tiller M.M., Cardin S., Glaser J.J. Effects of hemodilution on coagulation function during prolonged hypotensive resuscitation in a porcine model of severe hemorrhagic shock. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2023. Vol. 8. P. e001052. DOI: <https://doi.org/10.1136/tsaco-2022-001052>

based on ABW in patients with BMI ≥ 30 kg/m² is associated with both hyperhydration and hemostatic disturbances [17]. The reduction of the calculated infusion volume to 40 ml/kg IBW in our 6th group likely decreased the degree of hemodilution and normalized PT/aPTT values.

The practical guidelines from VUMC (2024) recommend escalating enoxaparin sodium dosing to 40–80 mg every 12 hours for patients weighing > 90 kg or with BMI > 30 kg/m², with mandatory monitoring of peak anti-Xa activity levels between 0.2–0.4 IU/ml [18]. Clinical series and registries (CLOTT-1) have shown that weight-based dosing up to 0.5 mg/kg twice daily significantly reduces the incidence of deep vein thrombosis without increasing bleeding risk [19, 21]. In our study, the use of an AjbW-based dosing scheme provided a better «balance» between DVT prophylaxis and avoidance of excessive anticoagulant effect (no critical bleeding and stable PT/aPTT).

The 2024 European guidelines for patients with obesity emphasize the advantage of individualized rather than fixed LMWH dosing, possibly requiring higher doses and/or anti-Xa guided titration [20]. Observational studies in intensive care units in 2025 reported a reduction in thromboembolic complications from 4% to 1.3% after switching from fixed-dose dalteparin to anti-Xa-guided enoxaparin sodium [19], consistent with our conclusion on the appropriateness of individualized dose adjustment.

Regarding infusion therapy, a recent review in *J. Trauma Acute Care Surg* (2025) recommends restricting crystalloids and early use of blood components, emphasizing that a «one volume fits all» approach is unacceptable, and strategies must consider water content in different tissues [16]. Our protocol of 40 ml/kg IBW minimizes the risk of hypervolemia and confirms that even the «ideal body weight» may be safer than ABW in the context of coagulation outcomes.

CONCLUSIONS

When calculating the enoxaparin sodium dose for patients with polytrauma and concomitant obesity, it is advisable to base the calculation on the adjusted body weight. Using IBW for the initial calculation of fluid volume (40 ml/kg ideal body weight + compensation for pathological fluid losses) prevents dilutional coagulopathy without worsening hemodynamics.

REFERENCES

1. Iyengar KP, Venkatesan AS, Jain VK, Shashidhara MK, Elbana H, Botchu R. Risks in the management of polytrauma patients: clinical insights. *Orthopedic Research & Reviews*. 2023;15:27–38. DOI: <https://doi.org/10.2147/ORR.S340532>
2. Kleinveld DJB, Hamada SR, Sandroni C. Trauma-induced coagulopathy. *Intensive Care Medicine*. 2022;48:1642–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06834-7>
3. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, Schöchl H, Hunt BJ, Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7:30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>
4. Neidert LE, Morgan CG, Hathaway EN, Hemond PJ, Tiller MM, Cardin S, Glaser JJ. Effects of hemodilution on coagulation function during prolonged hypotensive resuscitation in a porcine model of severe hemorrhagic shock. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2023;8:e001052. DOI: <https://doi.org/10.1136/tsaco-2022-001052>

5. Fröhlich M., Mutschler M., Caspers M., Nienaber U., Jäcker V., Bouillon B., Maegele M. Trauma-induced coagulopathy upon emergency room arrival: still a significant problem despite increased awareness and management? *European Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2019. Vol. 45. P. 115–124. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0884-5>
6. Paffrath T., Wafaisade A., Lefering R., Simanski C., Bouillon B., Spanholtz T., Wutzler S., Maegele M. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury*. 2010. Vol. 41. № 1. P. 97–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.03.005>
7. Ley E., Brown C., Moore E., Sava J., Peck K., Ciesla D., Sperry J., Rizzo A., Rosen N., Brasel K., Kozar R., Inaba K., Martin M. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: a Western Trauma Association critical decisions algorithm. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020. Vol. 89. № 5. P. 971–981. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002830>
8. Sorodoc V., Asaftei A., Ceasovschi A., Lionte C., Crisan S., Constantin M., Indrei L., Sorodoc L. Anticoagulation approach in morbid obesity: a comprehensive review on venous thromboembolism management. *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. Article 1457280. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1457280>
9. Arcelus J.I., Gouin-Thibault I., Samama C.M. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update. Chapter 10: surgery in the obese patient. *European Journal of Anaesthesiology*. 2024. Vol. 41. № 8. P. 607–611. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002000>
10. Alessa M., Gramish J., Almodaimagh H., Khobrani M.A., Hornsby L., Alhifany A.A. Utilization of adjusted body weight for dosing unfractionated heparin in obese patients with venous thromboembolism: a retrospective matched cohort study. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2021. Vol. 20. № 1. P. 191–195. DOI: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v20i1.28>
11. Mehdizadeh R. Relationship between body water compartments and indexes of adiposity in sedentary young adult girls. *Brazilian Journal of Biomotricity*. 2012. Vol. 6. № 2. P. 84–92. URL: <https://www.redalyc.org/pdf/930/93023658004.pdf>
12. Butcher N.E., Balogh Z. Update on the definition of polytrauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2014. Vol. 40. № 2. P. 107–111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-014-0391-x>
13. The European Society of Cardiology. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. P. 543–603. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
14. The British Thoracic Society, Intensive Care Society. Guidelines on the management of respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019. Vol. 6. № 1. e000420 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
15. Frith D., Goslings J.C., Gaarder C., Maegele M., Cohen M.J., Allard S., Johansson P.I., Stanworth S., Thiernemann C., Brohi K. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010. Vol. 8. № 9. P. 1919–1925. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622114546>
16. Dhillon N.K., Kwon J., Coimbra R. Fluid resuscitation in trauma: what you need to know. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2025. Vol. 98. № 1. P. 20–29.
17. Zhang Y., Wang M., Lu Z., Yang M. Effect of fluid resuscitation strategies for obese patients with sepsis and septic shock: a systematic review. *Intensive Care Research*. 2023. Vol. 3. P. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44231-022-00019-y>
18. Practice Management Guidelines for Venous Thromboembolism Prophylaxis. Division of Acute Care Surgery, Vanderbilt University Medical Center. 2024.
19. Kloub A., Alaieb A., Kanbar A., et al. Anti-Xa-guided enoxaparin thromboprophylaxis vs fixed-dose dalteparin in trauma ICU patients. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2025. Vol. 51. P. 97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-025-02768-z>
20. Lombardo S., McCrum M., Knudson M.M., et al. Weight-based enoxaparin thromboprophylaxis in young trauma patients: analysis of the CLOTT-1 registry. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2024. Vol. 9. № 1. e001230 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/tsaco-2023-001230>
21. Гогаєва О.К. Вплив зайвої ваги на періопераційний перебіг у пацієнтів з ішемічною хворобою серця високого ризику в кардіохірургії. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2021. № 1(42). С. 20–27. URL: <https://doi.org/10.30702/ujcv/s21.4203/g002020-027/24036>
5. Fröhlich M., Mutschler M., Caspers M., Nienaber U., Jäcker V., Bouillon B., Maegele M. Trauma-induced coagulopathy upon emergency room arrival: still a significant problem despite increased awareness and management? *European Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2019;45:115–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0884-5>
6. Paffrath T., Wafaisade A., Lefering R., Simanski C., Bouillon B., Spanholtz T., Wutzler S., Maegele M. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury*. 2010;41(1):97–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.03.005>
7. Ley E., Brown C., Moore E., Sava J., Peck K., Ciesla D., Sperry J., Rizzo A., Rosen N., Brasel K., Kozar R., Inaba K., Martin M. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: a Western Trauma Association critical decisions algorithm. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020;89(5):971–81. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002830>
8. Sorodoc V., Asaftei A., Ceasovschi A., Lionte C., Crisan S., Constantin M., Indrei L., Sorodoc L. Anticoagulation approach in morbid obesity: a comprehensive review on venous thromboembolism management. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1457280. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1457280>
9. Arcelus JI, Gouin-Thibault I, Samama CM. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update. Chapter 10: surgery in the obese patient. *European Journal of Anaesthesiology*. 2024;41(8):607–11. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002000>
10. Alessa M., Gramish J., Almodaimagh H., Khobrani MA, Hornsby L, Alhifany AA. Utilization of adjusted body weight for dosing unfractionated heparin in obese patients with venous thromboembolism: a retrospective matched cohort study. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2021;20(1):191–5. DOI: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v20i1.28>
11. Mehdizadeh R. Relationship between body water compartments and indexes of adiposity in sedentary young adult girls. *Brazilian Journal of Biomotricity*. 2012;6(2):84–92. URL: <https://www.redalyc.org/pdf/930/93023658004.pdf>
12. Butcher NE, Balogh Z. Update on the definition of polytrauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2014;40(2):107–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-014-0391-x>
13. The European Society of Cardiology. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020;41:543–603. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
14. The British Thoracic Society, Intensive Care Society. Guidelines on the management of respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019;6(1):e000420. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
15. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, Johansson PI, Stanworth S, Thiernemann C, Brohi K. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(9):1919–25. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622114546>
16. Dhillon NK, Kwon J, Coimbra R. Fluid resuscitation in trauma: what you need to know. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2025;98(1):20–9.
17. Zhang Y, Wang M, Lu Z, Yang M. Effect of fluid resuscitation strategies for obese patients with sepsis and septic shock: a systematic review. *Intensive Care Research*. 2023;3:61–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44231-022-00019-y>
18. Division of Acute Care Surgery, Vanderbilt University Medical Center. Practice Management Guidelines for Venous Thromboembolism Prophylaxis. 2024.
19. Kloub A, Alaieb A, Kanbar A, et al. Anti-Xa-guided enoxaparin thromboprophylaxis vs fixed-dose dalteparin in trauma ICU patients. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2025;51:97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-025-02768-z>
20. Lombardo S, McCrum M, Knudson MM, et al. Weight-based enoxaparin thromboprophylaxis in young trauma patients: analysis of the CLOTT-1 registry. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2024;9(1):e001230. DOI: <https://doi.org/10.1136/tsaco-2023-001230>
21. Hohayeva O.K. The impact of overweight on the perioperative course in high-risk coronary heart disease patients in cardiac surgery. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2021;1(42):20–7. URL: <https://doi.org/10.30702/ujcv/s21.4203/g002020-027/24036>

Перспективи подальших досліджень

Необхідні багатоцентрові рандомізовані дослідження, що порівнюють AjBW- та IBW-орієнтовані схеми еноксапарину натрію з анти-Ха-керованою корекцією і чіткими клінічними кінцевими точками (тромбоз глибоких вен, кровотечі, органна дисфункція). Також доцільно оцінити роль динамічного гемостазу за допомогою тромбоеластографії для ранньої ідентифікації дилуційної коагулопатії.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи, що виконується на кафедрі хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Діагностика та прогнозування перебігу травматичної хвороби у хворих з політравмою», номер державної реєстрації 0117U004824, термін виконання 2016–2021 рр.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гогія Мадона Отарівна – асистент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: m.o.gogia@karazin.ua

моб.: +38 (063) 571-08-88

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети роботи, підбір літературних джерел, написання тексту статті.

Курсов Сергій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: s.v.kurov@gmail.com

моб.: +38 (095) 190-07-14

Внесок автора: дизайн дослідження, статистична обробка результатів, формулювання висновків.

Марков Олександр Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: Markov.a.w@gmail.com

моб.: +38 (067) 718-87-19

Внесок автора: підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків.

Prospects for further research

Multicenter randomized controlled trials are needed to compare AjBW- and IBW-guided enoxaparin-sodium regimens with anti-Xa-guided adjustment and clear clinical endpoints (deep vein thrombosis, bleeding, organ dysfunction). It is also advisable to evaluate the role of dynamic hemostasis using thromboelastography for early identification of dilution coagulopathy.

Conflict of interest

This work is a part of the research project conducted at the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, «Diagnosis and Prognosis of the Course of Traumatic Disease in Patients with Polytrauma», State Registration № 0117U004824, 2016–2021.

Funding information

The work is part of a research project conducted by the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Diagnosis and Prognostication of the Course of Traumatic Disease in Patients with Polytrauma», State Registration № 0117U004824, 2016–2021.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gogiya Madona Otariivna – Assistant Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: m.o.gogia@karazin.ua

tel.: +38 (063) 571-08-88

Author's contribution: research concept and design, formulation of the research objectives, selection of literary sources, writing of the article

Kurov Serhii Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine Kharkiv, Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: s.v.kurov@gmail.com

tel.: +38 (095) 190-07-14

Author's contribution: research concept and design, selection of literary sources on the topic of work, participation in experimental research, formulation of conclusions.

Markov Oleksandr Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: Markov.a.w@gmail.com

tel.: +38 (067) 718-87-19

Author's contribution: selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.

Кудревич Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: o.m.kudrevych@karazin.ua,
моб.: +38 (050) 902-72-72.

Внесок автора: підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків.

Kudrevych Oleksandr Mykolayovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: o.m.kudrevych@karazin.ua
tel.: +38 (050) 902-72-72

Author's contribution: selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-07>
УДК: 616.98:578.825.13]:612.017



Стан системного гуморального імунітету у хворих на вірус Епштейна–Барра (ВЕБ) інфекцію

Попова А.М., <https://orcid.org/0009-0005-7713-5776>, e-mail: alisa.popova96@ukr.net
Волобуєва О.В., <http://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua
Белозьоров І.В., <https://orcid.org/0000-0002-4102-3220>, e-mail: i.v.belozorov@karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Systemic humoral immune status in individuals recovered from Epstein–Barr virus (EBV) infection

Popova A.M., <https://orcid.org/0009-0005-7713-5776>, e-mail: alisa.popova96@ukr.net
Volobueva O.V. <http://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua
Belozorov I.V. <https://orcid.org/0000-0002-4102-3220>, e-mail: i.v.belozorov@karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University of the
Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

КЛЮЧОВІ СЛОВА:

ВЕБ-інфекція, гуморальний імунітет, антитіла до дифтерії та правця.

Для кореспонденції:

Попова Аліса Миколаївна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: alisa.popova96@ukr.net

© Попова А.М., Волобуєва О.В.,
Белозьоров І.В. 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вірусна інфекція Епштейна–Барра є однією з найпоширеніших у світі. Неухильне зростання кількості захворювань, спричинених цим вірусом, як серед дорослих, так і дітей, зумовлює необхідність всебічного вивчення його дії на організм людини і, насамперед, на імунну систему та розробки ефективних методів профілактики і лікування.

Мета роботи – визначити стан системного гуморального імунітету в осіб, хворих на хронічну вірусну інфекцію Епштейна–Барра у взаємозв'язку з рівнем антитіл до дифтерії та правця.

Матеріали і методи. Вивчено стан системного гуморального імунітету у 16 хворих на хронічну вірусну інфекцію Епштейна–Барра у стадії ремісії, які не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця (1-ша група, АТ⁻) та у 16 осіб з даною патологією, що мають захисний рівень АТ до цих інфекцій (2-га група, АТ⁺). Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Вік обстежених дорівнював 20,3 ± 2,3 р.

Серед показників системного гуморального імунітету було вивчено активність лізоциму та рівень дефензимів, sIgA, mIgA, IgG в ротоглотковому секреті, активність комплементу і рівень mIgA, IgG, IgM та ЦІК у сироватці крові, показники В-клітин.

Результати та обговорення. Встановлено, що рівень sIgA в ротоглотковому секреті в осіб 1-ї групи (АТ⁻) нижче в 1,32 разу, ніж у 2-ї групи (АТ⁺) і в 1,44 разу нижче, ніж в контрольній. Рівні лізоциму, дефензимів, mIgA, IgG, в 1-й і 2-й групах осіб вірогідно не відрізнялись від здорових осіб. Рівні mIgA, IgM та комплементу в сироватці крові в дослідних групах відповідали нормі. У осіб 1-ї групи рівень IgG перевищував норму на 12,3%, у 2-й групі – на 21,6%. В осіб 1-ї і 2-ї груп спостерігалось підвищення в крові вмісту В-лімфоцитів (CD22⁺), а також В-лімфоцитів, що експресують CD95 та CD25, в порівнянні з контролем. Кількість В-клітин в осіб 1-ї групи в вірогідній більшості експресували CD95 і в меншій кількості CD80, ніж В-клітини осіб 2-ї групи.

Висновки. Рівень системного гуморального імунітету у хворих на хронічну вірусну інфекцію Епштейна–Барра, що не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця, значно нижчий ніж в осіб, що мають захисний рівень АТ до цих інфекцій. У ротоглотковому секреті в осіб 1-ї групи (АТ⁻) у порівнянні з особами 2-ї групи (АТ⁺) відзначався вірогідно нижчий рівень sIgA, знижений вміст лімфоцитів у периферичній крові, підвищена відносна кількість В-клітин, експресуючих CD95, та знижена кількість В-клітин з CD80, а також знижена продукція ІЛ-2 і підвищена продукція ІЛ-10.

До дії ВЕБ-інфекції більш вразливими виявилися захисні фактори адаптивного імунітету, ніж фактори вродженого імунітету.

Для цитування:

Попова А.М., Волобуєва О.В., Белозьоров І.В. Стан системного гуморального імунітету у хворих на вірус Епштейна–Барра (ВЕБ) інфекцію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 2(53). С. 246–255. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-07>

Keywords:

VEB infection, humoral immunity, antibodies to diphtheria and tetanus.

For correspondence:

Popova Alisa Mykolayivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
e-mail: alisa.popova96@ukr.net

© Popova A.M., Volobuieva O.V.,
Belozorov I.V. 2025

ABSTRACT

Background. EBV infection is one of the most common in the world. The steady increase in the number of diseases caused by this virus, both among adults and children, necessitates a comprehensive study of its effects on the human body and, above all, on the immune system, and the development of effective methods of prevention and treatment.

Purpose – to determine the state of systemic humoral immunity in patients with chronic Epstein–Barr virus infection in relation to the level of antibodies to diphtheria and tetanus.

Materials and methods. The state of systemic humoral immunity was studied in 16 patients with chronic Epstein–Barr virus infection in remission without a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus (group 1, AT⁻) and in 16 patients with this pathology and with a protective level of antibodies to these infections (group 2, AT⁺). The control group consisted of 20 healthy individuals. The age of the subjects was 20.3 ± 2.3 years.

Among the indicators of systemic humoral immunity, the activity of lysozyme and the level of defensins, sIgA, mIgA, IgG in the oropharyngeal secretion, complement activity and the level of mIgA, IgG, IgM and CIC in the blood serum, B-cell parameters studied.

Results. It was found that the level of sIgA in the oropharyngeal secretion in individuals of group 1 (AT⁻) was 1.32 times lower than in group 2 (AT⁺) and 1.44 times lower than in the control. The levels of lysozyme, defensins, mIgA, IgG in groups 1 and 2 of individuals did not significantly differ from healthy individuals. The levels of mIgA, IgM and complement in the blood serum in the experimental groups were within the normal range. In group 1, the level of IgG exceeded the normal range by 12.3%, in group 2 – by 21.6%. In individuals of groups 1 and 2, an increase in the content of B-lymphocytes (CD22⁺) and B-lymphocytes expressing CD95 and CD25 was observed in the blood compared to the control. The number of B-cells in individuals of group 1 most likely expressed CD95 and in a smaller amount of CD80 than the B-cells of individuals of group 2.

Conclusions. The level of systemic humoral immunity in patients with chronic Epstein–Barr virus infection and who do not have a protective level of AT to diphtheria and tetanus is significantly lower than in individuals who have a protective level of AT to these infections. In individuals of group 1 (AT⁻) compared to individuals of group 2 (AT⁺), the oropharyngeal secretion has a significantly lower level of sIgA, the peripheral blood has a reduced content of lymphocytes, an increased relative number of B cells expressing CD95 and a reduced number of B cells with CD80, as well as reduced IL-2 production and increased IL-10 production.

Protective factors of adaptive immunity were more vulnerable to the action of EBV infection than factors of innate immunity.

For citation:

Popova AM, Volobuieva OV, Belozorov IV. Systemic humoral immune status in individuals recovered from Epstein–Barr virus (EBV) infection. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(2(53)): 246–255. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-07>

ВСТУП

За прогнозами експертів ВООЗ роль герпесвірусів у структурі загальної захворюваності буде дедалі зростати. Герпесвірусна інфекція, спричинена вірусом Епштейна–Барра (ВЕБ-інфекція), є однією із найпоширеніших у світі. Цим вірусом інфіковано близько 90% дорослого населення земної кулі і близько 50–80% дитячого. Клінічні прояви захворювання спостерігається як у дітей, так і у дорослих, а маніфестація процесу може бути як у гострій, так і у хронічній формі. За сучасними літературними даними, найбільш часто клінічні ознаки інфекційного мононуклеозу (ІМ) реєструються у віці 15–24 роки [1, 2].

Вірус Епштейна–Барра (ВЕБ) – це дволанцюговий ДНК-вірус, що належить до родини γ-герпесвірусів та є основною причиною інфекційного мононуклеозу (ІМ) та хронічної ВЕБ-інфекції (ХВЕБ) [1-4]. Гострий перебіг ІМ характеризується класичною тріадою: лихоманка, тонзиліт та лімфаденопатія, однак, можуть бути присутні й інші типові прояви, серед яких найчастішими є гепатоспленомегалія, що спостерігається приблизно у 10–50% хворих [2]. Слід зазначити, що у третини пацієнтів при ІМ

INTRODUCTION

According to WHO experts, the role of herpesviruses in the structure of overall morbidity will continue to grow. Herpesvirus infection caused by the Epstein–Barr virus (EBV-infection) is one of the most common in the world. About 90% of the adult population of the globe and about 50–80% of the children are infected with this virus. Clinical manifestations of the disease are observed in both children and adults, and the manifestation of the process can be both acute and chronic. According to current literature, the most common clinical signs of infectious mononucleosis (IM) are recorded at the age of 15–24 years [1, 2].

Epstein–Barr virus (EBV) is a double-stranded DNA virus belonging to the γ-herpesvirus family and is the main cause of infectious mononucleosis (IM) and chronic EBV infection (CHEV) [1–4].

The acute course of IM is characterized by the classic triad – fever, tonsillitis, and lymphadenopathy, however, other typical manifestations may be present, the most common of which is hepatosplenomegaly, which is observed in approximately 10–50% of patients [2]. It should be noted that one third of patients with IM may experience, usually

може зустрічатися, зазвичай, двобічний періорбітальний та/або набряк очних яблук. Також можуть бути присутні ознаки астенії, яка може бути досить вираженою, однак, її симптоми нівелюються протягом трьох місяців [2, 3]. У частини хворих на ІМ (10–45%) можуть спостерігатися ознаки поліморфної шкірної висипки (еритематозна, макулопапульозна), яка, зазвичай, є розповсюдженою і не має типової локалізації [2, 3].

Описані неврологічні захворювання, зумовлені ВЕБ як ускладнення ІМ, та як ізольовані форми. Клінічні прояви таких форм можуть спостерігатися у вигляді менінгітів, енцефалітів, менінгоенцефалітів, паралічів черепних нервів (зокрема параліч Бела), поліневритів, поперечних мієлітів, синдрому Ландрі, синдрому Гієна-Барре, психозу [4–6].

У клінічній практиці зустрічаються прояви інфекції, пов'язані з ураженням серця, нирок, залозистих органів. ВЕБ вважається одним з найбільш поширених збудників опортуністичних інфекцій [4–6].

Також при ІМ завжди уражується селезінка, хоча вона не завжди пальпується, її збільшення виявляють за допомогою ультразвукового дослідження в усіх уражених осіб [6]. Архітектоніка селезінки змінюється, оскільки паренхіма інфільтрована атиповими лімфоцитами, які порушують фіброзну опорну систему та стоншують капсулу, що може бути причиною розриву селезінки, який часто не пов'язаний з травмою, а, можливо, виключно спричинений такими тригерами, як кашель, чхання, напруження під час дефекації або фізичне навантаження [6–8]. Також вважається, що розрив може виникнути внаслідок глибокої пальпації [7]. Крім того, у даної категорії хворих може спостерігатися підвищена схильність до інфаркту селезінки [6–8].

ВЕБ є признаним канцерогеном, який включено до групи 1 за класифікацією канцерогенних агентів Міжнародного агентства по дослідженню раку. Що стосується лише злоякісних захворювань, то, за оцінками фахівців, щорічно ВЕБ пов'язують з майже 200 000 випадків злоякісних новоутворень у всьому світі, що призвело до зростання інтересу щодо розробки вакцини проти ВЕБ [4, 12, 13]. На сьогоднішній день доведена причетність ВЕБ до виникнення лімфопроліферативних захворювань, злоякісної лімфоми Беркитта, назофарингеальної карциноми, В-клітинної лімфоми. У деяких випадках ВЕБ асоціюють з недиференційованими карциномами тимуса, грудної залози, шийки матки, слинних залоз, легень, гортані, шлунка [9–14].

Аналіз літературних даних виявив низку досліджень щодо ролі ВЕБ як тригера при системному червоному вовчаку, дефіциті вітаміну D, синдромі хронічної втоми, захворювань щитоподібної залози, ревматоїдному артриті, розсіяному склерозі, а також інших аутоімунних захворюваннях [4].

ВЕБ здатен вражати імунокомпетентні клітини, викликати лімфоаденопатію, довільно зберігатися в лімфоцитах організму, викликати імунодефіцитні стани [9]. Є підстави вважати, що в процесі хронічної персистенції ВЕБ в епітелії і клітинах імунної системи, ВЕБ самостійно може реалізовувати механізми імуносупресії, які не дозволяють імунній системі взяти під контроль інфекційний процес, індукований безпосередньо вірусом або присутньою сторонньою мікрофлорою [15].

bilateral periorbital and/or ocular edema. Signs of asthenia may also be present, which can be quite pronounced, however, its symptoms resolve within three months [2, 3]. In some patients with IM (10–45%), signs of polymorphic skin rash (erythematous, maculopapular), which is usually widespread and has no typical localization [2, 3].

Neurological diseases caused by EBV have been described as complications of IM and as isolated forms. Clinical manifestations of such forms can be observed in the form of meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, cranial nerve palsies (in particular, Bell's palsy), polyneuritis, transverse myelitis, Landry syndrome, Guillain-Barré syndrome, psychosis [4–6].

In clinical practice, manifestations of infection associated with damage to the heart, kidneys, and glandular organs are encountered. EBV is considered one of the most common pathogens of opportunistic infections [4–6].

The spleen is also always affected in IM, although it is not always palpable; its enlargement is detected by ultrasound in all affected individuals [6]. The architectonics of the spleen changes, as the parenchyma is infiltrated by atypical lymphocytes that disrupt the fibrous support system and thin the capsule, which can cause splenic rupture, which is often not associated with trauma, but may be exclusively caused by triggers such as coughing, sneezing, straining during defecation, or physical exertion [6–8]. It is also believed that rupture can occur as a result of deep palpation [7]. In addition, this category of patients may have an increased susceptibility to splenic infarction [6–8].

EBV is a recognized carcinogen, which is included in group 1 of the International Agency for Research on Cancer classification of carcinogenic agents. As for malignant diseases alone, according to expert estimates, EBV is associated with almost 200,000 cases of malignant neoplasms worldwide each year, which has led to increased interest in the development of a vaccine against EBV [4, 12, 13]. To date, EBV has been implicated in the occurrence of lymphoproliferative diseases, malignant Burkitt lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, B-cell lymphoma. In some cases, EBV is associated with undifferentiated carcinomas of the thymus, breast, cervix, salivary glands, lungs, larynx, and stomach [9–14].

Analysis of the literature revealed a number of studies on the role of EBV as a trigger in systemic lupus erythematosus, vitamin D deficiency, chronic fatigue syndrome, thyroid diseases, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and other autoimmune diseases [4].

EBV is able to infect immunocompetent cells, cause lymphadenopathy, persist in the body's lymphocytes for life, and cause immunodeficiency states [9]. There is reason to believe that during the chronic persistence of EBV in the epithelium and cells of the immune system, EBV can independently implement immunosuppression mechanisms that do not allow the immune system to take control of the infectious process induced directly by the virus or the present foreign microflora [15].

The steady increase in the number of diseases caused by this virus, both among adults and children, necessitates a comprehensive study of its effects on the human body and, above all, on the immune system, and the development of effective methods of prevention and treatment.

Неухильне зростання кількості захворювань, спричинених цим вірусом, як серед дорослих, так і дітей, зумовлює необхідність всебічного вивчення його дії на організм людини і насамперед на імунну систему, розробки ефективних методів профілактики і лікування.

Мета роботи – визначити стан системного гуморального імунітету в осіб, що перехворіли на хронічну вірусну Епштейна–Барр інфекцію у взаємозв'язку з рівнем антитіл до дифтерії та правця.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України в рамках науково-дослідної теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», державна реєстрація № 0123U105022. Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (протокол №3/3 від 13.12.2023 року) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України.

Було вивчено стан системного гуморального імунітету у 16 хворих на хронічну вірусну Епштейна–Барр інфекцію (ХВЕБІ) (ремісія, клінічні прояви, атипові мононуклеари в крові, ПЛР слини і крові, IgEA⁺, IgVCA⁺, IgNA^{+/–}) і не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця (1-ша група, АТ[–]) і у 16 хворих на ХВЕБІ (ремісія), що мають захисний рівень АТ до цих інфекцій (2-га група, АТ⁺). Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Вік обстежених дорівнював $20,3 \pm 2,3$ р.

Серед показників системного гуморального імунітету було вивчено активність лізоциму та рівень дефензимів, sIgA, mIgA, IgG в ротоглотковому секреті, активність комплементу і рівень mIgA, IgG, IgM та ЦІК у сироватці крові, показники В-клітин.

Рівень лізоциму в ротоглотковому секреті визначали турбометричним методом [23].

Катіонні білки (HNP, α -дефензими) визначали методом ІФА за допомогою реактивів фірми Bender Medsystems (Австрія).

Рівень sIgA, mIgA, IgG в ротоглотковому секреті та mIgA, IgG, IgM у сироватці крові вимірювали методом ІФА з використанням наборів реагентів фірми DRG Instruments GmbH (США) згідно з інструкцією. Отримані дані вимірювали у г/л.

Про активність комплементу судили за CH50 [24].

ЦІК вимірювали в сироватці крові методом селективної преципітації ПЕГ-6000.

Рівень антитоксичних АТ до дифтерійного та правцевого токсину вимірювали методом ІФА згідно з інструкцією. Захисним рівнем АТ до цих інфекцій, відповідно до рекомендацій ВООЗ, вважали $> 0,1$ МО/мл.

Objective – the state of systemic humoral immunity in individuals who have had EBV in relation to the level of antibodies to diphtheria and tetanus.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study was performed at the clinical base of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine within the framework of the research topic: «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in acute, prolonged and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics», state registration №0123U105022. The design of the work was agreed with the Bioethics Commission of the School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol № 3/3 dated December 13, 2023) with a conclusion on compliance with the requirements of moral and ethical norms of bioethics according to the rules of ICH/GCP, the Helsinki Declaration of Human Rights (1964), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), as well as the current legislation of Ukraine.

The state of systemic humoral immunity was studied in 16 patients with CHEBVI (remission, clinical manifestations–, atypical mononuclear cells in the blood, PCR of saliva and blood, IgEA⁺, IgVCA⁺, IgNA^{+/–}) and without a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus (group 1, AB[–]) and in 16 patients with CVEBI (remission) who have a protective level of antibodies to these infections (group 2, AB⁺). The control group consisted of 20 healthy individuals. The age of the subjects was 20.3 ± 2.3 years.

Among the indicators of systemic humoral immunity, the following were studied: lysozyme activity and the level of defensins, sIgA, mIgA, IgG in oropharyngeal secretion, complement activity and the level of mIgA, IgG, IgM and CIC in blood serum, and B-cell indicators.

The level of lysozyme in oropharyngeal secretion was determined by turbometric method [23].

Cationic proteins (HNP, α -defenzymes) were determined by ELISA using reagents from Bender Medsystems (Austria).

The level of sIgA, mIgA, IgG in oropharyngeal secretion and mIgA, IgG, IgM in blood serum was measured by ELISA using reagent kits from DRG Instruments GmbH (USA) according to the instructions. The obtained data were measured in g/l.

Complement activity was judged by CH50 [24].

CIC was measured in blood serum by the method of selective precipitation of PEG-6000.

The level of antitoxic antibodies to diphtheria and tetanus toxin was measured by ELISA according to the instructions. The protective level of antibodies to these

Фенотипування лімфоцитів проводили на апараті FACS-Calibur (США) з використанням анти-CD22, CD95, CD25, CD80 антитіл (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлуориметрії проводили у відповідності до протоколів виробника.

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Оцінка вірогідності різниць середніх величин у групах (p) проводилася за допомогою критерію Стюдента (t). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Взаємодія ВЕБ з імунною системою людини при хронічних формах інфекції також часто призводить до порушень функціонування останньої [16–18]. Широкий діапазон можливих клінічних форм та наслідків ВЕБ-інфекції від спонтанного одужання до декомпенсованих ускладнень, маніфестації онкологічних та аутоімунних процесів припускає складну багатофакторну систему відносин вірусу та макроорганізму [18].

Затяжний та тяжкий перебіг ВЕБ-інфекції може бути зумовлений недостатністю як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету, що супроводжується низькими концентраціями α -ІФН, реверсією продукції ІФН з α на γ -тип і порушенням виведення загальних ЦІК та інших імунних факторів [19–22].

При вивченні гуморальних захисних факторів у ротоглотковому секреті було встановлено, що у хворих на ХВЕБІ (ремісія), які мали, і не мали захисного рівня АТ до дифтерії та правця, рівень лізоциму, дефензимів вірогідно не відрізнявся від нормальних значень осіб контрольної групи ($p > 0,05$). При цьому, рівень секреторного sIgA у 1-ї групи був у 1,44 разу нижче порівняно з контрольною групою і в 1,32 разу ніж в 2-й групі осіб. Рівні mIgA і IgG у цих групах осіб відповідали значенням норми ($p > 0,05$) (табл. 1).

infections, according to WHO recommendations, was considered to be > 0.1 IU/ml.

Lymphocyte phenotyping was performed on a FACS-Calibur (USA) using anti-CD22, CD95, CD25, CD80 antibodies (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). All stages of sample preparation for laser cytofluorimetry were performed in accordance with the manufacturer's protocols.

The results of the studies were processed by the method of variation and correlation statistics using the program «Statistica 10.0 for Windows». For each variation series, the arithmetic mean (M), the standard deviation (σ), and the average error of the arithmetic mean (m) were calculated. The probability of differences in mean values in groups (p) was assessed using the Student's test (t). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The interaction of EBV with the human immune system in chronic forms of infection also often leads to dysfunction of the latter [16–18]. A wide range of possible clinical forms and consequences of EBV infection from spontaneous recovery to decompensated complications, manifestations of oncological and autoimmune processes suggests a complex multifactorial system of relations between the virus and the macroorganism [18].

Prolonged and severe course of EBV infection may be due to the insufficiency of both cellular and humoral immunity, which is accompanied by low concentrations of α -IFN, reversion of IFN production from α to γ -type and impaired excretion of general CICs and other immune factors [19–22].

When studying humoral protective factors in oropharyngeal secretions, it was found that in patients with CVEBI (remission) who had and did not have a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus, the level of lysozyme and defensins did not significantly differ from the normal values of the control group ($p > 0.05$). At the same time, the level of secretory sIgA in the 1st group was 1.44 times lower compared to the control group and 1.32 times lower than in the 2nd group of people. The levels of mIgA and IgG in these groups of people corresponded to the normal values ($p > 0.05$) (Table 1).

Таблиця 1. Показники гуморального імунітету в ротоглотковому секреті осіб 1-ї та 2-ї груп, хворих на ХВЕБІ ($M \pm m$)
Table 1. Indicators of humoral immunity in the oropharyngeal secretions of patients with CHEBVI of the 1st and 2nd groups ($M \pm m$)

Показники Indicators	Групи обстежених Survey groups		
	1-ша група (АТ ⁻) 1 group (AB ⁻), (n=16)	2-га група (АТ ⁺) 1 group (AB ⁺), (n=16)	Контроль Control, (n=20)
Лізоцим, мг/л / Lysozyme, mg/l	43,2 $\pm$ 2,7	43,3 $\pm$ 2,7	45,8 $\pm$ 2,6
Дефензими, пг/мл Defensin, pg/ml	71,2 $\pm$ 8,8	74,4 $\pm$ 8,8	76,4 $\pm$ 8,4
sIgA, г/л / g/l	0,67 $\pm$ 0,07**	0,89 $\pm$ 0,08	0,97 $\pm$ 0,07
mIgA, г/л / g/l	0,21 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02
IgG, г/л / g/l	0,036 $\pm$ 0,004	0,040 $\pm$ 0,004	0,034 $\pm$ 0,002

Примітки: * $p < 0,05$ між показниками 1-ї, 2-ї групи і контролем;

** $p < 0,05$ між показниками 1-ї та 2-ї груп.

Note: * $p < 0.05$ between the indicators of the 1st, 2nd groups and the control;

** $p < 0.05$ between the indicators of the 1st and 2nd groups.

При вивченні концентрації імуноглобулінів у сироватці крові було встановлено, що в осіб 1-ї групи рівень IgG був вище на 12,3%, тоді як у 2-ї групи осіб – на 21,6% порівняно з рівнем IgG в контрольній групі (табл. 2). При цьому вірогідних відмінностей в концентрації IgG між особами 1-ї та 2-ї групи не спостерігалося ($p > 0,05$). Рівні IgA, IgM та комплементу у групах дослідження відзначалися на рівні значень контрольної групи ($p > 0,05$).

When studying the concentration of immunoglobulins in the blood serum, it was found that in individuals of the 1st group the level of IgG was higher by 12.3%, while in the 2nd group of individuals – by 21.6% compared to the level of IgG in the control group (Table 2). At the same time, no significant differences in the concentration of IgG between individuals of the 1st and 2nd groups were observed ($p > 0.05$). The levels of IgA, IgM and complement in the study groups were at the level of the values of the control group ($p > 0.05$).

Таблиця 2. Концентрація комплементу та імуноглобулінів в сироватці крові осіб 1-ї та 2-ї груп, хворих на ХВЕБІ ($M \pm m$)
Table 2. Concentration of complement and immunoglobulins in the blood serum of individuals of the 1st and 2nd groups, patients with CHEBVI ($M \pm m$)

Показники Indicators	Групи обстежених Survey groups		
	1-ша група (AT ⁻) 1 group (AB ⁻), (n=16)	2-ра група (AT ⁺) 2 group (AB ⁺), (n=16)	Контроль Control, (n=20)
IgA, г/л g/l	1,19±0,08	1,22±0,08	1,21±0,08
IgM, г/л g/l	1,17±0,08	1,11±0,07	1,13±0,06
IgG, г/л g/l	12,91±1,1	13,83±1,2*	11,37±0,7
CH50, од/мл U/ml	50,1±2,4	51,6±2,4	53,8±2,4

Примітки: * $p < 0,05$ між показниками 1-ї, 2-ї групи і контролем;

** $p < 0,05$ між показниками 1-ї та 2-ї груп.

Note: * $p < 0.05$ between the indicators of the 1st, 2nd groups and the control;

** $p < 0.05$ between the indicators of the 1st and 2nd groups.

Основними і єдиними продуцентами антитіл в організмі людини є плазматичні клітини, які утворюються з В-лімфоцитів під впливом антигенного впливу. При вивченні вмісту в периферичній крові В-клітин (CD22⁺) було встановлено, що їх відсоток у хворих на ХВЕБІ (в 1-й і 2-й групах) вірогідно вище, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 3).

The main and only producers of antibodies in the human body are plasma cells, which are formed from B-lymphocytes under the influence of antigenic exposure. When studying the content of B-cells (CD22⁺) in the peripheral blood, it was found that their percentage in patients with CHEBVI (in groups 1 and 2) is significantly higher than in healthy individuals ($p < 0.05$) (Table 3).

Таблиця 3. Вміст різних фенотипів В-лімфоцитів у периферичній крові осіб 1-ї та 2-ї групи, хворих на ХВЕБІ ($M \pm m$)
Table 3. The content of different phenotypes of B-lymphocytes in the peripheral blood of patients with CHEBVI in groups 1 and 2 ($M \pm m$)

Показники Indicators	Групи обстежених Survey groups		
	1-ша група (AT ⁻) 1 group (AB ⁻), (n=16)	2-ра група (AT ⁺) 2 group (AB ⁺), (n=16)	Контроль Control, (n=20)
Лімфоцити $\times 10^9$ /л Lymphocytes $\times 10^9$ /L	1,6±0,2**	2,0±0,2	2,3±0,1
CD22 ⁺ - кл, %	22,7±1,6*	23,1±1,6*	19,5±1,3
CD22 ⁺ CD95 ⁺ , %	3,5±0,3**	2,6±0,2*	1,6±0,1
CD22 ⁺ CD25 ⁺ , %	27,3±2,6*	25,7±2,3*	21,3±1,9
CD22 ⁺ CD80 ⁺ , %	13,1±1,2***	16,5±1,5	17,4±1,6

Примітки: * $p < 0,05$ між показниками 1-ї, 2-ї групи і контролем;

** $p < 0,05$ між показниками 1-ї та 2-ї груп.

Note: * $p < 0.05$ between the indicators of the 1st, 2nd groups and the control;

** $p < 0.05$ between the indicators of the 1st and 2nd groups.

У хворих на ХВЕБ у стадії ремісії значно більший відсоток В-клітин експресували активаційну молекулу (CD25). CD25 є альфа ланцюгом рецептора до ІЛ-2. Через цей рецептор відбувається активація

In patients with CHEBVI in remission, a significantly higher percentage of B-cells expressed the activation molecule (CD25). CD25 is the alpha chain of the IL-2 receptor. This receptor activates lymphocytes to proliferate

лімфоцитів до проліферації і диференціювання. Поряд з цим, на більшій кількості В-клітин відбувалась експресія CD95 молекули – маркера готовності клітин до апоптозу, ніж у групі контролю. Ця молекула у вірогідній кількості В-клітин експресувалась у осіб 1-ї групи, ніж у пацієнтів 2-ї групи (табл. 3). На відміну від хворих 2-ї групи, у хворих 1-ї групи спостерігалось зниження кількості В-клітин, які експресували молекулу CD80. У хворих 2-ї групи вірогідного зниження кількості клітин з молекулою CD80 по відношенню до контролю не фіксувалось. CD80 (B7) – є коstimулюючою молекулою, експресія якої обов'язкова в розвитку будь-якого типу імунної реакції. За відсутності цього кластера на антигенпрезентуючих клітинах, якими також є і В-лімфоцити, Т-клітини хелпери при взаємодії з антигеном переходять в стан анергії. Ці дані вказують на один із можливих механізмів, які порушені у В-клітинах під впливом ВЕБ і відповідальні за зниження імунної реактивності осіб, що переохворіли на ВЕБ-інфекцію. В попередніх наших дослідженнях було продемонстровано, що лімфоцити, хворих на ХВЕБІ, продукують у вірогідно меншій кількості ІЛ-2 і в більшій кількості ІЛ-10, ніж здорові особи [15]. Слід додати, що в продукції ІЛ-2 і ІЛ-10 між особами, які не мають захисного рівня АТ до дифтерії і правця, і мають захисний рівень АТ до цих інфекцій, спостерігаються вірогідні розбіжності ($p < 0,05$). Імунокомпетентні клітини осіб 1-ї групи продукують ІЛ-2 значно в меншій кількості, а ІЛ-10 у значно більшій, ніж особи 2-ї групи. Відомо, що ІЛ-2 активує перехід клітин з G1 в S фазу клітинного циклу, запускає В-клітини в проліферацію. ІЛ-10 відноситься до багатофункціональних цитокінів, здатен пригнічувати активність Т- і В-клітин і пригнічувати синтез захисних АТ. Порушення балансу серед регуляторних інтерлейкінів у цитокіновій мережі може виступати важливим фактором зниження загальної імунореактивності організму.

ВИСНОВКИ

Рівень системного гуморального імунітету у хворих на ХВЕБІ і які не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця значно нижчий, ніж у осіб, що мають захисний рівень АТ до цих інфекцій. У осіб 1-ї групи (АТ-) у порівнянні з особами 2-ї групи (АТ+) у ротоглотковому секреті вірогідно нижчий рівень sIgA, в периферичній крові підвищена відносна кількість В-клітин, експресуючих CD95, та знижена кількість В-клітин з CD80, а також знижена продукція ІЛ-2 і підвищена продукція ІЛ-10.

До дії ВЕБ-інфекції більш вразливими опинились захисні фактори адаптивного імунітету, ніж фактори вродженого імунітету.

and differentiate. Along with this, a greater number of B cells expressed the CD95 molecule, a marker of cell readiness for apoptosis, than in the control group. This molecule was expressed in a significant number of B-cells in group 1 than in group 2 patients (Table 3). Unlike group 2 patients, group 1 patients had a decrease in the number of B cells expressing the CD80 molecule. In group 2 patients, a significant decrease in the number of cells with the CD80 molecule was not recorded compared to the control. CD80 (B7) is a costimulatory molecule, the expression of which is mandatory for the development of any type of immune response. In the absence of this cluster on antigen-presenting cells, which are also B-lymphocytes, helper T-cells, when interacting with antigen, go into a state of anergy. These data indicate one of the possible mechanisms that are disrupted in B-cells under the influence of EBV and are responsible for the decrease in immune reactivity in individuals who have had EBV infection. In our previous studies, it was demonstrated that lymphocytes of individuals with EBV produce significantly less IL-2 and more IL-10 than healthy individuals [10]. It should be added that there are significant differences in the production of IL-2 and IL-10 between individuals who do not have a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus and those who have a protective level of antibodies to these infections ($p < 0.05$). Immunocompetent cells of individuals of group 1 produce IL-2 in significantly smaller quantities, and IL-10 in significantly larger quantities, than individuals of group 2. It is known that IL-2 activates the transition of cells from the G1 to the S phase of the cell cycle, triggers B-cells to proliferate. IL-10 belongs to multifunctional cytokines, is able to suppress the activity of T- and B-cells and suppress the synthesis of protective antibodies. Disruption of the balance among regulatory interleukins in the cytokine network may be an important factor in reducing the overall immunoreactivity of the body.

CONCLUSIONS

The level of systemic humoral immunity in individuals with EBV and without a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus is significantly lower than in individuals with a protective level of antibodies to these infections. In individuals of group 1 (AB-) compared to individuals of group 2 (AB+) in the oropharyngeal secretion, the level of sIgA is significantly lower, in the peripheral blood the relative number of B-cells expressing CD95 is increased and the number of B-cells with CD80 is reduced, as well as the production of IL-2 and the production of IL-10 are reduced.

Protective factors of adaptive immunity were more vulnerable to the action of EBV infection than factors of innate immunity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Голубовська О.А., Андрейчин М.А., Шкурба А.Д. Інфекційні хвороби. К: ВСВ «Медицина», 2022. 464 р.
2. Leung A.K.C., Lam J.M., Barankin B. Infectious mononucleosis: an updated review. *Current Pediatric Reviews*. 2024. Vol. 20, № 3. P. 305–322. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573396320666230801091558>
3. Sylvester J.E., Buchanan B.K., Silva T.W. Infectious mononucleosis: rapid evidence review. *American Family Physician*. 2023. Vol. 107, № 1. P. 71–78.

REFERENCES

1. Holubovska OA, Andreichyn MA, Shkurba AD. Infectious diseases. Kyiv: VSV «Meditsyna»; 2022. 464 p. (In Ukrainian).
2. Leung AKC, Lam JM, Barankin B. Infectious mononucleosis: an updated review. *Current Pediatric Reviews*. 2024;20(3):305–22. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573396320666230801091558>
3. Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious mononucleosis: rapid evidence review. *American Family Physician*. 2023;107(1):71–8.

4. Fugl A., Andersen C.L. Epstein-Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. *BMC Family Practice*. 2019. Vol. 20, № 1. 62 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>
5. Balfour H.H., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis. *Clinical and Translational Immunology*. 2015. Vol. 4, № 2. Article e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
6. Toti J.M.A., Gatti B., Hunjan I., Kottanattu L., Faré P.B., Renzi S., Bianchetti M.G., Milani G.P., Lava S.A.G., Camozzi P. Splenic rupture or infarction associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: a systematic literature review. *Swiss Medical Weekly*. 2023. Vol. 153. Article 40081. DOI: <https://doi.org/10.57187/smw.2023.40081>
7. Lu Q., Fu W., Ouyang G., Xu Q., Huang D. A case of infectious mononucleosis complicated with spontaneous atraumatic splenic rupture caused by Epstein-Barr virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2022. Vol. 94, № 12. P. 6127–6132. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.28083>
8. Peters S., Iloaie C., Guérisse F. L'image du mois. Une rupture splénique d'origine virale [A viral splenic rupture]. *Revue Médicale de Liège*. 2023. Vol. 78, № 4. P. 181–182.
9. Naughton P., Healy M., Enright F., Lucey B. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *British Journal of Biomedical Science*. 2021. Vol. 78, № 3. P. 107–116. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2021.1903683>
10. Ruymbeke H., Schouten J., Sermon F. EBV: not your everyday benign virus. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2020. Vol. 83, № 3. P. 485–487.
11. Sarwari N.M., Khoury J.D., Hernandez C.M. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma. *BMC Hematology*. 2016. Vol. 16. Article 19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12878-016-0059-3>
12. Kaye K.M. Infectious mononucleosis [Internet]. Merck Manual Professional Version. 2023. URL: <https://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/herpesviruses/infectious-mononucleosis>
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Epstein-Barr Virus (EBV) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023. URL: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/about/index.html>
14. Serbes E.D., Yüksel S., Kuzu I. How pathologists should proceed in the diagnosis of Epstein-Barr Virus (EBV) related neoplastic and nonneoplastic lymphoproliferative diseases? *LLM Dergi*. 2023. Vol. 7, № 1. P. 1–13.
15. Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Козлов О.П., Дорош Д.М. Цитокінопродукуюча активність лімфоцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на інфекцію, викликану вірусом Епштейна-Барр. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2024. Т. 12, № 2. С. 415–421. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):415-421](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):415-421)
16. Yan H., Li X., Zeng X. et al. Active EBV infection in children: associations between DNA load, infection status, immune status, and disease severity. *Virology Journal*. 2025. Vol. 22. Article 113. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02741-7>
17. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: biology and clinical disease. *Cell*. 2022. Vol. 185, № 20. P. 3652–3670. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.026>
18. Yetming K.D., Lupey-Green L.N., Biryukov S., Hughes D.J., Marendy E.M., Miranda J.L., Sample J.T. The BHLF1 locus of Epstein-Barr virus contributes to viral latency and B-cell immortalization. *Journal of Virology*. 2020. Vol. 94, № 17. Article e01215-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01215-20>
19. Лядова Т., Попова А. Активність продукції цитокінів у осіб, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз, у взаємозв'язку зі станом імунітету до дифтерії та правця. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 63–71. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-07>
20. Bahadır A., Tekin T., Aydın Z.G.G., Reis G.P., Erduran E. Evaluation of clinical and hematological findings of patients with acute and reactivated EBV infection. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2025. Vol. 41, № 1. P. 89–95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-024-01792-0>
21. Chen S., Wei A., Ma H., Zhang L., Lian H., Zhao Y., Zhang Q., Cheng F., Wang D., Wang T., Li Z., Zhang R. Clinical features and prognostic factors of children with chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis of a single center. *The Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 238. P. 268–274.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.009>
22. Yang Y., Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92, № 12. P. 3709–3716. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26202>
23. Helal R., Melzig M.F. Determination of lysozyme activity by fluorescence technique in comparison with the classical turbidity assay. *Pharmazie*. 2008. Vol. 63. P. 415–419.
24. McPherson R.A., Lincus M.R. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 23rd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2016. P. 941–942.
4. Fugl A., Andersen C.L. Epstein-Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. *BMC Family Practice*. 2019;20(1):62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>
5. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clinical and Translational Immunology*. 2015;4(2):e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
6. Toti JMA, Gatti B, Hunjan I, Kottanattu L, Faré PB, Renzi S, et al. Splenic rupture or infarction associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: a systematic literature review. *Swiss Medical Weekly*. 2023;153:40081. DOI: <https://doi.org/10.57187/smw.2023.40081>
7. Lu Q, Fu W, Ouyang G, Xu Q, Huang D. A case of infectious mononucleosis complicated with spontaneous atraumatic splenic rupture caused by Epstein-Barr virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(12):6127–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.28083>
8. Peters S, Iloaie C, Guérisse F. L'image du mois. Une rupture splénique d'origine virale [A viral splenic rupture]. *Revue Médicale de Liège*. 2023;78(4):181–2.
9. Naughton P, Healy M, Enright F, Lucey B. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *British Journal of Biomedical Science*. 2021;78(3):107–16. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2021.1903683>
10. Ruymbeke H, Schouten J, Sermon F. EBV: not your everyday benign virus. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2020;83(3):485–7.
11. Sarwari NM, Khoury JD, Hernandez CM. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma. *BMC Hematology*. 2016;16:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12878-016-0059-3>
12. Kaye KM. Infectious mononucleosis [Internet]. Merck Manual Professional Version. 2023. URL: <https://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/herpesviruses/infectious-mononucleosis>
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Epstein-Barr Virus (EBV) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023. URL: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/about/index.html>
14. Serbes ED, Yüksel S, Kuzu I. How pathologists should proceed in the diagnosis of Epstein-Barr Virus (EBV) related neoplastic and nonneoplastic lymphoproliferative diseases? *LLM Dergi*. 2023;7(1):1–13.
15. Liadova TI, Popova AM, Volobueva OV, Kozlov OP, Dorosh DM. Cytokine-producing activity of blood lymphocytes in relation to immunity tension to diphtheria and tetanus in individuals recovered from Epstein-Barr virus infection. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(2):415–21. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):415-421](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):415-421)
16. Yan H, Li X, Zeng X, et al. Active EBV infection in children: associations between DNA load, infection status, immune status, and disease severity. *Virology Journal*. 2025;22:113. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02741-7>
17. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: biology and clinical disease. *Cell*. 2022;185(20):3652–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.026>
18. Yetming KD, Lupey-Green LN, Biryukov S, Hughes DJ, Marendy EM, Miranda JL, Sample JT. The BHLF1 locus of Epstein-Barr virus contributes to viral latency and B-cell immortalization. *Journal of Virology*. 2020;94(17):e01215-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01215-20>
19. Liadova T, Popova A. Cytokine production activity in individuals recovered from infectious mononucleosis in relation to immunity to diphtheria and tetanus. *Karazin Immunological Journal*. 2024;7(1):63–71. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-07>
20. Bahadır A, Tekin T, Aydın ZGG, Reis GP, Erduran E. Evaluation of clinical and hematological findings of patients with acute and reactivated EBV infection. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2025;41(1):89–95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-024-01792-0>
21. Chen S, Wei A, Ma H, Zhang L, Lian H, Zhao Y, et al. Clinical features and prognostic factors of children with chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis of a single center. *The Journal of Pediatrics*. 2021;238:268–74.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.009>
22. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(12):3709–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26202>
23. Helal R, Melzig MF. Determination of lysozyme activity by fluorescence technique in comparison with the classical turbidity assay. *Pharmazie*. 2008;63:415–9.
24. McPherson RA, Lincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 23rd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016;941–2.

Перспективи подальших досліджень

Важливе вивчення впливу ВЕБ-інфекції на клітини вродженого імунітету.

Prospects for further research

It is important to study the effect of EBV infection on cells of innate immunity.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

Financing by expenditures of the State Budget of Ukraine. This article is a part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the patho-genesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improving treatment tactics», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, Research supervisor – Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Попова Аліса Миколаївна – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: alisa.popova96@ukr.net
моб.: +38 (099) 045-54-25

Внесок автора: збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
моб.: +38 (099) 048-31-18

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті.

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Popova Alisa Mykolaivna – Postgraduate student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: alisa.popova96@ukr.net
tel.: +38 (099) 045-54-25

Author's contribution: data collection, data analysis and interpretation, article writing, article editing.

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
tel.: +38 (099) 048-31-18

Author's contribution: analysis and interpretation of data, editing of the article, final approval of the article.

Белозьоров Ігор Вікторович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: i.v.belozorov@karazin.ua

моб.: +38 (067)918-12-63

Внесок автора: підбір літературних джерел, редагування статті.

Belozorov Igor Viktorovich – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine, School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: i.v.belozorov@karazin.ua

tel.: +38 (067) 918-12-63

Author's contribution: selection of literary sources, editing of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
03.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
10.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-08>
УДК: 616.98:578.834]-07-085.577.161.2



Зв'язок між дефіцитом вітаміну D та COVID-19

Сміян О.І., <https://orcid.org/0000-0001-8225-0975>, e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Голіук К.О., <https://orcid.org/0000-0002-5298-9389>, e-mail: k.holiuk@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О.Г., <https://orcid.org/0000-0003-4470-8740>, e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Манько Ю.А., <https://orcid.org/0000-0003-3348-2862>, e-mail: y.mozgova@med.sumdu.edu.ua

Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету
Міністерства освіти і науки України, Суми, Україна

The relation of vitamin D deficiency and COVID-19

Smiyan O.I., <https://orcid.org/0000-0001-8225-0975>, e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Holiuk K.O., <https://orcid.org/0000-0002-5298-9389>, e-mail: k.holiuk@med.sumdu.edu.ua

Vasilyeva O.H., <https://orcid.org/0000-0003-4470-8740>, e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Manko Yu.A., <https://orcid.org/0000-0003-3348-2862>, e-mail: y.mozgova@med.sumdu.edu.ua

*Educational and Scientific of the Medical Institute of Sumy State University of the
Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, Ukraine*

Ключові слова:

вітамін D, кальциферол, авітаміноз,
COVID-19, терапія, профілактика.

Для кореспонденції:

Голіук Катерина Олегівна
Навчально-науковий медичний інститут
Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України, кафедра педіатрії;
вул. Троїцька, буд. 28, м. Суми, Україна, 40021;
e-mail: ped@med.sumdu.edu.ua

© Сміян О.І., Голіук К.О.,
Васильєва О.Г., Манько Ю.А., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Враховуючи роль вітаміну D у багатьох аспектах імунної відповіді; обернену залежність між його рівнем у популяції та захворюваністю на гострі респіраторні інфекції, зокрема COVID-19; також дані метааналізів щодо ефективності добавок вітаміну D для профілактики гострих респіраторних захворювань; враховуючи високі показники дефіциту вітаміну D – рекомендовано застосування цього вітаміну для профілактики інфікування SARS-CoV-2 та тяжкого перебігу COVID-19, хоча необхідні додаткові рандомізовані клінічні дослідження.

Мета роботи – систематизувати в нарративному огляді сучасну наукову інформацію щодо ролі вітаміну D та його дефіциту у розвитку та лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19, SARS-CoV-2).

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за ключовими словами в базах даних PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science опублікованих у 2016–2022 рр.

Результати та їх обговорення. Згідно з метааналізами використання вітаміну D для профілактики інших респіраторних інфекцій, добова доза для дорослих становить 400–1000 МО. Дітям та підліткам, які споживають менше ніж 1 літр молока, збагаченого вітаміном D, рекомендовано додатково приймати 400 МО цього вітаміну щодня. Дітям на грудному вигодовуванні або які споживають менше ніж 1 літр формули на день, слід також надавати цю дозу. Для немовлят це необхідно для профілактики аліментарного рахіту. У пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, слід визначати вихідний рівень 25(OH)D у сироватці крові й за необхідності підвищувати його до рівня щонайменше >30 нг/мл (оптимально 40–60 нг/мл), особливо якщо вихідний рівень <10 нг/мл.

У пацієнтів із COVID-19 і концентрацією 25(OH)D <20 нг/мл рекомендована коригувальна доза вітаміну D становить 6000–7000 МО/день перорально протягом 6–8 тижнів. Підтримувальна доза для досягнення оптимальних концентрацій вітаміну D варіює від 2000 до 3000 МО/день залежно від віку та стану пацієнта. Якщо немає можливості визначити вихідний рівень 25(OH)D у пацієнтів з COVID-19, доцільно призначити початкову пероральну дозу вітаміну D у межах 2000–3000 МО/день.

Висновки. Перспективи подальших досліджень пов'язані з поглибленим вивченням питання зв'язку дефіциту вітаміну D та COVID-19 у систематичних оглядах із метааналізом проспективних популяційних рандомізованих контрольованих досліджень.

Для цитування:

Сміян О.І., Голіук К.О., Васильєва О.Г., Манько Ю.А. Зв'язок між дефіцитом вітаміну D та COVID-19. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 2(53). С. 256–268.
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-08>

Keywords:

vitamin D, calciferol, avitaminosis, COVID-19, therapeutics, prevention.

For correspondence:

Holiuk Kateryna Olehivna
Educational and Scientific of the Medical
Institute of Sumy State University of the
Ministry of Education and Science of
Ukraine, Department of Pediatrics;
28Troitska Str., Sumy, Ukraine, 40021;
e-mail: ped@med.sumdu.edu.ua

© Smiyan O.I., Holiuk K.O.,
Vasylyeva O.H., Manko Yu.A., 2025

ABSTRACT

Background. Given the role of vitamin D in many parts of the immune response; inverse relationship between its level in the population and morbidity for acute respiratory diseases and, in particular, for COVID-19; meta-analysis data on the effectiveness of vitamin D supplements in the prevention of acute respiratory diseases; high rates of vitamin D deficiency in some areas, it may be recommended to use supplements of this vitamin for prevention of SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19, although additional randomized clinical trials and meta-analyses are needed.

Purpose – to systematize in the narrative review the current scientific information on the role of vitamin D and its deficiency in the development and treatment of coronavirus disease (COVID-19, SARS-COV-2).

Materials and Methods. Publications were selected using keywords in PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science databases published over the period from 2016 to 2022. **Results.** Based on meta-analyses of the use of vitamin D supplementation for the prevention of other respiratory infections, the optimal dose for adults is 400–1000 IU per day. Children and adolescents who consume less than 1 liter of vitamin D-fortified milk per day are recommended to take an additional 400 IU of vitamin D daily. Breastfed babies or those consuming less than 1 liter of formula per day should receive the same dose. For infants, it is also necessary to prevent alimentary rickets. In patients hospitalized with COVID19, baseline serum 25(OH)D should be determined and, if necessary, increased to a level of at least >30 ng/mL (optimally 40–60 ng/mL), especially when baseline is <10 ng/mL. In patients with COVID19 and serum 25(OH)D concentrations <20 ng/mL, the recommended dose of vitamin D correction should be 6000–7000 IU/day orally for 68 weeks. The maintenance dose to achieve optimal concentrations of vitamin D varies from 2000 to 3000 IU/day depending on the age and clinical condition of the patient; if it is not possible to determine the initial concentration of 25(OH)D in patients with COVID19, a starting appointment of vitamin D orally at a dose of 20003000 IU/day would be appropriate.

Conclusions. Prospects of further research are related to in-depth investigate of the matter of the relation of vitamin D deficiency and COVID-19 in systematic reviews with meta-analysis of populational prospective randomized controlled trials.

For citation:

Smiyan OI, Holiuk KO, Vasylyeva OH, Manko YuA. The relation of vitamin D deficiency and COVID-19. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025; 33(2(53)):246–255. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-08>

ВСТУП

Історично вітамін D (також відомий як 25-гідроксипі-
вітамін D, 25(OH)D, кальциферол) – жиророзчинний
вітамін – був відомий передусім завдяки своїй ролі
в підтримці обміну кальцію і фосфору, отже, передусім
– нормального стану опорно-рухового апарату та
нервової системи. Згодом було відкрито багато інших
функцій цього вітаміну, зокрема його здатність мо-
дулювати імунну відповідь при інфекційних, аутоімун-
них захворюваннях тощо.

Більше того, лікування дефіциту вітаміну D до-
сліджувалося при широкому спектрі патологій, таких як
муковісцидоз [1, 2], хронічна хвороба нирок [3], тран-
сплантація органів [4], цукровий діабет, захворювання
нервової та серцево-судинної систем [5] та інші, а та-
кож у здорових людей із метою підтримки та профілак-
тики [6, 7]. Було розроблено диференційований підхід
до використання різних препаратів вітаміну D [8].

Зв'язок метаболізму вітаміну D із респіраторними
патологіями також неодноразово описувався у науко-
вих публікаціях [8, 9], як окремо, так і у взаємодії з ін-
шими вітамінами чи поживними речовинами [10, 11].

Таким чином, передбачуваний зв'язок між віта-
міном D і захворюваннями дихальних органів при-
вів практикуючих лікарів до гіпотези про можливість
застосування відповідних фармакологічних засобів
для профілактики та лікування захворювань легень,

BACKGROUND

Historically, vitamin D (also referred as
25-Hydroxyvitamin D, 25(OH)D, calciferol) – fat-soluble
vitamin, has been primarily known for its role in maintaining
the metabolism of calcium and phosphorus, and therefore
primarily the proper state of the support and movement
and nervous systems, but later many of its other functions
were discovered, namely the modulation of the immune
response to infectious, autoimmune diseases, etc. Even
more, the treatment of its deficiency has been investigated
in a wide range of pathologies like cystic fibrosis [1, 2],
chronic kidney disease [3], organs transplantation [4],
diabetes mellitus, neural and cardiovascular diseases [5]
and others, as well as, of course in healthy people for
support and preventive reasons [6, 7]. The differential
approach to use different preparations was developed [8].

The relation of vitamin D metabolism and respiratory
pathology has been reported by researchers [8, 9], solely
or in complex with other vitamins, nutrients [10, 11].

Therefore, the supposed link between vitamin D and
conditions of respiratory organs has made practitioners
to come to a hypothesis that there is a chance to use
appropriate pharmaceuticals in the prophylaxis and
treatment of people regarding pulmonological problems,
including coronavirus (SARS-CoV-2) disease and
pandemy which has started in 2019 (COVID-19) [12–20],
both prevention of the infection at all, and prophylaxis of

включно з коронавірусною інфекцією (SARS-CoV-2) та пандемією, яка розпочалася у 2019 році (COVID-19) [12–20], як для профілактики інфікування взагалі, так і зменшення смертності пацієнтів [21–24].

Ймовірно, цей ефект пов'язаний насамперед із імуномодулювальним потенціалом вітаміну D [25], з його здатністю зменшувати запалення. Природно, що застосування вітаміну D водночас запобігає розвитку рахіту у дітей [26].

Останнім часом було проведено низку нових досліджень і систематичних оглядів (деякі з них – із метааналізом) щодо зв'язку між дефіцитом вітаміну D та COVID-19 [27–58]. У зв'язку з цим настає час узагальнити наявні результати.

Мета роботи – систематизувати в наративному огляді сучасну наукову інформацію щодо ролі вітаміну D та його дефіциту у розвитку та лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19, SARS-CoV-2).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Семантичне ядро пошуку публікацій включало такі ключові слова та їх комбінації: «вітамін D», «25-гідроксिवітамін D», «25(OH)D», «кальциферол», «дефіцит», «COVID-19», «патогенез», «патофізіологія», «механізми», «іміунитет», «запалення» тощо. Пошук проводився у таких базах даних: PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science.

В огляд були включені такі типи досліджень: систематичні огляди, рандомізовані клінічні випробування, когортні дослідження, дослідження типу «випадок–контроль», поперечні дослідження, клінічні випадки та серії випадків.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Метаболізм та дефіцит вітаміну D

Вітамін D надходить в організм із їжею (основні джерела – морська риба, вершкове масло, яйця; до 50 %) і може також синтезуватися в шкірі під дією ультрафіолетових променів (до 90 %) [59]. Далі він метаболізується в печінці з утворенням неактивної форми – 25(OH)-гідроксикальциферолу (25(OH)D), що є найбільш достовірним маркером статусу вітаміну D в організмі [60]. Активна форма вітаміну – 1,25(OH)₂D₃, або кальцитріол, утворюється в нирках під впливом ферменту 1 α -гідроксилази [61–63].

Дефіцит вітаміну D зазвичай класифікується на основі рівня 25(OH)D у сироватці крові: достатній рівень – понад 50 нмоль/л, недостатній – 30–50 нмоль/л, дефіцит – менше 30 нмоль/л. Згідно з рекомендаціями ендокринологічної асоціації (Endocrine Practice Guidelines Committee), достатнім вважається рівень 25(OH)D не менше, ніж 30 нг/мл (75 нмоль/л), недостатність – від 21 до 29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л), а дефіцит – коли рівень становить 20 нг/мл або менше ($\leq$ 50 нмоль/л). Інтоксикація вітаміном D може виникати при рівні 25(OH)D понад 150 нг/мл (375 нмоль/л) [64].

Дефіцит вітаміну D впливає на різні органи та системи. Наприклад, зменшення розміру тромбоцитів може бути пов'язане з низьким рівнем вітаміну D (ймовірно, через гальмування активації тромбоцитів) у дітей із вірусними інфекціями дихальних шляхів [64].

death of patients with it [21–24]. This effect is likely to be primarily connected with immunomodulatory potential of vitamin D [25], with its ability to decrease inflammation. Naturally, the use of vitamin D simultaneously prevents rickets in children as well [26].

Recently, a set of new researches, systematic reviews (some of them with meta-analysis) have been performed in the relation of vitamin D deficiency and COVID-19 [27–58]. Therefore, it is time to sum up the current results.

Objective – to systematize in the narrative review the current scientific information on the role of vitamin D and its deficiency in the development and treatment of coronavirus disease (COVID-19, SARS-COV-2).

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The semantic core of the publication search included the following keywords and their combinations: «vitamin D, 25Hydroxyvitamin D, 25(OH)D, calciferol, deficiency, COVID-19, pathogenesis, pathophysiology, mechanisms, immunity, inflammation,» etc. The search was conducted in the following databases: PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science.

The review includes the following types of studies: systematic reviews, randomized clinical trials, cohort studies, case-control studies, sectional studies, case studies, case series.

RESULTS AND DISCUSSION

Vitamin D metabolism and deficiency

Vitamin D enters the organism with food (the main sources are sea fish, butter, eggs; up to 50 %), it may be also synthesized in the skin under the influence of ultraviolet rays (up to 90 %) [59]. It is then metabolized in the liver to form inactive 25(OH)-hydroxycalciferol (25(OH)D), which is the most reliable marker of vitamin D status [60]. The active form of the vitamin, 1,25(OH)₂D₃, or calcitriol, is produced in kidneys under the influence of 1 α -hydroxylase [61–63].

Vitamin D deficiency is usually classified based on the level of (25(OH)D) in blood serum: sufficient over 50 nmol/l, insufficient 30–50 nmol/l, deficiency less than 30 nmol/l or, according to Endocrine Practice Guidelines Committee, sufficient levels of vitamin D are at a 25(OH)D level of equal or more than 30 ng/ml (75 nmol/l), insufficiency – from 21 to 29 ng/ml (50.1–4.9 nmol/l), deficiency is when it counts less or equal than 20 ng/ml, or 50 nmol/l. Vitamin D intoxication occurs when the level of 25(OH)D is higher than 150 ng/ml (375 nmol/l) [64].

Vitamin D deficiency has a plenty of effects from different systems of organs.

Reduce in platelet size may be associated with low vitamin D levels (probably, because of inhibiting platelet activation) in children with a viral respiratory tract infection [64].

Роль вітаміну D в імунитеті та запаленні

Роль вітаміну D у функціонуванні імунної системи досліджувалася в багатьох наукових роботах [65, 66]. Зв'язування активної форми вітаміну D – 1,25(OH)₂D – з рецепторами вітаміну D призводить до транслокації цього комплексу в ядро клітини, де відбувається модифікація експресії деяких генів, зокрема тих, що відповідають за продукцію цитокінів та регуляцію вродженого й набутого імунітету.

Доведено вплив вітаміну D на вроджений імунітет (завдяки активації Toll-подібних рецепторів [67], підвищенню рівнів кателіцидинів та β-дефенсинів [68, 69] тощо), а також на адаптивний імунітет – через зниження секреції імуноглобулінів плазматичними клітинами та продукції прозапальних цитокінів, інтерлейкінів 1α, 1β, фактора некрозу пухлин-α тощо [70, 71].

Відомо, що імунні клітини експресують рецептори вітаміну D, і більшість з них (моноцити, дендритні клітини, макрофаги, В- та Т-лімфоцити) здатні самостійно перетворювати 25(OH)D в активну форму – 1,25(OH)₂D [72–74].

Активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол (1,25(OH)₂D₃) – за своєю структурою є стероїдним гормоном (гормон D), і подібно до глюкокортикоїдів, здатен чинити імуномодуючу та протизапальну дію шляхом взаємодії зі стероїдними рецепторами клітин.

Таким чином, вітамін D здатен пригнічувати запальні процеси в легенях, одночасно активуючи механізми природного захисту проти респіраторних патогенів.

Вітамін D та інфекційна патологія, зокрема SARS-CoV-2 (COVID-19)

Історично використання вітаміну D для профілактики застуди має понад столітню історію – зокрема, застосовували риб'ячий жир з печінки тріски. В останні роки накопичено значний обсяг даних щодо цього питання [75, 76].

Дефіцит вітаміну D пов'язаний із підвищеною сприйнятливістю до вірусних інфекцій дихальних шляхів [77].

Низка досліджень, систематичних оглядів і мета-аналізів показали, що, попри значну гетерогенність даних, вживання вітаміну D у дозі 400–1000 МО на добу протягом 12 місяців є безпечним і ефективним у зниженні ризику розвитку гострих респіраторних захворювань [78], причому найкращий ефект спостерігається в осіб із вираженим дефіцитом вітаміну D [9].

Доведена участь вітаміну D у протидії іншим вірусним респіраторним інфекціям дала підстави припустити, що його можна застосовувати для профілактики та лікування SARS-CoV-2 (COVID-19).

Наявні докази вказують на те, що вітамін D позитивно модулює імунну відповідь організму на SARS-CoV-2 як на ранній віремичній фазі COVID-19, так і на пізній гіперзапальній фазі (так званий «цитокіновий шторм») [26, 39, 51, 53, 66].

Після потрапляння інфекційного агента в організм, метаболіти вітаміну D підтримують механізми проти-вірусного вродженого імунітету, включаючи індукцію антимікробних пептидів та аутофагію [79].

Особливої уваги заслуговує роль дефіциту вітаміну D у розвитку «цитокінового шторму» – основної причини тяжкого перебігу COVID-19 та смерті пацієнтів. Надмірна продукція прозапальних цитокінів призводить до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS) та мультиорганної недостатності [80].

Vitamin D role in immunity, inflammation

A number of studies have been conducted on the role of vitamin D in the functioning of the immune system [65, 66]. The binding of 1,25(OH)₂D to vitamin D receptors results in the translocation of this complex to the cell nucleus, where it modifies the expression of various genes, including genes responsible for cytokine production, regulation of the innate and adaptive immune response.

The influence of vitamin D on innate immunity (due to the activation of Toll-like receptors [67], increasing the levels of cathelicidins and β-defensins [68, 69], etc.), on acquired immunity (due to a decrease in the secretion of immunoglobulin by plasma cells and the production of pro-inflammatory cytokines, interleukins 1α, 1β, tumor necrosis factor-α, etc.) [70, 71] has been proven.

It is known that immune cells express vitamin D receptors, most of them (monocytes, dendritic cells, macrophages, B and T cells) are able to convert 25(OH)D to the active form 1,25(OH)₂D.

The final active metabolite of vitamin D, calcitriol (1,25(OH)₂D₃), according to its structure is a steroid hormone (D-hormone), therefore, similarly to glucocorticoids, it is able to exert an immunomodulatory, anti-inflammatory effect due to the effect on functional steroid cell receptors [72–74].

Thus, vitamin D is capable of suppressing pulmonary inflammatory responses while enhancing innate defense mechanisms against respiratory pathogens.

Vitamin D and infectious pathology, including SARS-CoV-2 (COVID-19)

Historically, the use of vitamin D for the prevention of colds has a century (or more) history. For this purpose, fish oil from cod liver, etc. was used. Of course, a lot of data on this issue has accumulated in recent years [75, 76].

Vitamin D deficiency is associated with susceptibility to respiratory viral infections [77].

A number of studies, systematic reviews and meta-analyses have revealed that, despite the significant heterogeneity of studies, it is possible to conclude that vitamin D supplementation at a daily dose of 400–1000 international units for 12 months is safe and effective in reducing the risk of acute respiratory disease [78], this has best results in very deficient in vitamin D persons [9].

The fact that the role of vitamin D has been proven in various respiratory viral infections suggests that it can be used in the treatment and prevention of SARS-CoV-2 (COVID-19).

There is good evidence to suggest that vitamin D favorably modulates the body's response to SARS-CoV-2 both during the early viremic phase of COVID-19 and the late hyperinflammatory (cytokine storm) phase [26, 39, 51, 53, 66].

When an infectious agent enters the body, vitamin D metabolites support innate antiviral effector mechanisms, including the induction of antimicrobial peptides and autophagy [79].

The role of vitamin D deficiency in the development of the «cytokine storm» – the main cause of the severe course and mortality in COVID-19 – deserves special attention. It is the excessive production of pro-inflammatory cytokines that leads to acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure [80].

Епітелій дихальних шляхів експресує 1α -гідроксилазу, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ та рецептор вітаміну D [79]. Крім того, альвеолярні макрофаги під впливом вірусів та цитокінів, що вивільняються з інфікованих клітин, починають експресувати ці ж компоненти [81]. Хоча це поки що не доведено для коронавірусів, зокрема SARS-CoV-2, для інших респіраторних вірусів показано, що активація вродженого імунітету та підвищене локальне вироблення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ сприяє вірусній нейтралізації через модифікацію подальших прозапальних реакцій [51].

Вітамін D також регулює імунопатологічні запальні процеси при інших інфекціях дихальних шляхів, впливаючи на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), що є особливо важливим у контексті тяжкого перебігу COVID-19, при якому гіперактивація РААС асоціюється з несприятливим прогнозом [82, 83].

Крім впливу на імунну відповідь, дія вітаміну D може опосередковуватись також через стимуляцію секреції сурфактанту клітинами II типу (пневмоцитами), що істотно порушується при ураженні легень коронавірусом [84, 85].

Хоча епідеміологічні дослідження щодо взаємозв'язку рівня $25(\text{OH})\text{D}$ і захворюваності/тяжкості перебігу COVID-19 поки обмежені, відомо, що низький рівень вітаміну D є незалежним фактором ризику розвитку COVID-19 та госпіталізації з його приводу [22, 86].

Вітамін D у профілактиці та лікуванні SARS-CoV-2 (COVID-19)

Останнім часом значно зріс інтерес науковців до використання вітаміну D для профілактики та лікування багатьох захворювань [9, 21, 25, 26, 63, 78]. Встановлено, що вітамін D не лише бере участь у регуляції кальцієво-фосфорного обміну, а й має виражені імунотулювальні властивості.

Зокрема, доведено, що низький рівень вітаміну D у плазмі крові асоціюється зі збільшенням частоти та тяжкості гострих респіраторних вірусних інфекцій [16].

Низка досліджень продемонструвала наявність значного захисного ефекту препаратів вітаміну D щодо зменшення частоти або тяжкості гострих респіраторних захворювань у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D [17, 19, 20, 23].

Очікувано, що вивчення впливу вітаміну D на ризик розвитку та тяжкості перебігу COVID-19, розпочалося практично з самого початку пандемії [12, 14, 15]. Тому цілком логічним є припущення, що належне забезпечення організму вітаміном D може впливати на захворюваність та перебіг COVID-19.

Основною причиною критичних ускладнень при COVID-19 є дисбаланс імунної відповіді та системне запалення – «цитокіновий шторм». Вітамін D гармонізує роботу імунної системи на всіх її рівнях, тому його достатній рівень підвищує ймовірність легкого перебігу захворювання та одужання [80].

Рівень С-реактивного білка, маркера запалення, є значно вищим у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D і пов'язаний із тяжким перебігом COVID-19 [87].

Найновіші клінічні дослідження підтверджують, що додаткове застосування вітаміну D може бути корисним у лікуванні пацієнтів із COVID-19, оскільки сприяє зменшенню вірусного навантаження SARS-CoV-2 у верхніх дихальних шляхах, тим самим знижуючи заразність і запобігаючи розвитку тяжких симптомів [27].

Airway epithelium expresses 1α -hydroxylase, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, and the vitamin D receptor [79]. In addition, pulmonary alveolar macrophages begin to express 1α -hydroxylase and the vitamin D receptor under the influence of viruses and cytokines released from infected cells [81]. Although this has not been demonstrated for coronaviruses such as SARS-CoV-2, for other viral respiratory pathogens it has been shown that activation of innate immunity, leading to increased local production of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, enhances viral neutralization by modulating subsequent pro-inflammatory reactions [51].

Vitamin D also regulates immunopathological inflammatory responses in other respiratory infections by influencing the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is of particular importance in the context of severe COVID-19, where overactivation of the RAAS is associated with a poor prognosis [82, 83].

In addition to the influence on the immune response, the effect of vitamin D may be mediated by its action on the secretion of surfactant by type II pneumocytes, which suffers in case of coronavirus lung damage [84, 85].

Epidemiological studies investigating the relationship between $25(\text{OH})\text{D}$ levels and the incidence and severity of COVID-19 are currently limited. It is known that low vitamin D is an independent risk factor for developing and being hospitalized with COVID-19 [22, 86].

Vitamin D in prophylaxis and treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19)

Recently, the interest of scientists in the use of vitamin D for the prevention and treatment of many diseases has increased significantly [9, 21, 25, 26, 63, 78]. It was stated that Vitamin D not only participates in the regulation of calcium-phosphorus metabolism, but also has pronounced immunomodulatory properties.

In particular, it has been proven that a low level of vitamin D in blood plasma is associated with an increase in the frequency and severity of acute respiratory viral infections [16].

A number of studies demonstrated the presence of a significant protective effect of vitamin D preparations on reducing the frequency or severity of acute respiratory viral diseases in patients with vitamin D deficiency [17, 19, 20, 23].

Predictably, the impact of vitamin D on the risk of developing and severity of coronavirus disease has begun to be studied practically from the beginning of the pandemic [12, 14, 15]. Therefore, it is reasonable to investigate whether adequate provision of vitamin D can influence the incidence and course of COVID-19.

The main cause of critical complications in COVID19 is an imbalanced immune response and a systemic inflammatory response known as a cytokine storm. Vitamin D harmonizes the work of the immune system at all its levels; that is why its sufficient level in the body increases the likelihood of a mild course of the coronavirus infection and recovery [80].

The level of an inflammatory marker such as C-reactive protein is significantly higher in patients with vitamin D deficiency and is associated with a severe course of COVID19 [87].

The latest results of clinical studies confirm that supplemental vitamin D may be appropriate in the treatment of patients with COVID19, as it helps to reduce

Результати досліджень свідчать про прямий зв'язок між дефіцитом вітаміну D і потенційно недостатньою ефективністю лікування у пацієнтів, які мають позитивний тест на COVID-19 [13, 19, 40, 45].

Багато досліджень показують, що перебіг COVID-19 є більш тяжким у людей із дефіцитом вітаміну D [16, 23, 28, 37].

Рівень вітаміну D може розглядатися як важливий прогностичний маркер. Результати інших досліджень вказують, що дефіцит або недостатня концентрація вітаміну D пов'язані з підвищеним ризиком госпіталізації пацієнтів із COVID-19 [27, 63].

Також зазначається, що чинники, пов'язані з гіршим прогнозом при COVID-19 (похилий вік, етнічна приналежність, чоловіча стать, соціально-економічний статус, супутні захворювання – ожиріння, діабет, гіпертензія), також асоційовані з дефіцитом вітаміну D [39, 57].

Останнім часом було проведено багато досліджень, що свідчать про потенційні переваги раннього застосування вітаміну D у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [27, 56].

Пацієнти з COVID-19, які отримували високі дози вітаміну D та досягли нормальних концентрацій 25(OH)D у сироватці крові, мали більш коротку тривалість госпіталізації та швидше відновлювалися після гострої фази хвороби [63].

Згідно з даними Національного інституту здоров'я, наразі тривають спостережні та експериментальні дослідження, а також рандомізовані клінічні випробування. На основі отриманих результатів розробляються практичні рекомендації щодо застосування вітаміну D у пацієнтів з COVID-19.

Призначення кальцидіолу (25(OH)D) може мати певні переваги над природним вітаміном D (холекальциферолом). Кальцидіол добре всмоктується в кишечнику, і його біодоступність при пероральному прийомі наближається до 100 %. Його застосування дозволяє швидко відновити рівень 25(OH)D у крові, оскільки не потребує печінкового 25-гідроксилювання (фермент CYP27A1), що є особливо актуальним у клінічних випадках, де потрібне швидке підвищення рівня вітаміну D, зокрема при порушенні функції печінки, діабеті, ожирінні, ХОЗЛ, астмі тощо [88–90].

Хоча ступінь захисту зазвичай зростає зі збільшенням рівня 25(OH)D у сироватці крові, оптимальним вважається рівень у межах 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Щоб досягти таких показників, рекомендована доза вітаміну D повинна становити щонайменше 2000–5000 МО/день.

Здоровим людям рекомендується прийом 10 000 МО/день вітаміну D протягом одного місяця з подальшим переходом на меншу дозу – 2000–3000 МО/день. Такий режим дозволяє швидко підвищити рівень 25(OH)D до оптимальних значень 40–60 нг/мл і підтримувати їх надалі.

З метою досягнення рівня 25(OH)D у крові 30 нг/мл, рекомендоване застосування навантажувальних доз – 100 000 МО щотижня або 200 000 МО один раз на 2 тижні протягом 8 тижнів.

Клінічні дані свідчать, що щоденне або щотижневе введення вітаміну D є ефективнішим, ніж разове болюсне введення для профілактики ГРВІ або корекції дефіциту вітаміну D. Одноразове введення

the presence of SARS-CoV-2 at the levels of the upper respiratory tract, thereby reducing infectivity and also preventing the development of severe symptoms [27].

Results of researches indicate a direct link between vitamin D deficiency and potentially insufficient treatment efficacy in individuals who test positive for COVID19 [13, 19, 40, 45].

There have been many studies that show a more severe course of COVID19 in people with vitamin D deficiency [16, 23, 28, 37].

Vitamin D levels can be considered an important prognostic marker. The results of other studies indicate that deficiency or insufficient concentration of vitamin D is associated with an increased risk of hospitalization in patients with COVID19 [27, 63].

It is also noted that factors associated with a worse prognosis for COVID19, including older age, ethnicity, male gender, socioeconomic status, and comorbidities (obesity, diabetes, hypertension), are also associated with vitamin D deficiency [39, 57].

Recently, many studies have been conducted that suggest the potential benefits of early vitamin D administration in SARS-CoV-2-infected patients [27, 56].

Patients with COVID-19 who received high-dose vitamin D and achieved normal serum 25(OH)D concentrations required shorter hospitalizations and recovered better from the acute phase of the disease [63].

Observational and experimental studies, as well as randomized clinical trials, are currently ongoing, according to the National Institute of Health. On the basis of the obtained results, practical recommendations for the use of vitamin D in patients with COVID19 are being developed.

Prescribing calcidiol (25(OH)D) may have some advantages over natural vitamin D (cholecalciferol). Calcidiol is well absorbed in the intestine, and its bioavailability when taken orally is close to 100%. The use of calcidiol allows rapid recovery of serum 25(OH)D, as it does not require hepatic 25-hydroxylation (CYP27A1), which is relevant in clinical cases where rapid recovery of serum 25(OH)D is required, especially in conditions of impaired hepatic hydroxylation of vitamin D (for example, in diabetes, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, etc.) [88–90].

Although the degree of protection usually increases with increasing serum 25(OH)D concentration, a level in the range of 40–60 ng/mL (100–150 nmol/L) is considered optimal. To achieve these values, the recommended dose of vitamin D should be at least 2000–5000 IU/day. It is recommended for healthy people to take 10,000 IU/day of vitamin D for 1 month (with a subsequent transition to a lower dose of 2,000–3,000 IU/day). Such a regimen allows for a rapid increase in the concentration of 25(OH)D in blood serum to the optimal range of 40–60 ng/ml and to maintain this level in the future. With the goal of achieving the content of 25(OH)D in blood serum at the level of 30 ng/ml, loading doses of vitamin D of 100,000 IU weekly or 200,000 IU once every 2 weeks are recommended for 8 weeks. Clinical evidence suggests that once-daily or weekly administration of vitamin D is superior to a single bolus administration for prevention of acute respiratory viral infections or correction of vitamin D deficiency. Single administration of ultrahigh doses

надвисоких доз (600 000 МО) може бути небезпечним і токсичним, особливо для літніх людей [30, 36, 43, 58].

Рекомендується уникати болюсного введення надвисоких доз вітаміну D у пацієнтів із COVID-19, оскільки це може підвищити ризик інтоксикації без доведеної користі.

Для пацієнтів, госпіталізованих із коронавірусною інфекцією, рекомендовано визначати базовий рівень 25(OH)D у сироватці крові і за потреби коригувати його до ≥ 30 нг/мл (оптимально – 40–60 нг/мл).

Особливо важливо підвищити рівень 25(OH)D у пацієнтів, у яких початковий показник < 10 нг/мл. Пацієнтам із COVID-19 та рівнем 25(OH)D < 20 нг/мл рекомендується призначення препаратів вітаміну D у дозі 6000–7000 МО/день перорально протягом перших 6–8 тижнів.

Підтримуюча доза має становити 2000–3000 МО/день, залежно від віку та клінічного стану пацієнта, до досягнення цільових рівнів 25(OH)D у сироватці [30, 36, 43, 58].

Отже, можна стверджувати про тривалий та достовірний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і COVID-19 – як у контексті схильності до зараження, так і доцільності включення вітаміну D до схем лікування хворих на SARS-CoV-2.

ВИСНОВКИ

З огляду на роль вітаміну D у багатьох аспектах імунної відповіді; зворотну залежність між його рівнем у популяції та захворюваністю на гострі респіраторні захворювання, зокрема COVID-19; дані метааналізів щодо ефективності вживання добавок вітаміну D для профілактики таких захворювань; а також високі показники дефіциту вітаміну D у деяких регіонах, можна рекомендувати використання добавок цього вітаміну для запобігання інфікуванню SARS-CoV-2 та тяжкому перебігу COVID-19. Водночас необхідно проведення додаткових рандомізованих клінічних досліджень і метааналізів.

На підставі метааналізів, що вивчали застосування вітаміну D для профілактики інших респіраторних інфекцій, оптимальна доза для дорослих становить 400–1000 МО на добу. Дітям і підліткам, які споживають менше 1 літра збагаченого вітаміном D молока на день, рекомендовано додатково приймати 400 МО вітаміну D щодня. Немовлятам, які перебувають на грудному вигодовуванні або споживають менше 1 літра суміші на день, також слід отримувати цю ж дозу. Для немовлят це також важливо для профілактики аліментарного рахіту.

У пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, необхідно визначати вихідний рівень 25(OH)D у сироватці крові та, за потреби, підвищити його до рівня не менше ніж > 30 нг/мл (оптимально – 40–60 нг/мл), особливо якщо початковий рівень становить < 10 нг/мл. У пацієнтів із рівнем 25(OH)D < 20 нг/мл рекомендована коригувальна доза вітаміну D становить 6000–7000 МО/день перорально протягом 6–8 тижнів. Підтримуюча доза для досягнення оптимального рівня вітаміну D коливається від 2000 до 3000 МО/день залежно від віку та клінічного стану пацієнта. Якщо неможливо визначити початкову концентрацію 25(OH)D у пацієнтів із COVID-19, доцільно розпочати прийом вітаміну D перорально в дозі 2000–3000 МО/день.

of vitamin D (600,000 IU) can be harmful and toxic, especially for the elderly [30, 36, 43, 58].

It is advised to avoid bolus administration of ultrahigh doses of vitamin D in patients with COVID19, as this may increase the risk of intoxication without evidence of benefit. Baseline 25(OH)D measurement is recommended for patients hospitalized with coronavirus infection in blood serum and adjust it to at least ≥ 30 ng/ml (optimally to 40–60 ng/ml). Especially important is the increase in the concentration of 25(OH)D in patients with its initial level < 10 ng/ml. Patients with COVID-19 and with serum 25(OH)D < 20 ng/ml are recommended to be prescribed vitamin D preparations at a dose of 6000–7000 IU/day orally during the first 68 weeks. The maintenance dose should be 2000 to 3000 IU/day depending on the patient's age and clinical condition until the target serum 25(OH)D concentrations are reached [30, 36, 43, 58].

Thus, a strong relation of vitamin D deficiency and COVID-19 may be stated. I concerns both the predisposition to the infection, and advantages of vitamin D inclusion in treatment of SARS-CoV-2.

CONCLUSION

Given the role of vitamin D in many parts of the immune response; inverse relationship between its level in the population and morbidity for acute respiratory diseases and, in particular, for COVID-19; meta-analysis data on the effectiveness of vitamin D supplements in the prevention of acute respiratory diseases; high rates of vitamin D deficiency in some areas, it may be recommended to use supplements of this vitamin for prevention of SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19, although additional randomized clinical trials and meta-analyses are needed.

Based on meta-analyses of the use of vitamin D supplementation for the prevention of other respiratory infections, the optimal dose for adults is 400–1000 IU per day. Children and adolescents who consume less than 1 liter of vitamin D-fortified milk per day are recommended to take an additional 400 IU of vitamin D daily. Breastfed babies or those consuming less than 1 liter of formula per day should receive the same dose. For infants, it is also necessary to prevent alimentary rickets.

In patients hospitalized with COVID19, baseline serum 25(OH)D should be determined and, if necessary, increased to a level of at least > 30 ng/mL (optimally 40–60 ng/mL), especially when baseline is < 10 ng/mL. In patients with COVID19 and serum 25(OH)D concentrations < 20 ng/mL, the recommended dose of vitamin D correction should be 6000–7000 IU/day orally for 68 weeks. The maintenance dose to achieve optimal concentrations of vitamin D varies from 2000 to 3000 IU/day depending on the age and clinical condition of the patient; if it is not possible to determine the initial concentration of 25(OH)D in patients with COVID19, a starting appointment of vitamin D orally at a dose of 2000–3000 IU/day would be appropriate.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chesdachai S., Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016. Vol. 164. P. 36–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.08.011>
2. Pincikova T., Paquin-Proulx D., Sandberg J.K., Flodström-Tullberg M., Hjelte L. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2017. Vol. 189, № 3. P. 359–371. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.12990>
3. Jean G., Souberbielle J.C., Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017. Vol. 9, № 4. Article E328. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9040328>
4. Stein E.M., Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporosis International*. 2011. Vol. 22, № 7. P. 2107–2118. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1450-0>
5. Hribar C.A., Cobbald P.H., Church F.C. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sciences*. 2020. Vol. 10, № 5. Article E284. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10050284>
6. Stachowicz M., Lebidzińska A. The role of vitamin D in health preservation and exertional capacity of athletes. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (Online). 2016. Vol. 70. P. 637–643. DOI: <https://doi.org/10.5604/17322693.1207850>
7. Brett N.R., Lavery P., Agellon S., Vanstone C.A., Goruk S., Field C.J., et al. Vitamin D status and immune health outcomes in a cross-sectional study and a randomized trial of healthy young children. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, № 6. Article E680. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060680>
8. Brustad N., Eliassen A.U., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H., Chawes B.L. High-dose vitamin D supplementation during pregnancy and asthma in offspring at the age of 6 years. *JAMA*. 2019. Vol. 321, № 10. P. 1003–1005. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0704>
9. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment*. 2019. Vol. 23, № 2. P. 1–44. DOI: <https://doi.org/10.3310/hta23020>
10. Zhang J., Sun R.R., Yan Z.X., Yi W.X., Yue B. Correlation of serum vitamin A, D, and E with recurrent respiratory infection in children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019. Vol. 23, № 18. P. 8133–8138. DOI: https://doi.org/10.26355/eurev_201909_18979
11. Shakeri H., Azimian A., Ghasemzadeh-Moghaddam H., Safdari M., Haresabadi M., Daneshmand T., et al. Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2022. Vol. 94, № 1. P. 141–146. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27277>
12. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020. Vol. 318, № 5. P. E589. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>
13. Notz Q., Herrmann J., Schlesinger T., Kranke P., Sitter M., Helmer P., et al. Vitamin D deficiency in critically ill COVID-19 ARDS patients. *Clinical Nutrition*. 2021. Vol. 40, № 6. P. 4014–4021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.035>
14. Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocrine Practice*. 2021. Vol. 27, № 5. P. 484–493. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.03.006>
15. Chetty V.V., Chetty M. Potential benefit of vitamin D supplementation in people with respiratory illnesses during the COVID-19 pandemic. *Clinical and Translational Science*. 2021. Vol. 14, № 6. P. 2111–2116. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.13044>
16. Honardoost M., Ghavideldarestani M., Khamseh M.E. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2023. Vol. 129, № 1. P. 26–32. DOI: <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1792505>
17. Menshawey E., Menshawey R., Nabeh O.A. Shedding light on vitamin D: the shared mechanistic and pathophysiological role between hypovitaminosis D and COVID-19 risk factors and complications. *Inflammopharmacology*. 2021. Vol. 29, № 4. P. 1017–1031. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00835-6>
18. Xia W., Shao J., Guo Y., Peng X., Li Z., Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020. Vol. 55, № 5. P. 1169–1174. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
19. Biesalski H.K. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? *NFS Journal*. 2020. Vol. 20. P. 10–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2020.06.001>
20. Almeahadi M., Turjoman A., El-Askary A., Shafie A., Rebh F., Alenazi M., et al. Association of vitamin D deficiency with clinical presentation of COVID-19. *European Journal of Inflammation*. 2021. Vol. 19. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1177/20587392211038315>

REFERENCES

1. Chesdachai S., Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;164:36–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.08.011>
2. Pincikova T., Paquin-Proulx D., Sandberg JK, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2017;189(3):359–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.12990>
3. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017;9(4):E328. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9040328>
4. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporosis International*. 2011;22(7):2107–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1450-0>
5. Hribar CA, Cobbald PH, Church FC. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sciences*. 2020;10(5):E284. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10050284>
6. Stachowicz M, Lebidzińska A. The role of vitamin D in health preservation and exertional capacity of athletes. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (Online). 2016;70:637–43. DOI: <https://doi.org/10.5604/17322693.1207850>
7. Brett NR, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Goruk S, Field CJ, et al. Vitamin D status and immune health outcomes in a cross-sectional study and a randomized trial of healthy young children. *Nutrients*. 2018;10(6):E680. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060680>
8. Brustad N, Eliassen AU, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. High-dose vitamin D supplementation during pregnancy and asthma in offspring at the age of 6 years. *JAMA*. 2019;321(10):1003–5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0704>
9. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment*. 2019;23(2):1–44. DOI: <https://doi.org/10.3310/hta23020>
10. Zhang J, Sun RR, Yan ZX, Yi WX, Yue B. Correlation of serum vitamin A, D, and E with recurrent respiratory infection in children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(18):8133–8. DOI: https://doi.org/10.26355/eurev_201909_18979
11. Shakeri H, Azimian A, Ghasemzadeh-Moghaddam H, Safdari M, Haresabadi M, Daneshmand T, et al. Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(1):141–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27277>
12. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020;318(5):E589. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>
13. Notz Q, Herrmann J, Schlesinger T, Kranke P, Sitter M, Helmer P, et al. Vitamin D deficiency in critically ill COVID-19 ARDS patients. *Clinical Nutrition*. 2021;40(6):4014–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.035>
14. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocrine Practice*. 2021;27(5):484–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.03.006>
15. Chetty VV, Chetty M. Potential benefit of vitamin D supplementation in people with respiratory illnesses during the COVID-19 pandemic. *Clinical and Translational Science*. 2021;14(6):2111–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.13044>
16. Honardoost M, Ghavideldarestani M, Khamseh ME. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2023;129(1):26–32. DOI: <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1792505>
17. Menshawey E, Menshawey R, Nabeh OA. Shedding light on vitamin D: the shared mechanistic and pathophysiological role between hypovitaminosis D and COVID-19 risk factors and complications. *Inflammopharmacology*. 2021;29(4):1017–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00835-6>
18. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(5):1169–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
19. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? *NFS Journal*. 2020;20:10–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2020.06.001>
20. Almeahadi M, Turjoman A, El-Askary A, Shafie A, Rebh F, Alenazi M, et al. Association of vitamin D deficiency with clinical presentation of COVID-19. *European Journal of Inflammation*. 2021;19:1–10. DOI: <https://doi.org/10.1177/20587392211038315>

21. Brenner H. Vitamin D supplementation to prevent COVID-19 infections and deaths – accumulating evidence from epidemiological and intervention studies calls for immediate action. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 2. P. 411. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020411>
22. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 4. P. 988. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
23. Karonova T.L., Andreeva A.T., Golovatuk K.A., Bykova E.S., Simanenkova A.V., Vashukova M.A., et al. Low 25(OH)D level is associated with severe course and poor prognosis in COVID-19. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 9. P. 3021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093021>
24. Chiu S.-K., Tsai K.-W., Wu C.-C., Zheng C.-M., Yang C.-H., Hu W.-C., et al. Putative role of vitamin D for COVID-19 vaccination. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 16. 8988 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22168988>
25. Turrubiates-Hernández F.J., Sánchez-Zuno G.A., González-Estevez G., Hernández-Bello J., Macedo-Ojeda G., Muñoz-Valle J.F. Potential immunomodulatory effects of vitamin D in the prevention of severe coronavirus disease 2019: an ally for Latin America (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2021. Vol. 47, № 4. Article 32. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4865>
26. Griffin G., Hewison M., Hopkin J., Kenny R.A., Quinton R., Rhodes J., et al. Perspective: vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clinical Medicine (London)*. 2021. Vol. 21, № 2. P. e144–e149. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0035>
27. Szarpak L., Filipiak K.J., Gasecka A., Gawel W., Koziel D., Jaguszewski M.J., et al. Vitamin D supplementation to treat SARS-CoV-2 positive patients: evidence from meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2022. Vol. 29, № 2. P. 188–196. DOI: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0122>
28. Nguyen N.N., Raju M.N.P., da Graca B., Wang D., Mohamed N.A., Mutnal M.B., et al. 25-hydroxyvitamin D is a predictor of COVID-19 severity of hospitalized patients. *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17, № 5. Article e0268038. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268038>
29. Balcers O., Miranda U., Veilande R. Study of ergocalciferol and cholecalciferol (vitamin D): modeled optical properties and optical detection using absorption and Raman spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2022. Vol. 269. Article 120725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120725>
30. Pereira M., Dantas Damascena A., Galvão Azevedo L.M., de Almeida Oliveira T., da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022. Vol. 62, № 5. P. 1308–1316. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
31. Oristrell J., Oliva J.C., Casado E., Subirana I., Domínguez D., Toloba A., et al. Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022. Vol. 45, № 1. P. 167–179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01639-9>
32. Barrea L., Verde L., Grant W.B., Frias-Toral E., Sarno G., Vetrani C., et al. Vitamin D: a role also in long COVID-19? *Nutrients*. 2022. Vol. 14, № 8. P. 1625. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14081625>
33. Rastogi A., Bhansali A., Khare N., Suri V., Yaddanapudi N., Sachdeva N., et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal*. 2022. Vol. 98, № 1156. P. 87–90. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>
34. Varikasuvu S.R., Thangappazham B., Vykunta A., Duggina P., Manne M., Raj H., et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022. Vol. 20, № 6. P. 907–913. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2035217>
35. Subramanian S., Griffin G., Hewison M., Hopkin J., Kenny R.A., Laird E., et al. Vitamin D and COVID-19–Revisited. *Journal of Internal Medicine*. 2022. Vol. 292, № 4. P. 604–626. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13536>
36. Shah K., Varna V.P., Sharma U., Mavalankar D. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity? – a systematic review. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2022. Vol. 115, № 10. P. 665–672. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac040>
37. Bae J.H., Choe H.J., Holick M.F., Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity: vitamin D and COVID-19: a narrative review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022. Vol. 23, № 3. P. 579–599. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09705-6>
38. Ismailova A., White J.H. Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022. Vol. 23, № 2. P. 265–277. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>
39. Dissanayake H.A., de Silva N.L., Sumanatilleke M., de Silva S.D.N., Gamage K.K.K., Dematapitiya C., et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022. Vol. 107, № 5. P. 1484–1502. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab892>
21. Brenner H. Vitamin D supplementation to prevent COVID-19 infections and deaths – accumulating evidence from epidemiological and intervention studies calls for immediate action. *Nutrients*. 2021;13(2):411. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020411>
22. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
23. Karonova TL, Andreeva AT, Golovatuk KA, Bykova ES, Simanenkova AV, Vashukova MA, et al. Low 25(OH)D level is associated with severe course and poor prognosis in COVID-19. *Nutrients*. 2021;13(9):3021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093021>
24. Chiu SK, Tsai KW, Wu CC, Zheng CM, Yang CH, Hu WC, et al. Putative role of vitamin D for COVID-19 vaccination. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8988. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22168988>
25. Turrubiates-Hernández FJ, Sánchez-Zuno GA, González-Estevez G, Hernández-Bello J, Macedo-Ojeda G, Muñoz-Valle JF. Potential immunomodulatory effects of vitamin D in the prevention of severe coronavirus disease 2019: an ally for Latin America (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;47(4):32. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4865>
26. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Perspective: vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clinical Medicine (London)*. 2021;21(2):e144–9. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0035>
27. Szarpak L, Filipiak KJ, Gasecka A, Gawel W, Koziel D, Jaguszewski MJ, et al. Vitamin D supplementation to treat SARS-CoV-2 positive patients: evidence from meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2022;29(2):188–96. DOI: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0122>
28. Nguyen NN, Raju MNP, da Graca B, Wang D, Mohamed NA, Mutnal MB, et al. 25-hydroxyvitamin D is a predictor of COVID-19 severity of hospitalized patients. *PLoS ONE*. 2022;17(5):e0268038. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268038>
29. Balcers O, Miranda U, Veilande R. Study of ergocalciferol and cholecalciferol (vitamin D): modeled optical properties and optical detection using absorption and Raman spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2022;269:120725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120725>
30. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022;62(5):1308–16. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
31. Oristrell J, Oliva JC, Casado E, Subirana I, Domínguez D, Toloba A, et al. Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(1):167–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01639-9>
32. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, et al. Vitamin D: a role also in long COVID-19? *Nutrients*. 2022;14(8):1625. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14081625>
33. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal*. 2022;98(1156):87–90. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>
34. Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, Duggina P, Manne M, Raj H, et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022;20(6):907–13. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2035217>
35. Subramanian S, Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Laird E, et al. Vitamin D and COVID-19–Revisited. *Journal of Internal Medicine*. 2022;292(4):604–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13536>
36. Shah K, Varna VP, Sharma U, Mavalankar D. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity? – a systematic review. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2022;115(10):665–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac040>
37. Bae JH, Choe HJ, Holick MF, Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity: vitamin D and COVID-19: a narrative review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(3):579–99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09705-6>
38. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(2):265–77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>
39. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(5):1484–502. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab892>

40. Pedrosa L.F.C., Barros A.N.A.B., Leite-Lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: a narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022. Vol. 47. P. 9–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.11.003>
41. Saxena P., Nigam K., Mukherjee S., Chadha S., Sanyal S. Relation of vitamin D to COVID-19. *Journal of Virological Methods*. 2022. Vol. 301. Article 114418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114418>
42. Wang Z., Joshi A., Leopold K., Jackson S., Christensen S., Nayfeh T., et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2022. Vol. 96, № 3. P. 281–287. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14540>
43. Hosseini B., El Abd A., Ducharme F.M. Effects of vitamin D supplementation on COVID-19 related outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, № 10. Article 2134. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14102134>
44. Annweiler C., Beaudenon M., Gautier J., Gonsard J., Boucher S., Chapelet G., et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): a multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLOS Medicine*. 2022. Vol. 19, № 5. Article e1003999. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003999>
45. Israel A., Cicurel A., Feldhamer I., Stern F., Dror Y., Giveon S.M., et al. Vitamin D deficiency is associated with higher risks for SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: a retrospective case-control study. *Internal and Emergency Medicine*. 2022. Vol. 17, № 4. P. 1053–1063. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02902-w>
46. Albergamo A., Apprato G., Silvagno F. The role of vitamin D in supporting health in the COVID-19 era. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 7. Article 3621. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073621>
47. Quintero-Fabián S., Bandala C., Pichardo-Macías L.A., Contreras-García I.J., Gómez-Manzo S., Hernández-Ochoa B., et al. Vitamin D and its possible relationship to neuroprotection in COVID-19: evidence in the literature. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 22, № 16. P. 1346–1368. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026622666220401140737>
48. Gilani S.J., Bin-Jumah M.N., Nadeem M.S., Kazmi I. Vitamin D attenuates COVID-19 complications via modulation of proinflammatory cytokines, antiviral proteins, and autophagy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022. Vol. 20, № 2. P. 231–241. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1941871>
49. Driggin E., Madhavan M.V., Gupta A. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022. Vol. 23, № 2. P. 293–297. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09674-w>
50. Chiang W.-F., Hsiao P.-J., Chan J.-S. Vitamin D for recovery of COVID-19 in patients with chronic kidney disease. *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 9. Article 930176. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.930176>
51. Bikle D.D. Vitamin D regulation of immune function during COVID-19. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022. Vol. 23, № 2. P. 279–285. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>
52. Kalichuran S., van Blydenstein S.A., Venter M., Omar S. Vitamin D status and COVID-19 severity. *South African Journal of Infectious Diseases*. 2022. Vol. 37, № 1. P. 359. DOI: <https://doi.org/10.4102/sajid.v37i1.359>
53. Aygun H. Vitamin D can reduce severity in COVID-19 through regulation of PD-L1. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2022. Vol. 395, № 4. P. 487–494. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02210-w>
54. Di Filippo L., Allora A., Doga M., Formenti A.M., Locatelli M., Rovere-Querini P., et al. Vitamin D levels are associated with blood glucose and BMI in COVID-19 patients, predicting disease severity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022. Vol. 107, № 1. P. e348–e360. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab599>
55. Briceno Noriega D., Savelkoul H.F.J. Vitamin D: a potential mitigation tool for the endemic stage of the COVID-19 pandemic? *Frontiers in Public Health*. 2022. Vol. 10. Article 888168. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.888168>
56. Quesada-Gomez J.M., Lopez-Miranda J., Entrenas-Castillo M., Casado-Diaz A., Noguez Y., Solans X., Mansur J.L., et al. Vitamin D endocrine system and COVID-19: treatment with calcifediol. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, № 13. Article 2716. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14132716>
57. Ghasemian R., Shamshirian A., Heydari K., Malekan M., Alizadeh-Navaei R., Ebrahimzadeh M.A., et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021. Vol. 75, № 11. Article e14675. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14675>
58. Pal R., Banerjee M., Bhadada S.K., Shetty A.J., Singh B., Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022. Vol. 45, № 1. P. 53–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4>
40. Pedrosa LFC, Barros ANAB, Leite-Lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: a narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022;47:9–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.11.003>
41. Saxena P, Nigam K, Mukherjee S, Chadha S, Sanyal S. Relation of vitamin D to COVID-19. *Journal of Virological Methods*. 2022;301:114418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114418>
42. Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2022;96(3):281–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14540>
43. Hosseini B, El Abd A, Ducharme FM. Effects of vitamin D supplementation on COVID-19 related outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(10):2134. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14102134>
44. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): a multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLOS Medicine*. 2022;19(5):e1003999. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003999>
45. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I, Stern F, Dror Y, Giveon SM, et al. Vitamin D deficiency is associated with higher risks for SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: a retrospective case-control study. *Internal and Emergency Medicine*. 2022;17(4):1053–63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02902-w>
46. Albergamo A, Apprato G, Silvagno F. The role of vitamin D in supporting health in the COVID-19 era. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3621. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073621>
47. Quintero-Fabián S, Bandala C, Pichardo-Macías LA, Contreras-García IJ, Gómez-Manzo S, Hernández-Ochoa B, et al. Vitamin D and its possible relationship to neuroprotection in COVID-19: evidence in the literature. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2022;22(16):1346–68. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026622666220401140737>
48. Gilani SJ, Bin-Jumah MN, Nadeem MS, Kazmi I. Vitamin D attenuates COVID-19 complications via modulation of proinflammatory cytokines, antiviral proteins, and autophagy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022;20(2):231–41. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1941871>
49. Driggin E, Madhavan MV, Gupta A. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(2):293–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09674-w>
50. Chiang WF, Hsiao PJ, Chan JS. Vitamin D for recovery of COVID-19 in patients with chronic kidney disease. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:930176. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.930176>
51. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function during COVID-19. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(2):279–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>
52. Kalichuran S, van Blydenstein SA, Venter M, Omar S. Vitamin D status and COVID-19 severity. *South African Journal of Infectious Diseases*. 2022;37(1):359. DOI: <https://doi.org/10.4102/sajid.v37i1.359>
53. Aygun H. Vitamin D can reduce severity in COVID-19 through regulation of PD-L1. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2022;395(4):487–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02210-w>
54. Di Filippo L, Allora A, Doga M, Formenti AM, Locatelli M, Rovere-Querini P, et al. Vitamin D levels are associated with blood glucose and BMI in COVID-19 patients, predicting disease severity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(1):e348–60. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab599>
55. Briceno Noriega D, Savelkoul HFJ. Vitamin D: a potential mitigation tool for the endemic stage of the COVID-19 pandemic? *Frontiers in Public Health*. 2022;10:888168. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.888168>
56. Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J, Entrenas-Castillo M, Casado-Diaz A, Noguez Y, Solans X, Mansur JL, et al. Vitamin D endocrine system and COVID-19: treatment with calcifediol. *Nutrients*. 2022;14(13):2716. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14132716>
57. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(11):e14675. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14675>
58. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(1):53–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4>

59. Bikle D.D. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
60. Nikooyeh B., Samiee S.M., Farzami M.R., Alavimajd H., Zahedirad M., Kalayi A., et al. Harmonization of serum 25-hydroxycalciferol assay results from high-performance liquid chromatography, enzyme immunoassay, radioimmunoassay, and immunochemiluminescence systems: a multicenter study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017. Vol. 31, № 6. Article e22117. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22117>
61. Donati S., Palmi G., Aurilia C., Falsetti I., Miglietta F., Iantomasi T., et al. Rapid nontranscriptional effects of calcifediol and calcitriol. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, № 6. P. 1291. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14061291>
62. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020. Vol. 74, № 11. P. 1493–1497. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0697-1>
63. Elamir Y.M., Amir H., Lim S., Rana Y.P., Lopez C.G., Feliciano N.V., et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*. 2022. Vol. 154. Article 116175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116175>
64. Feketea G., Vlach V., Pop R.M., Bocsan I.C., Stanciu L.A., Buzoianu A.D., et al. Relationship between vitamin D level and platelet parameters in children with viral respiratory infections. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. Article 824959. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.824959>
65. White J.H. Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, № 2. P. 284. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14020284>
66. Kumar R., Rath H., Haq A., Wimalawansa S.J., Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Research*. 2021. Vol. 292. Article 198235. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198235>
67. Arababadi M.K., Nosratabadi R., Asadikaram G. Vitamin D and toll like receptors. *Life Sciences*. 2018. Vol. 203. P. 105–111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.042>
68. Bishop E.L., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., White J.H. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus*. 2021. Vol. 5, № 1. Article e10405. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>
69. Panfili F.M., Roversi M., D'Argenio P., Rossi P., Cappa M., Fintini D. Possible role of vitamin D in COVID-19 infection in pediatric population. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. Vol. 44, № 1. P. 27–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01327-0>
70. Alnori H., Alassaf F.A., Alfahad M., Qazzaz M.E., Jasim M., Abed M.N. Vitamin D and immunoglobulin E status in allergic rhinitis patients compared to healthy people. *Journal of Medicine and Life*. 2020. Vol. 13, № 4. P. 463–468. DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0015>
71. Rhodes J.M., Subramanian S., Laird E., Griffin G., Kenny R.A. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 289, № 1. P. 97–115. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13149>
72. Pandurangan V., Arun K., Marappa L., Madhavan S., Rajendran V., Gopalan S. Кореляція індексу системного імунного запалення (SII) та співвідношення феритину до лімфоцитів (FLPR) зі співвідношенням нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) серед пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19: ретроспективне дослідження в Індії. *East Ukrainian Medical Journal*. 2025. Vol. 13, № 1. P. 198–202. URL: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/796>
73. Rymar A.A., Kvasha M.O., Ohinska N.V., Andriichuk I.Ya., Hetmanyuk I.B., Nebesna Z.M., Soroka Yu.V., Lisnychuk N.Ye. Changes in redox homeostasis in lung tissue under conditions of DMH-induced colon adenocarcinoma. *Odesa Medical Journal*. 2024. № 5. P. 17–23. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-2>
74. Bondarenko A.V., Chumachenko I.V., Dotsenko N.V., Bondarenko O.V., Katsapov D.V., Neskoromna N.V., Chebotarova S.O., Lytvynenko M.V., Gargin V.V. MBL encoding genes in gram-negative ESKAPE pathogens from the bloodstream of ICU COVID-19 patients. *Odesa Medical Journal*. 2024. № 5. P. 40–44. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-6>
75. Farid N., Rola N., Koch E.A.T., Nakhoul N. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections: review. *Irish Journal of Medical Science*. 2021. Vol. 190, № 4. P. 1271–1274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02452-8>
76. Shakoor H., Feehan J., Al Dhaheer A.S., Ali H.I., Platat C., Ismail L.C., et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021. Vol. 143. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
77. Vaghari-Tabari M., Mohammadzadeh I., Qujeq D., Majidinia M., Alemi F., Younesi S., et al. Vitamin D in respiratory viral infections: a key immune modulator? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1962579>
78. Jolliffe D.A., Camargo C.A., Sluyter J.D., Aglipay M., Aloia J.F., Ganmaa D., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute
59. Bikle DD. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
60. Nikooyeh B, Samiee SM, Farzami MR, Alavimajd H, Zahedirad M, Kalayi A, et al. Harmonization of serum 25-hydroxycalciferol assay results from high-performance liquid chromatography, enzyme immunoassay, radioimmunoassay, and immunochemiluminescence systems: a multicenter study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017;31(6):e22117. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22117>
61. Donati S, Palmi G, Aurilia C, Falsetti I, Miglietta F, Iantomasi T, et al. Rapid nontranscriptional effects of calcifediol and calcitriol. *Nutrients*. 2022;14(6):1291. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14061291>
62. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020;74(11):1493–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0697-1>
63. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana YP, Lopez CG, Feliciano NV, et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*. 2022;154:116175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116175>
64. Feketea G, Vlach V, Pop RM, Bocsan IC, Stanciu LA, Buzoianu AD, et al. Relationship between vitamin D level and platelet parameters in children with viral respiratory infections. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:824959. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.824959>
65. White JH. Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity. *Nutrients*. 2022;14(2):284. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14020284>
66. Kumar R, Rath H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Research*. 2021;292:198235. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198235>
67. Arababadi MK, Nosratabadi R, Asadikaram G. Vitamin D and toll like receptors. *Life Sciences*. 2018;203:105–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.042>
68. Bishop EL, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus*. 2021;5(1):e10405. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>
69. Panfili FM, Roversi M, D'Argenio P, Rossi P, Cappa M, Fintini D. Possible role of vitamin D in COVID-19 infection in pediatric population. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44(1):27–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01327-0>
70. Alnori H, Alassaf FA, Alfahad M, Qazzaz ME, Jasim M, Abed MN. Vitamin D and immunoglobulin E status in allergic rhinitis patients compared to healthy people. *Journal of Medicine and Life*. 2020;13(4):463–8. DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0015>
71. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(1):97–115. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13149>
72. Pandurangan V, Arun K, Marappa L, Madhavan S, Rajendran V, Gopalan S. Correlation of systemic immune-inflammation index (SII) and ferritin-to-lymphocyte ratio (FLPR) with neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) among patients with severe COVID-19: a retrospective observational study in India. *East Ukrainian Medical Journal*. 2025;13(1):198–202. (In Ukrainian). URL: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/796>
73. Rymar AA, Kvasha MO, Ohinska NV, Andriichuk IYa, Hetmanyuk IB, Nebesna ZM, Soroka YuV, Lisnychuk NYe. Changes in redox homeostasis in lung tissue under conditions of DMH-induced colon adenocarcinoma. *Odesa Medical Journal*. 2024;(5):17–23. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-2>
74. Bondarenko AV, Chumachenko IV, Dotsenko NV, Bondarenko OV, Katsapov DV, Neskoromna NV, Chebotarova SO, Lytvynenko MV, Gargin VV. MBL encoding genes in gram-negative ESKAPE pathogens from the bloodstream of ICU COVID-19 patients. *Odesa Medical Journal*. 2024;(5):40–4. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-6>
75. Farid N, Rola N, Koch EAT, Nakhoul N. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections: review. *Irish Journal of Medical Science*. 2021;190(4):1271–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02452-8>
76. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheer AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021;143:1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
77. Vaghari-Tabari M, Mohammadzadeh I, Qujeq D, Majidinia M, Alemi F, Younesi S, et al. Vitamin D in respiratory viral infections: a key immune modulator? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021;1–16. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1962579>
78. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute

- respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021. Vol. 9, № 5. P. 276–292. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6)
79. Ao T., Kikuta J., Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, № 11. P. 1624. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
 80. Pinheiro M.M., Fabbri A., Infante M. Cytokine storm modulation in COVID-19: a proposed role for vitamin D and DPP-4 inhibitor combination therapy (VIDPP-4i). *Immunotherapy*. 2021. Vol. 13, № 9. P. 753–765. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0237>
 81. Martens P.-J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A.C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 2020. T. 12. № 5. P. E1248. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051248>
 82. Krummel T., Ingwiller M., Keller N., Prinz E., Charlin E., Bazin D., et al. Effects of high- vs low-dose native vitamin D on albuminuria and the renin-angiotensin-aldosterone system: a randomized pilot study. *International Urology and Nephrology*. 2022. T. 54. № 4. P. 895–905. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02968-6>
 83. de la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical Nutrition*. 2021. T. 40. № 5. P. 2946–2957. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.016>
 84. Wang P., Tan Z.-X., Fu L., Fan Y.-J., Luo B., Zhang Z.-H., et al. Gestational vitamin D deficiency impairs fetal lung development through suppressing type II pneumocyte differentiation. *Reproductive Toxicology*. 2020. T. 94. P. 40–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.03.087>
 85. Peng M.-Y., Liu W.-C., Zheng J.-Q., Lu C.-L., Hou Y.-C., Zheng C.-M., et al. Immunological Aspects of SARS-CoV-2 Infection and the Putative Beneficial Role of Vitamin-D. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. T. 22. № 10. P. 5251. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105251>
 86. Annweiler C., Beaudenon M., Gautier J., Simon R., Dubée V., Gonsard J., et al. COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020. T. 21. № 1. P. 1031. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04928-5>
 87. Smilowitz N.R., Kunichoff D., Garshick M., Shah B., Pillinger M., Hochman J.S., et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal*. 2021. T. 42. № 23. P. 2270–2279. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1106>
 88. Quesada-Gomez J.M., Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporosis International*. 2018. T. 29. № 8. P. 1697–1711. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4520-y>
 89. Данилевич Т.Д., Распутіна Л.В. Вплив гострих ускладнень на перебіг та наслідки важкого COVID-19: клінічний аналіз та визначення предикторів смертності. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2025. № 1(33). С. 103–111. URL: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/715>
 90. Распутіак О.В., Гавриленко Т.І., Підгайна О.А., Трємбовецька О.М., Ломаковський О.М., Шнайдер Л.М. Серцево-судинні ускладнення при COVID-19: літературний огляд патофізіології та клінічних доказів кардіоваскулярного пошкодження. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2024. № 2(32). С. 92–104. URL: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/653>
 - respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(5):276–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6)
 79. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules*. 2021;11(11):1624. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
 80. Pinheiro MM, Fabbri A, Infante M. Cytokine storm modulation in COVID-19: a proposed role for vitamin D and DPP-4 inhibitor combination therapy (VIDPP-4i). *Immunotherapy*. 2021;13(9):753–65. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0237>
 81. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*. 2020;12(5):1248. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051248>
 82. Krummel T, Ingwiller M, Keller N, Prinz E, Charlin E, Bazin D, et al. Effects of high- vs low-dose native vitamin D on albuminuria and the renin-angiotensin-aldosterone system: a randomized pilot study. *International Urology and Nephrology*. 2022;54(4):895–905. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02968-6>
 83. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2946–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.016>
 84. Wang P, Tan ZX, Fu L, Fan YJ, Luo B, Zhang ZH, et al. Gestational vitamin D deficiency impairs fetal lung development through suppressing type II pneumocyte differentiation. *Reproductive Toxicology*. 2020;94:40–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.03.087>
 85. Peng MY, Liu WC, Zheng JQ, Lu CL, Hou YC, Zheng CM, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 infection and the putative beneficial role of vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(10):5251. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105251>
 86. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, et al. COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1031. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04928-5>
 87. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal*. 2021;42(23):2270–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1106>
 88. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporosis International*. 2018;29(8):1697–711. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4520-y>
 89. Danilevych TD, Rasputina LV. Impact of acute complications on the course and outcomes of severe COVID-19: clinical analysis and mortality predictors. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2025;1(33):103–11. (In Ukrainian). URL: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/715>
 90. Rasputniak OV, Havrylenko TI, Pidhayna OA, Trembovetska OM, Lomakovskiy OM, Shnaider LM. Cardiovascular complications in COVID-19: literature review of pathophysiology and clinical evidence of cardiovascular injury. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2024;2(32):92–104. (In Ukrainian). URL: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/653>

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень пов'язані з глибоким вивченням взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і COVID-19 у рамках систематичних оглядів із метааналізом проспективних рандомізованих контрольованих досліджень на популяційному рівні.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України «Інфекційні та соматичні захворювання у дітей: особливості перебігу

Prospects for further research

Prospects of further research are related to in-depth investigate of the matter of the relation of vitamin D deficiency and COVID-19 in systematic reviews with meta-analysis of populational prospective randomized controlled trials.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Funding information

The article is a fragment of the planned scientific research work of the Department of Pediatrics of the Educational and Scientific of the Medical Institute of Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Infectious and somatic diseases in children:

на сучасному етапі та шляхи удосконалення їх лікування», номер державної реєстрації 0120U102150, термін виконання: 2020–2025 рр, керівник – завідувач кафедри педіатрії, доктор медичних наук, професор О.І. Сміян.

Подяка

Висловлюємо подяку керівництву Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сміян Олександр Іванович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Троїцька, буд. 28, м. Суми, Україна, 40021;
e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua
моб.: +38 (050) 631-60-05

Внесок автора: формулювання мети роботи, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Голіук Катерина Олегівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Троїцька, буд. 28, м. Суми, Україна, 40021;
e-mail: k.holiuk@med.sumdu.edu.ua
моб.: +38 (050) 931-58-16

Внесок автора: формулювання мети роботи, написання тексту статті, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, формулювання висновків.

Васильєва Олена Геннадіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Троїцька, буд. 28, м. Суми, Україна, 40021;
e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua
моб.: +38 (066) 734-23-08

Внесок автора: написання тексту статті, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Манько Юлія Анатоліївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Троїцька, буд. 28, м. Суми, Україна, 40021;
e-mail: y.mozgova@med.sumdu.edu.ua
моб.: +38 (095) 537-24-54

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання тексту статті.

features of the course at the current stage and ways to improve their treatment», state registration number 0120U102150, implementation period: 2020–2025, supervisor – Head of the Department of Pediatrics, Doctor of Medical Sciences, Professor O.I. Smiyan.

Acknowledgments

We express our gratitude to the leadership Educational and Scientific of the Medical Institute of Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Smiyan Oleksandr Ivanovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Educational and Scientific of the Medical Institute of Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 28 Troitska Str., Sumy, Ukraine, 40021;
e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua
tel: +38 (050) 631-60-05

Author's contribution: formulation of the research aim, article editing, final approval of the article.

Holiuk Kateryna Olehivna – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pediatrics of the Educational and Scientific of the Medical Institute of Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 28 Troitska Str., Sumy, Ukraine, 40021;
e-mail: k.holiuk@med.sumdu.edu.ua
tel: +38 (050) 931-58-16

Author's contribution: formulation of the research aim, writing the article text, data analysis and statistical processing, formulation of conclusions.

Vasilyeva Olena Hennadiyivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics of the Educational and Scientific of the Medical Institute of Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 28 Troitska Str., Sumy, Ukraine, 40021;
e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua
tel: +38 (066) 734-23-08

Author's contribution: writing the article text, data analysis and statistical processing.

Manko Yuliia Anatoliivna – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pediatrics of the Educational and Scientific of the Medical Institute of Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 28 Troitska Str., Sumy, Ukraine, 40021;
e-mail: y.mozgova@med.sumdu.edu.ua
tel: +38 (095) 537-24-54

Author's contribution: data analysis and interpretation, writing the article text.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-09>
УДК: 616.5-002.52-036:[616.98:578.834.1SARS-CoV-2



COVID-19 як тригер системних захворювань: у центрі уваги системний червоний вовчак

Шоп І.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2027-3335>, e-mail: i.shop@karazin.ua
Тихонова Т.М.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>, e-mail: tmytkhonova@karazin.ua
Аль-Травнех О.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-4049-6365>, e-mail: olena.altrawneh@karazin.ua
Іманова Н.І.², <https://orcid.org/0000-0002-3092-4138>, e-mail: imanova_n@ukr.net
Олійник В.С.³, <https://orcid.org/0009-0005-8314-2710>, e-mail: wlena.always18@ukr.net

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №25»
Харківської обласної ради, Харків, Україна

COVID-19 as a trigger for systemic diseases: a focus on systemic lupus erythematosus

Shop I.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2027-3335>, e-mail: i.shop@karazin.ua
Tykhonova T.M.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>, e-mail: tmytkhonova@karazin.ua
Al-Trawneh O.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-4049-6365>, e-mail: olena.altrawneh@karazin.ua
Imanova N.I.², <https://orcid.org/0000-0002-3092-4138>, e-mail: imanova_n@ukr.net
Oliinyk V.S.³, <https://orcid.org/0009-0005-8314-2710>, e-mail: wlena.always18@ukr.net

¹V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Multidisciplinary Hospital No. 25»
of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

COVID-19, системний червоний вовчак, аутоімунні запальні захворювання, імунна дисрегуляція.

Для кореспонденції:

Шоп Ірина Вячеславівна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра внутрішньої
медицини;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail: i.shop@karazin.ua

© Шоп І.В., Тихонова Т.М.,
Аль-Травнех О.В., Іманова Н.І.,
Олійник В.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. COVID-19, викликаний коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2), вплинув на глобальну охорону здоров'я з моменту своєї появи. Крім гострих респіраторних симптомів, COVID-19 є тригером запуску системних впливів, які здатні вражати кілька органів і призводить до широкого спектра запальних та аутоімунних реакцій. Однією із проблем, що викликають зростання занепокоєння, є здатність COVID-19 провокувати розвиток або посилювати системні імунітопосередковані захворювання.

Мета роботи – аналіз клінічного випадку пацієнтки з вперше встановленим діагнозом системного червоного вовчака (СЧВ) після перенесеної коронавірусної інфекції для вивчення довгострокових ефектів COVID-19 на імунну систему та розбір можливих труднощів у діагностиці, вибір тактики ведення таких пацієнтів для запобігання або пом'якшення аутоімунних ускладнень.

Матеріали та методи. Представлена історія захворювання жінки 27 років зі скаргами на слабкість, підвищення температури до 39°C, біль у суглобах, набряк обличчя, губ, петехіально-папульозні висипання на обличчі (крила носа, лоб, підборіддя), виразки у ротовій порожнині. Проведено диференційну діагностику та встановлено діагноз СЧВ із подальшим аналізом перебігу захворювання і ускладнень.

Результати та їх обговорення. Описано труднощі встановлення діагнозу та особливості розвитку СЧВ після перенесеної COVID-19 інфекції.

Висновки. COVID-19 продемонстрував свою здатність впливати на організм за межами дихальної системи. Його потенційна роль у запуску аутоімунних станів, таких як СЧВ, наголошує на важливості розуміння взаємозв'язку між інфекційними захворюваннями та аутоімунними розладами. Зв'язок між COVID-19 та розвитком або загостренням СЧВ вказує на необхідність підвищеної медичної пильності та адаптованих стратегій лікування для вразливих груп населення.

Для цитування:

Шоп І.В., Тихонова Т.М., Аль-Травнех О.В., Іманова Н.І., Олійник В.С. COVID-19 як тригер системних захворювань: у центрі уваги системний червоний вовчак. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 2(53). С. 269–279. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-09>*

Keywords:

COVID-19, systemic lupus erythematosus, autoimmune inflammatory diseases, immune dysregulation.

For correspondence:

Shop Iryna Vyacheslavivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of
Ukraine, Department of Internal Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: i.shop@karazin.ua

© Shop I.V., Tykhonova T.M.,
Al-Trawneh O.V., Imanova N.I.,
Oliynyk V.S., 2025

ABSTRACT

Background. COVID-19, caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has profoundly impacted global health since its emergence. Beyond its acute respiratory symptoms, COVID-19 is recognized for its systemic effects, capable of impacting multiple organs and triggering a range of inflammatory and autoimmune responses. One area of growing concern is the potential of COVID-19 to induce or exacerbate systemic autoimmune-mediated diseases.

Purpose – to analyze the clinical case of a patient diagnosed for the first time with systemic lupus erythematosus (SLE) following a COVID-19 infection. The study aims to investigate the long-term effects of COVID-19 on the immune system and explore possible challenges in diagnosis and management strategies to prevent or mitigate autoimmune complications in such patients.

Materials and Methods. The case history of a 27-year-old woman is presented, including complaints of weakness, fever up to 39°C, joint pain, facial and lip swelling, petechial-papular rashes on the face (nasal wings, forehead, chin), and oral ulcers. Differential diagnosis was conducted, leading to the diagnosis of SLE. The course of the disease and associated complications were subsequently analyzed.

Results and discussion. Challenges in diagnosing SLE and its development following COVID-19 infection are described.

Conclusions. COVID-19 has demonstrated its ability to affect the body beyond the respiratory system. Its potential role in triggering autoimmune conditions such as SLE underscores the importance of understanding the connection between infectious diseases and autoimmune disorders. The link between COVID-19 and the development or exacerbation of SLE highlights the need for heightened medical vigilance and tailored treatment strategies for vulnerable population groups.

For citation:

Shop IV, Tykhonova TM, Al-Trawneh OV, Imanova NI, Oliynyk VS. COVID-19 as a trigger for systemic diseases: a focus on systemic lupus erythematosus. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2025; 33(2(53)):269–279. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>*

ВСТУП

Спалах COVID-19 виявив складні взаємозв'язки між вірусними інфекціями та аутоімунними захворюваннями. Коронавірус SARS-CoV-2 несе підвищення ризику погіршення перебігу у хворих із вже наявними аутоімунними станами. З іншого боку, COVID-19 може одночасно сприяти виникненню у раніше здорових осіб імуноопосередкованих запальних хвороб, таких як системний червоний вовчак (СЧВ) [1, 2].

Станом на грудень 2023 року у світі зафіксовано понад 772 млн випадків COVID-19 і 7 млн смертей, що підкреслює масштаби пандемії [3]. Зазначене обґрунтувало необхідність проведення досліджень з вивчення основних патогенетичних ланок цієї інфекції та розробки ефективних методів лікування. На теперішній час отримані дані щодо впливу імунної дисрегуляції у виникненні та прогресуванні COVID-19. Відповідно до отриманих результатів, доведено роль прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), рівень якого корелює зі ступенем тяжкості COVID-19. Це свідчить про роль цитокіну ІЛ-6 у розвитку системного запалення з порушенням мікроциркуляції та виникненням пневмонії при COVID-19 [4, 5].

COVID-19 характеризується активацією прокоагуляційних процесів, що навіть можуть призвести до розвитку летальних наслідків [5]. Найчастіше повідомляють

INTRODUCTION

The outbreak of COVID-19 has revealed intricate connections between viral infections and autoimmune diseases. The SARS-CoV-2 coronavirus increases the risk of exacerbating conditions in patients already suffering from autoimmune diseases. On the other hand, COVID-19 can also induce immune-mediated inflammatory diseases in previously healthy individuals, such as systemic lupus erythematosus (SLE) [1, 2].

As of December 2023, over 772 million cases of COVID-19 and 7 million deaths have been recorded worldwide, underscoring the pandemic's scale [3]. This has justified the need for studies investigating the primary pathogenetic mechanisms of this disease and developing effective treatments. Current data highlight the role of immune dysregulation in the onset and progression of COVID-19. Research has shown the role of pro-inflammatory cytokines, particularly interleukin-6 (IL-6), whose level correlates with COVID-19 severity. This indicates its role in systemic inflammation, disrupted microcirculation, and pneumonia in COVID-19 [4, 5].

COVID-19 is characterized by activation of procoagulatory processes, which can even lead to fatal events [5]. The most commonly reported are coagulation and fibrinolytic disorders associated with increased

про коагуляційні та фібринолітичні порушення, що асоційовані зі збільшенням рівня Д-димеру (ДД), і їх зв'язок із прогнозом захворювання. Патолофізіологія дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), асоційованого з COVID-19, значно відрізняється від такої в разі септичного ДВЗ-синдрому. Необхідно зазначити, що при коронавірусній хворобі мають місце ускладнення як тромботичного, так і геморагічного характеру, а ризик тромбозу охоплює макро- та мікроциркуляцію [5].

Динаміка загострень COVID-19 при ревматичних захворюваннях була широко вивчена протягом останніх 3-х років. Деякі дослідження повідомляли про підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 у хворих з ревматичною патологією, тоді як інші не дотримуються цієї точки зору. Відносно до пацієнтів із СЧВ, дані про захворюваність на COVID-19 і прогноз надходять переважно з серій випадків, звітів, обсерваційних і ретроспективних досліджень, але докази є суперечливими. Окрім того, мало інформації отримано щодо впливу COVID-19 на СЧВ порівняно з іншими ревматичними хворобами [1].

Основне аутоімунне запальне ревматичне захворювання (AIIRD) було описано з початку пандемії як фактор, який може збільшити як ризик виникнення COVID-19, так і ймовірність несприятливих наслідків цього стану через добре відому схильність до інфекцій у цих пацієнтів завдяки аутоімунній дизрегуляції, наявності пошкоджень органів та супутнього застосування імуносупресивних препаратів [2].

Крім того, італійське дослідження з реєстру CONTROL-19, у ході якого було проведено спостереження за хворими з аутоімунними запальними захворюваннями (AIIRDs), виявило, що у пацієнтів з СЧВ частіше розвивалися тяжкі ускладнення COVID-19 порівняно з особами, які мали інші ревматичні хвороби [1]. Отримані дані пояснюються змінами імунної відповіді та застосуванням імуносупресивної терапії. Загалом, пацієнти з аутоімунними порушеннями мають підвищений ризик серйозних наслідків вірусної інфекції, що ускладнює лікування основного захворювання.

Результати парижського дослідження (APHP Clinical Data Warehouse) засвідчили, що серед 4533 пацієнтів із СЧВ, відомості про яких були отримані із бази клінічних даних Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, госпіталізація через COVID-19 більшості з них була пов'язана із підвищеним ризиком загострення СЧВ [6]. Вивчення даних аналітичної платформи Національної служби охорони здоров'я Англії OpenSAFELY також продемонструвало, що хворі на СЧВ мають значно підвищений ризик госпіталізації та смертності від COVID-19 порівняно із загальною популяцією. Зокрема, пацієнти з вовчаком, які заразилися COVID-19, часто потребували інтенсивної терапії та стикалися з ускладненнями, що впливають на різні органи та системи [7]. Однак в клінічному випробуванні «Solidarity» оцінюється протилежна гіпотеза. Стверджується, що підвищена біодоступність Інтерферону типу 1 (IFN) при СЧВ сприяє підвищенню резистентності організму до інфекції SARS-CoV2 і забезпечує певний ступінь захисту від тяжкої форми COVID-19 у цій групі пацієнтів [8].

СЧВ – це хронічне аутоімунне захворювання, яке характеризується поширеним запаленням і пошкодженням тканин із подальшим ураженням різних органів, включаючи шкіру, суглоби, нирки та центральну

D-dimer (DD) levels and their relationship with disease prognosis. The pathophysiology of disseminated intravascular coagulation (DIC) associated with COVID-19 significantly differs from septic DIC syndrome. It should be noted that complications of both thrombotic and hemorrhagic nature occur in coronavirus disease, with the risk of thrombosis encompassing both macro- and microcirculation [5].

The dynamics of COVID-19 exacerbations in rheumatic diseases have been extensively studied over the past three years. Some studies reported an increased risk of severe COVID-19 in patients with rheumatic pathology, while others do not adhere to this perspective. Regarding SLE patients, data on COVID-19 incidence and prognosis primarily derive from case series, reports, observational, and retrospective studies, but the evidence is conflicting. Furthermore, limited information is available on the impact of COVID-19 on SLE compared to other rheumatic diseases [1].

Autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD) have been described since the pandemic's onset as a factor potentially increasing the risk of COVID-19 and unfavorable disease outcomes due to patients' known susceptibility to infections arising from autoimmune dysregulation, organ damage, and concurrent immunosuppressive therapy [2].

Additionally, the Italian CONTROL-19 registry study monitoring autoimmune inflammatory diseases (AIIRDs) found that patients with SLE were more likely to develop severe COVID-19 complications compared to those with other rheumatic diseases [1]. These findings are explained by immune response changes and immunosuppressive therapy. Overall, patients with autoimmune diseases are at increased risk of severe viral infection outcomes, complicating primary disease treatment.

Results from the Paris study (APHP Clinical Data Warehouse) showed that among 4,533 patients with SLE obtained from the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris clinical database, hospitalization for COVID-19 was associated with an increased risk of SLE exacerbation in most of them. [6]. Data from England's NHS OpenSAFELY platform demonstrated that SLE patients face a significantly higher risk of hospitalization and mortality from COVID-19 compared to the general population. Specifically, lupus patients infected with COVID-19 often required intensive care and experienced complications affecting various organs and systems [7]. However, the Solidarity clinical trial evaluates the opposite hypothesis, asserting that increased Type 1 Interferon (IFN) bioavailability in SLE protects against SARS-CoV-2 infection, providing a degree of protection from severe COVID-19 in this group of patients [8].

SLE is a chronic autoimmune disease characterized by widespread inflammation and tissue damage, leading to the impairment of various organs, including the skin, joints, kidneys, and central nervous system. SLE arises from autoimmune aggression, which results in chronic inflammation. The exact causes of SLE remain unclear, but genetic, hormonal, and environmental factors are believed to play a role. Components such as complement activation, induction of IFN, apoptosis, and infections, particularly Epstein-Barr Virus (EBV), are key elements of the disease's pathogenesis [9, 10]. Understanding

нервову систему. СЧВ виникає за умови виникнення аутоагресії, що призводить до хронічного запалення. Точні причини виникнення СЧВ досі не зрозумілі, але передбачається, що генетичні, гормональні та екологічні чинники відіграють певну роль. Такі ознаки, як активація комплементу, індукція IFN, апоптоз та інфікування, особливо вірусом Епштейна–Барра (ВЕБ), є важливими компонентами патогенетичних механізмів цього стану [9, 10]. Розуміння того, як ці різні компоненти поєднуються з розвитком хвороби у пацієнтів, схильних до СЧВ, залишається складною проблемою. Одним із тригерів виникнення або загострення опосередкованих імунних реакцій можуть бути вірусні інфекції, зокрема COVID-19 [11].

Добре задокументована здатність вірусу викликати гіперзапальний стан, який називається «цитокіновим штормом». Цей «шторм» характеризується надмірною продукцією прозапальних цитокінів, які можуть призвести до серйозного пошкодження тканин та відмови органів. Імунна дизрегуляція при COVID-19 має певні подібності з аутоімунним феноменом, що робить його потенційним тригером для аутоімунних захворювань, таких як СЧВ. Тому деякі клінічні звіти та дослідження припускають, що COVID-19 може бути каталізатором початку аутоімунних захворювань або посилювати вже існуючі аутоімунні стани [12, 13].

Механізми, завдяки яким SARS-CoV-2 може про-вокувати СЧВ, багатофакторні. Отримані результати низки досліджень показують, що вірус може змінювати функції імунної системи через різні порушення, такі як молекулярна мімікрія та надмірна стимуляція IFN-I. Молекулярна мімікрія – це стан, коли вірусні антигени нагадують власні антигени організму, змушуючи імунну систему атакувати тканини організму. Також вірус може підвищувати вивільнення аутоантигенів через пошкодження клітин, що призводить до втрати імунологічної толерантності. Нарешті, прозапальне середовище, яке створює COVID-19, може посилювати аутоімунні реакції у сприйнятливих людей. Аутоантитіла до IFN-I та нейтралізуючі аутоантитіла до IFN-I – обидва залучені до механізмів активації СЧВ та відповіді на інфекцію SARS-CoV-2. Високий титр нейтралізуючих анти-IFN-I захищає від спалахів вовчака, але створює схильність до тяжкої форми COVID-19 [12–14]. За таких умов гіперпродукція IFN-I, що спричинена SARS-CoV-2, може перевершити захисну роль анти-IFN-I при СЧВ і сприяти загостренню вовчака [15].

Крім того, тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з поганим прогнозом у пацієнтів із СЧВ [16, 17]. Скорочення прийому імуносупресивних препаратів через тяжку форму COVID-19 може збільшити ризик загострення СЧВ. У невеликих звітах повідомлялося про спалахи СЧВ після перенесеного COVID-19 [15, 18–20], але такий зв'язок не оцінювався шляхом проведення систематизованих досліджень. Ці порушення імунної системи є критично важливими для розуміння того, як COVID-19 може спровокувати або погіршити перебіг СЧВ.

Отже COVID-19 представляє унікальну проблему для пацієнтів із СЧВ. З одного боку, ці пацієнти можуть мати підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 через імуносупресивне лікування СЧВ. З іншого боку, інфекція може стати тригером розвитку аутоімунного запального захворювання або призвести до загострення перебігу. Лікарі повинні ретельно збалансувати

how these components interplay in the development of the disease in SLE-prone individuals remains a complex challenge. Viral infections, such as COVID-19, can act as triggers for the initiation or exacerbation of immune-mediated reactions [11].

The virus's ability to provoke a hyperinflammatory state, termed a «cytokine storm», is well documented. This storm is characterized by excessive production of pro-inflammatory cytokines that can cause severe tissue damage and organ failure. Immune dysregulation in COVID-19 shares some similarities with autoimmune phenomena, making it a potential trigger for autoimmune diseases such as SLE. Consequently, clinical reports and studies suggest that COVID-19 may act as a catalyst for the onset of autoimmune diseases or exacerbate existing autoimmune conditions [12, 13].

The mechanisms by which SARS-CoV-2 can provoke SLE are multifaceted. Numerous studies suggest that the virus can alter immune system function through various disruptions, such as molecular mimicry and excessive IFN-I stimulation. Molecular mimicry occurs when viral antigens resemble the body's own antigens, causing the immune system to attack the body's tissues. Additionally, the virus can increase the release of autoantigens due to cell damage, leading to a loss of immune tolerance. Lastly, the pro-inflammatory environment created by COVID-19 can amplify autoimmune reactions in susceptible individuals. Autoantibodies to IFN-I and neutralizing autoantibodies to IFN-I are both implicated in SLE activation mechanisms and response to SARS-CoV-2 infection. A high titer of neutralizing anti-IFN-I antibodies protects against lupus flares but predisposes individuals to severe forms of COVID-19 [12–14]. In such cases, the hyperproduction of IFN-I induced by SARS-CoV-2 may override the protective role of anti-IFN-I in SLE and contribute to lupus exacerbation [15].

Moreover, severe COVID-19 is associated with poor prognosis in SLE patients [16, 17]. Reducing the use of immunosuppressive drugs due to severe COVID-19 can increase the risk of lupus flares. Small-scale reports have noted lupus flare-ups following COVID-19 [15, 18–20], but this association has not been systematically studied. These immune system disruptions are critically important to understanding how COVID-19 can provoke or worsen SLE progression.

Thus, COVID-19 represents a unique challenge for patients with SLE. On the one hand, these patients may have an increased risk of severe COVID-19 due to the immunosuppressive treatment for SLE. On the other hand, the infection may trigger the development of the disease or lead to its exacerbation. Physicians must carefully balance SLE treatment and the risks associated with COVID-19, considering preventive measures to avoid infection as well as the need to control autoimmune inflammation. In clinical practice, the verification of SLE against the backdrop of COVID-19 can pose significant challenges.

лікування СЧВ та ризику, які пов'язані з COVID-19, враховуючи профілактичні заходи для запобігання інфекції, так і необхідність контролю аутоімунного запалення. У клінічній практиці верифікація СЧВ на тлі COVID-19 може викликати значні труднощі.

Мета роботи – аналіз клінічного випадку пацієнтки з вперше встановленим діагнозом СЧВ після перенесеної коронавірусної інфекції для вивчення довгострокових ефектів COVID-19 на імунну систему та розбір можливих труднощів у діагностиці, вибір тактики ведення таких пацієнтів для запобігання або пом'якшення аутоімунних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження та всі діагностично-лікувальні методики використані в дослідженні проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Опис клінічного випадку

До міської клінічної лікарні №25 м. Харкова 18.01.2021 р. була госпіталізована хвора 27 років зі скаргами на слабкість, підвищення температури до 39°C, біль у суглобах, набряк обличчя, губ, петехіально-папульозні висипання на обличчі (крила носа, лоб, підборіддя), виразки у ротовій порожнині.

З анамнезу відомо, що у вересні 2020 року на 2 тижні виїздила до Єгипту, спеціально не засмагала (білошкіра), але відзначала виражене почервоніння шкіри в ділянці спинки та крил носа з окремими елементами петехіально-папульозного висипу. Самостійно здавала щомісяця аналізи крові (у всіх аналізах до жовтня місяця – всі показники визначалися в межах норми, максимальна швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ – 8 мм/год).

У жовтні 2020 року перехворіла на COVID-19 (офіційно підтверджено ПЛР, був лікарняний лист), температура піднімалася до 39°C, приймала вітаміни С, D3, парацетамол при високій температурі. Після одужання продовжувала зберігатися температура: вранці 37,2°C, увечері підвищувалася до 37,5-37,8°C, з'явилися головні болі (тиск у скронях), поганий сон, іноді запаморочення. Звернулася до невропатолога 26.10.2020 р. Призначено МРТ, при обстеженні патології виявлено не було. За призначенням лікаря отримувала ін'єкційно вітаміни групи В: В1, В6, В12, пірацетам, седативні препарати. Головні болі зменшилися, але підвищена температура трималася постійно від 37,5°C вранці до 38°C ввечері.

З цього приводу в кінці листопада 2020 року направлена до інфекціоніста, де були проведені аналізи на різні вірусні інфекції (СНІД, гепатити, герпес, Епштейна–Барр, коронавірусну інфекцію, малярію – результати всі негативні). Проведено УЗД лімфатичних вузлів та щитоподібної залози. Приблизно в середині грудня 2020 року приймала левофлоксацин протягом 14 днів. Застосування препарату виявилось неефективним, температурна реакція зберігалася. Після цього обстежена на рівень гормонів щитоподібної залози.

Objective – to analyze the clinical case of a patient diagnosed for the first time with systemic lupus erythematosus (SLE) following a COVID-19 infection. The study aims to investigate the long-term effects of COVID-19 on the immune system and explore possible challenges in diagnosis and management strategies to prevent or mitigate autoimmune complications in such patients.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study design and all diagnostic and treatment methodologies used were conducted in accordance with the written consent of participants and the ethical principles outlined in the Helsinki Declaration («Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects») and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)».

Description of a clinical case

On January 18, 2021, a 27-year-old female patient was hospitalized at City Clinical Hospital № 25 in Kharkiv with complaints of weakness, a fever of up to 39°C, joint pain, facial swelling, petechial-papular rashes on the face (nasal wings, forehead, chin), and ulcers in the oral cavity.

From anamnesis morbi, it is known that in September 2020, the patient traveled to Egypt for two weeks. Although she did not sunbathe intentionally (fair-skinned), she noted significant redness of the skin on the bridge and wings of the nose, accompanied by isolated petechial-papular rash elements. She independently underwent monthly blood tests, which showed all parameters within normal limits until October, with a maximum ESR of 8 mm/hour.

In October 2020, she contracted COVID-19 (officially confirmed by PCR, accompanied by a sick leave). Her temperature rose to 39°C, and she took vitamins C, D3, and paracetamol for high fever. After recovery, a persistent low-grade fever was observed: 37.2°C in the morning and 37.5–37.8°C in the evening. She experienced headaches (pressure in the temples), poor sleep, and occasional dizziness. On October 26, 2020, she consulted a neurologist and underwent an MRI, which revealed no pathology. The neurologist prescribed injections of B vitamins (B1, B6, B12), piracetam, and sedative medications. Headaches subsided, but the fever persisted, ranging from 37.5°C in the morning to 38°C in the evening.

At the end of November 2020, she was referred to an infectious disease specialist. She underwent tests for various viral infections (HIV, hepatitis, herpes, Epstein-Barr virus, coronavirus infection, malaria), all of which yielded negative results. Ultrasound examinations of the lymph nodes and thyroid gland were performed. Around mid-December 2020, she was prescribed levofloxacin for 14 days, which proved ineffective as the fever remained. Subsequently, thyroid hormone levels, including TPO antibodies, were evaluated and found to be within normal

Всі показники, включаючи антитіла до ТПО, визначалися в межах норми. Зроблено аналіз на вітамін Д. У зв'язку зі зниженням рівня вітаміну Д до 26 нг/мл призначено Вітамін Д по 600 МЕ*3 рази/добу. Але стан хворої погіршувався, з'явилися афти на слизовій оболонці рота. З 11.01.2021 р. призначений флюконазол. На тлі лікування флюконазолом стан хворої погіршився: виразки поширилися на всю поверхню слизової рота, набрякли губи, останні три дні не могла їсти, температура трималася на рівні 39°C, з'явилися набряки та біль у колінних та гомілковостопних суглобах, стала загальмована. Була викликана бригада невідкладної медичної допомоги, хвору госпіталізували. Черговий лікар приймального відділення (гематолог), оцінивши дані аналізів крові (гіпохромна анемія, лейкопенія – $2,27 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопенія – $134 \times 10^9/\text{л}$, підвищена ШОЕ до 60 мм/год), госпіталізував пацієнтку до гематологічного відділення з підозрою на мієлолейкоз.

Була призначена гормональна терапія (метипред 250 мг/добу в/в крап.), на тлі якої стан пацієнтки став покращуватись. Зменшився набряк обличчя, зникли виразки у роті, зменшилися запальні прояви з боку суглобів.

У підсумку на підставі змін у крові (гіпохромна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищена ШОЕ), у сечі значна протеїнурія, характерних клінічних проявів (підвищена температура, набряк обличчя, виразки у ротовій порожнині, біль у суглобах, лімфаденопатія), статі, віку, виключення за допомогою імуногістохімічного дослідження мієлолейкозу, ефекту від терапії гормонами був припущений діагноз СЧВ (справжній чи медикаментозний). Проведено аналіз оцінки антинуклеарних аутоантитіл (виявлені ANA Ig G), та додатковий аналіз на антитіла до дволанцюгової ДНК. Отримані результати: анти-dsDNA 123 U/ml при нормі 0–25.

Для встановлення діагнозу були використані критерії СЧВ (EULAR/ACR, 2019) за наявності позитивних антиядерних антитіл (ANA) в титрі $\geq 1:80$ на HEp 2 клітинах. Якщо тест відсутній, захворювання не слід класифікувати як СЧВ; якщо наявний, треба застосувати додаткові критерії [21]. Після дообстеження та врахування клінічних проявів пацієнтці встановлено заключний діагноз: СЧВ, активна фаза, активність 2 ст. Підгострий перебіг. Ураження шкіри (еритема обличчя у вигляді «метелика»), суглобів (поліартралгії). Ураження слизової оболонки (афти ротової порожнини). Системна лімфаденопатія. Ураження нирок (протеїнурія). Імунологічний феномен (позитивні антитіла до дволанцюгової ДНК, ANA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Утруднена діагностика СЧВ у даному випадку була зумовлена наявністю неспецифічних симптомів запалення різних органів, латентним перебігом та несвоєчасним проведенням імунологічного обстеження, необхідного ще на етапі транзитного підвищення температури тіла впродовж тривалого часу. Зазначене призвело до необґрунтованого призначення пацієнтці великої кількості препаратів різних фармакологічних груп. Як наслідок, спостерігався розвиток ускладнень з прогресуючим погіршенням стану пацієнтки. Також виникла необхідність проведення диференціації генезу аутоімунного стану.

A Vitamin D test revealed a deficiency (26 ng/ml), and she was prescribed Vitamin D at 600 IU three times a day. Despite treatment, her condition deteriorated, and oral mucosal ulcers appeared. On January 11, 2021, fluconazole was prescribed. However, her condition worsened on fluconazole: ulcers spread across the oral mucosa, her lips became swollen, and for three days, she was unable to eat. Her fever reached 39°C, accompanied by swelling and pain in the knee and ankle joints and a slowed response. An emergency medical team hospitalized her.

The on-call doctor in the hematology department, upon evaluating her blood test results (hypochromic anemia, leukopenia at $2.27 \times 10^9/\text{L}$, thrombocytopenia at $134 \times 10^9/\text{L}$, and elevated ESR at 60 mm/hour), admitted her to the hematology department on suspicion of myeloid leukemia.

Hormonal therapy (methylprednisolone 250 mg/day IV infusion) was initiated, leading to an improvement in her condition. Facial swelling decreased, oral ulcers resolved, and inflammatory joint symptoms diminished.

Based on blood abnormalities (hypochromic anemia, leukopenia, thrombocytopenia, elevated ESR), urine analysis (significant proteinuria), characteristic clinical manifestations (fever, facial swelling, oral ulcers, joint pain, lymphadenopathy), gender, age, the exclusion of myeloid leukemia via immunohistochemical study, and the response to hormonal therapy, a diagnosis of SLE (true or drug-induced) was suspected. Tests for antinuclear autoantibodies (ANA IgG) and double-stranded DNA antibodies (anti-dsDNA) were conducted. Results revealed elevated anti-dsDNA at 123 U/ml (normal range: 0–25).

For diagnosis, the 2019 EULAR/ACR SLE criteria were applied, which require the presence of positive ANA antibodies at a titer of $\geq 1:80$ on Hep-2 cells. If the test is absent, the disease cannot be classified as SLE; if present, additional criteria must be applied [21]. Following further examination and clinical assessment, the final diagnosis was established: SLE, active phase, activity grade 2, subacute course. Skin involvement (butterfly rash), joint involvement (polyarthralgia), mucosal involvement (oral aphthous ulcers), systemic lymphadenopathy, kidney involvement (proteinuria), and immunological findings (positive anti-dsDNA and ANA antibodies).

RESULTS AND DISCUSSION

The diagnostic challenges in this case were due to the presence of non-specific symptoms involving various organs, a latent course, and delays in conducting the necessary immunological tests during the prolonged febrile period. These factors led to the unjustified prescription of a wide range of drugs from different pharmacological groups. Consequently, complications developed, resulting in a progressive worsening of the patient's condition. Additionally, differentiation of the autoimmune condition's genesis was required.

A notable characteristic of SLE is its clinical heterogeneity [22]. It is essential to perform a thorough

Характерна ознака перебігу СЧВ – клінічна гетерогенність [22]. Слід уважно проводити диференційну діагностику СЧВ і «мімікерів», як-от медикаментозний вовчак, інші аутоімунні захворювання (синдром Шегрена (SSA+), дерматоміозит), інфекційні захворювання (інфекційний ендокардит, гепатит, парвовірус В19, ВІЛ, EBV, CMV), гематологічні злоякісні новоутворення, лімфома Ходжкіна, хвороба Каслмана, ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома, розсіяний склероз, хвороба Стілла, шкірні імітатори (розацеа, дерматоміозит тощо), інтерферопатії І типу, аутоімунний лімфопроліферативний синдром, гемофагоцитарний лімфогістiocитоз (особливо у дітей) [22].

Медикаментозний вовчак (МВ) – це аутоімунна патологія, яка зумовлена впливом ліків на організм з розвитком клінічних ознак, подібних до СЧВ [23]. МВ є яскравим прикладом ятрогенного тригера, що призводить до розвитку вовчака у генетично схильній людині. Понад 100 ліків були ідентифіковані як провокуючий МВ чинник, причому список розширювався з розробкою нових біологічних речовин щороку [23]. МВ має тенденцію бути менш тяжким, ніж СЧВ. При цьому стані симптоми зазвичай зникають після припинення прийому препарату, що викликав порушення. У даному випадку було призначено велику кількість препаратів, що саме і могло стати тригером розвитку захворювання. Нашій пацієнтці був проведений аналіз оцінки антинуклеарних аутоантитіл (ANA Ig G), який підтвердив наявність вовчака, а додатковий аналіз на антитіла до дволанцюгової ДНК (анти-dsDNA 123 U/ml при нормі 0-25) його істинність. Затримка у встановленні діагнозу СЧВ у цієї пацієнтки стала наслідком низки помилок у веденні та діагностиці. Недооцінка системних симптомів, невчасне залучення профільних спеціалістів та недостатнє використання сучасних діагностичних критеріїв призвели до погіршення стану пацієнтки, несвоєчасному встановленню діагнозу та, відповідно, затримки призначення адекватного лікування. Своєчасна діагностика та патогенетичне лікування таких пацієнтів може значно покращити результати терапії, зменшити ризик виникнення ускладнень та підвищити якість їх життя.

Не слід також випускати з поля зору той факт, що перші прояви захворювання (субфебрильна температура) почалися після перенесеної коронавірусної інфекції. COVID-19 міг стати тригером активізації аутоімунних реакцій, які призвели до розвитку або загострення СЧВ у пацієнтки. Врахування цього факту є важливим для подальшої тактики лікування та прогнозу захворювання. Важливим є також мультидисциплінарний підхід при веденні та наявності системного характеру симптомів, а саме співпраця між терапевтом, ревматологом, імунологом, нефрологом та гематологом для комплексного оцінювання стану пацієнта.

Пандемія COVID-19 спричинила загострення багатьох хронічних захворювань, включаючи цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, судинні, цереброваскулярні захворювання та інші [24, 25]. Водночас призвела до появи раніше невідомих симптомів і синдромів. Лікарі та дослідники по всьому світу згуртувалися, щоб знайти найбільш дієві підходи до стандартизації діагностичних критеріїв і терапевтичних стратегій як для самої коронавірусної інфекції, так і для патологічних станів, які виникають у результаті її впливу.

differential diagnosis of SLE and its «mimickers», such as drug-induced lupus, other autoimmune diseases (e.g., Sjögren's syndrome [SSA+], dermatomyositis), infectious diseases (e.g., infective endocarditis, hepatitis, parvovirus B19, HIV, EBV, CMV), hematologic malignancies (e.g., Hodgkin's lymphoma, Castleman disease, angioimmunoblastic T-cell lymphoma), type I interferonopathies, and others [22].

Drug-induced lupus (DIL) is an autoimmune condition triggered by medications that cause clinical signs resembling SLE [23]. DIL serves as a prominent example of an iatrogenic trigger that can lead to lupus in genetically predisposed individuals. Over 100 medications have been identified as potential DIL triggers, with this list expanding annually due to the development of new biologics [23]. DIL tends to be less severe than SLE, and its symptoms typically resolve after discontinuing the offending medication. In this case, the patient had been prescribed a wide range of medications, some of which may have acted as triggers for the disease.

The patient's ANA IgG analysis confirmed lupus, and additional testing for anti-dsDNA antibodies (123 U/ml, normal range: 0–25) established the diagnosis's authenticity. The delay in diagnosing SLE in this patient resulted from several management and diagnostic errors. These included underestimating systemic symptoms, delayed involvement of specialized physicians, and insufficient use of modern diagnostic criteria, leading to a deterioration in the patient's condition and delayed initiation of adequate treatment. Timely diagnosis and pathogenetic treatment can significantly improve therapeutic outcomes, reduce complications, and enhance the quality of life for such patients.

It is crucial to consider that the initial manifestations of the disease (low-grade fever) occurred following a COVID-19 infection. This infection could have acted as a trigger for the activation of autoimmune responses, leading to either the onset or exacerbation of SLE in the patient. Acknowledging this factor is essential for determining the subsequent treatment strategies and the disease prognosis. Equally important is the implementation of a multidisciplinary approach in managing the systemic nature of symptoms. Collaboration among a therapist, rheumatologist, immunologist, nephrologist, and hematologist is vital for a comprehensive assessment of the patient's condition and ensuring effective care.

The COVID-19 pandemic has triggered the exacerbation of numerous chronic diseases, including diabetes mellitus, arterial hypertension, vascular, and cerebrovascular conditions, among others [24, 25]. At the same time, it has led to the emergence of previously unknown symptoms and syndromes. Physicians and researchers worldwide have united to establish the most effective approaches for standardizing diagnostic criteria and therapeutic strategies, not only for COVID-19 but also for pathological conditions associated with its impact. One such condition is the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 (MIS-C) [26]. This syndrome, which is a rare complication, typically occurs 2–6 weeks after SARS-CoV-2 infection and represents a novel phenotype of hyperinflammatory disease with features resembling Kawasaki disease and toxic shock syndrome. In patients

Наприклад, одним з таких станів є мультисистемний запальний синдром у дітей, асоційований із COVID-19 (MIS-C) [26]. Цей синдром є нечастим ускладненням, яке зазвичай виникає через 2–6 тижнів після зараження SARS-CoV-2 та є новим фенотипом гіперзапального захворювання з ознаками хвороби Кавасаки та синдрому токсичного шоку. У пацієнтів із наявними або прихованими станами інфекція стимулює розвиток гіперзапальних реакцій, таких як «цитокиновий шторм», що, в свою чергу, може загострювати імунітопосередковані захворювання. Крім того, довгострокові наслідки, такі як постковідний синдром, ускладнюють реабілітацію пацієнтів через втому, когнітивні порушення і системні ураження. Ці виклики вимагають міждисциплінарного підходу до лікування і реабілітації хворих, що зумовлює необхідність об'єднання зусиль лікарів різних спеціалізацій для розробки ефективних терапевтичних та реабілітаційних стратегій [27].

ВИСНОВКИ

COVID-19 продемонстрував свою здатність впливати на організм далеко за межами дихальної системи. Його потенційна роль у запуску аутоімунних станів, таких як СЧВ, наголошує на важливості розуміння взаємозв'язку між інфекційними захворюваннями та аутоімунними розладами. Необхідні подальші дослідження з вивчення довгострокових ефектів COVID-19 на імунну систему та розробки алгоритму ведення хворих для запобігання або пом'якшення аутоімунних ускладнень. Пандемія COVID-19 відкрила нові можливості для аналізу зв'язку між вірусними інфекціями та аутоімунними захворюваннями. Нові знання можуть вплинути на перебіг цих порушень та покращити їх своєчасне виявлення з метою поліпшення прогнозу цих пацієнтів.

Залишаються актуальними питання моніторингу та впливу на аутоімунні стани в умовах інфекційних захворювань, таких як COVID-19. Зв'язок між COVID-19 та загостренням або розвитком СЧВ вказує на необхідність підвищеної медичної пильності та адаптованих стратегій лікування для вразливих груп населення.

with existing or latent conditions, the infection stimulates the development of hyperinflammatory responses, such as a «cytokine storm», which in turn may exacerbate immune-mediated diseases. Furthermore, long-term consequences like post-COVID syndrome complicate the rehabilitation of patients, manifesting through fatigue, cognitive impairments, and systemic organ damage. These challenges require an interdisciplinary approach to the treatment and rehabilitation of patients, which necessitates the combination of efforts of doctors of different specializations to develop effective therapeutic and rehabilitation strategies [27].

CONCLUSIONS

COVID-19 demonstrated its ability to affect the body far beyond the respiratory system. Its potential role in triggering autoimmune conditions such as SLE underscores the importance of understanding the relationship between infectious diseases and autoimmune disorders. Further research is needed to examine the long-term effects of COVID-19 on the immune system and to develop management strategies to prevent or mitigate autoimmune complications. The pandemic has provided new opportunities to study the interplay between viral infections and autoimmune diseases. New insights may influence the course of these disorders and improve their timely detection, ultimately enhancing patient outcomes.

Ongoing monitoring and investigation into the impact of infectious diseases like COVID-19 on autoimmune conditions remain critical. The link between COVID-19 and the exacerbation or development of SLE highlights the need for increased medical vigilance and tailored treatment strategies for vulnerable populations.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Scirocco C., Ferrigno S., Andreoli L., et al. COVID-19 prognosis in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: results from the CONTROL-19 Study by the Italian Society for Rheumatology. *Lupus Science & Medicine*. 2023. Vol. 10. Article e000945. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-000945>
- Emmi G., Bettoli A., Mattioli I., et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021. Vol. 39, № 3. P. 676–687. DOI: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/lekp1y>
- World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2024. URL: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- Rosas I.O., Bräu N., Waters M., et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384, № 16. P. 1503–1516. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
- Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*. 2021. Vol. 113, № 1. P. 45–57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
- Mageau A., Géraudin C., Sallah K., et al. Risk of systemic lupus erythematosus flare after COVID-19 hospitalization: a matched cohort study. *PLoS ONE*. 2024. Vol. 19, № 10. Article e0309316. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309316>

REFERENCES

- Scirocco C., Ferrigno S., Andreoli L., et al. COVID-19 prognosis in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: results from the CONTROL-19 Study by the Italian Society for Rheumatology. *Lupus Science & Medicine*. 2023;10:e000945. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-000945>
- Emmi G., Bettoli A., Mattioli I., et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021;39(3):676–87. DOI: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/lekp1y>
- World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2024. URL: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(16):1503–16. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
- Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*. 2021;113(1):45–57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
- Mageau A, Géraudin C, Sallah K, et al. Risk of systemic lupus erythematosus flare after COVID-19 hospitalization: a matched cohort study. *PLoS ONE*. 2024;19(10):e0309316. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309316>

7. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020. Vol. 584. P. 430–436. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
8. Horisberger A., Moi L., Ribi C., et al. Impact of COVID-19 pandemic on SLE: beyond the risk of infection. *Lupus Science & Medicine*. 2020. Vol. 7. Article e000408. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000408>
9. Lauryenka V., Harley J.B. The 330 risk loci known for systemic lupus erythematosus (SLE): a review. *Frontiers in Lupus*. 2024. Vol. 2. Article 1398035. DOI: <https://doi.org/10.3389/flupu.2024.1398035>
10. Harley I.T.W., Sawalha A.H. Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clinical Immunology*. 2022. Vol. 236. Article 108953. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108953>
11. Fernandez-Ruiz R., Paredes J.L., Niewold T.B. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Translational Research*. 2021. Vol. 232. P. 13–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.12.007>
12. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020. Vol. 370. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
13. Zhang Q., Bastard P., Liu Z., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020. Vol. 370. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>
14. Mathian A., Breillat P., Dorgham K., et al. Lower disease activity but higher risk of severe COVID-19 and herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus with preexisting autoantibodies neutralising IFN- α . *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022. Vol. 81. P. 1695–1703. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222549>
15. Mageau A., Nicaise Roland P., Goulenok T., et al. Systemic lupus erythematosus flare following SARS-CoV-2 infection: the implication of IFN α and anti-IFN α autoantibodies. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022. Vol. 40. P. 1450. DOI: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/5pubx8>
16. Mageau A., Papo T., Ruckly S., et al. Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022. Vol. 81. P. 569–574. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221599>
17. Mageau A., Aldebert G., Gysel D.V., et al. SARS-CoV-2 infection among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide epidemiological study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021. Vol. 80, № 8. P. 1101–1102. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220010>
18. Alharthy A., Faqih F., Nasim N., et al. COVID-19 in a patient with a flare of systemic lupus erythematosus: a rare case-report. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2020. Vol. 31. Article 101252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101252>
19. Naranjo-Millán J.A., Bedoya-Joaqui V., Cañas C.A. Systemic lupus erythematosus flare during SARS-CoV-2 infection: report of 3 cases presented during the fourth wave of the pandemic in Colombia. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 26, № 9. P. 1807–1810. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14657>
20. Nasser N., Kurban M., Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells and type I interferons in flares of systemic lupus erythematosus triggered by COVID-19. *Rheumatology International*. 2021. Vol. 41. P. 1019–1020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04825-3>
21. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019. Vol. 71, № 9. P. 1400–1412. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
22. Срудіна Є.Д., Трипілка С.А. Діагностика та лікування системного червоного вовчка. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2023. № 20(557). С. 43.
23. He Y., Sawalha A.H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018. Vol. 30, № 5. P. 490–497. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000522>
24. Loboda A., Kaldiaieva M., Klymenko N., et al. Features of COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024. Vol. 12, № 3. P. 660–669. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):660-669](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):660-669)
25. Зайков С.В. COVID-19 і коморбідні хронічні захворювання. *Infusion & Chemotherapy*. 2020. № 3. С. 5–10. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663033820203510>
26. Беш Л.В., Дедишин Л.П., Мацюра О.І., Герасимів С.В. Мультисистемний запальний синдром, асоційований із COVID-19 у дітей. Аналіз літератури та власний досвід. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 1(186). С. 83–87. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-13>
27. Valentyna V., Voitenko V., Valentyna P., et al. The role of pulmonary rehabilitation in recovery after COVID-19. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2022. Vol. 10, № 2. P. 196–204. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(2\):196-204](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):196-204)
7. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
8. Horisberger A, Moi L, Ribi C, et al. Impact of COVID-19 pandemic on SLE: beyond the risk of infection. *Lupus Science & Medicine*. 2020;7:e000408. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000408>
9. Lauryenka V, Harley JB. The 330 risk loci known for systemic lupus erythematosus (SLE): a review. *Frontiers in Lupus*. 2024;2:Article 1398035. DOI: <https://doi.org/10.3389/flupu.2024.1398035>
10. Harley ITW, Sawalha AH. Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clinical Immunology*. 2022;236:108953. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108953>
11. Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Translational Research*. 2021;232:13–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.12.007>
12. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
13. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>
14. Mathian A, Breillat P, Dorgham K, et al. Lower disease activity but higher risk of severe COVID-19 and herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus with preexisting autoantibodies neutralising IFN- α . *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:1695–703. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222549>
15. Mageau A, Nicaise Roland P, Goulenok T, et al. Systemic lupus erythematosus flare following SARS-CoV-2 infection: the implication of IFN α and anti-IFN α autoantibodies. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022;40:1450. DOI: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/5pubx8>
16. Mageau A, Papo T, Ruckly S, et al. Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:569–74. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221599>
17. Mageau A, Aldebert G, Gysel DV, et al. SARS-CoV-2 infection among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide epidemiological study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(8):1101–2. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220010>
18. Alharthy A, Faqih F, Nasim N, et al. COVID-19 in a patient with a flare of systemic lupus erythematosus: a rare case-report. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2020;31:101252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101252>
19. Naranjo-Millán JA, Bedoya-Joaqui V, Cañas CA. Systemic lupus erythematosus flare during SARS-CoV-2 infection: report of 3 cases presented during the fourth wave of the pandemic in Colombia. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2023;26(9):1807–10. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14657>
20. Nasser N, Kurban M, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells and type I interferons in flares of systemic lupus erythematosus triggered by COVID-19. *Rheumatology International*. 2021;41:1019–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04825-3>
21. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1400–12. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
22. Yehudina YD, Trypilka SA. Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Health of Ukraine in the 21st Century*. 2023;(20(557)):43. (In Ukrainian).
23. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(5):490–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000522>
24. Loboda A, Kaldiaieva M, Klymenko N, et al. Features of COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(3):660–9. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):660-669](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):660-669)
25. Zaikov SV. COVID-19 and comorbid chronic diseases. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;(3):5–10. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32902/2663033820203510>
26. Besh LV, Dedyshyn LP, Matsyura OI, Herasymov SV. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children: literature review and personal experience. *Odesa Medical Journal*. 2024;(1(186)):83–7. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-13>
27. Valentyna V, Voitenko V, Valentyna P, et al. The role of pulmonary rehabilitation in recovery after COVID-19. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2022;10(2):196–204. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(2\):196-204](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):196-204)

Перспективи подальших досліджень

Необхідним є подальше вивчення особливостей розвитку та прогресування аутоімунних захворювань, зокрема СЧВ, на тлі COVID-19 з метою удосконалення їх своєчасного виявлення та адекватного лікування при поєднанні з коронавірусною інфекцією.

Prospects for further research

Further investigation is needed into the features of the development and progression of autoimmune diseases, particularly systemic lupus erythematosus (SLE), in the context of COVID-19, in order to improve timely detection and appropriate treatment when combined with coronavirus infection.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest in relation to the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided or who sponsored the research.

Інформація про фінансування

Це дослідження не фінансувалося. Стаття є самостійним дослідженням, яке не пов'язане з НДР кафедри внутрішньої медицини.

Funding information

The study was not funded. The article is an independent study that is not related to the research of the Department of Internal Medicine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Шоп Ірина Вячеславівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022

е-mail: i.shop@karazin.ua

моб.: +38 (050) 955-99-74

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи; збір та аналіз інформації, інтерпретація результатів обстеження; написання тексту статті.

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: tmytkhonova@karazin.ua

моб.: +38 (095) 163-29-86

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети роботи, редагування тексту, доопрацювання та остаточне затвердження статті.

Аль-Травнех Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: olena.altrawneh@karazin.ua

моб.: +38 (066) 163-08-48

Внесок автора: збір та аналіз інформації, інтерпретація результатів обстеження; написання тексту статті.

Іманова Наталія Інгілабівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії №1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: imanova_n@ukr.net

моб.: +38 (093) 364-32-64

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Shop Iryna Vyacheslavivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Internal Medicine Department of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: i.shop@karazin.ua

tel.: +38 (050) 955-99-74

Author's contribution: literature review on the research topic, collection and assembling of data, interpretation of the investigations results; writing the text of the article.

Tykhonova Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: tmytkhonova@karazin.ua

tel.: +38 (095) 163-29-86

Author's contribution: research concept and design, formulation of the purpose of the work; edition and critical revision of the article; final approval of the article.

Al-Trawneh Olena Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Internal Medicine Department of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: olena.altrawneh@karazin.ua

tel.: +38 (066) 163-08-48

Author's contribution: collection and assembling of data, interpretation of the investigations results; writing the text of the article.

Imanova Nataliia Ingilabivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy № 1 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: imanova_n@ukr.net

tel.: +38 (093) 364-32-64

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження;
редагування тексту, редагування англomовної вер-
сії статті.

Author's contribution: research concept and design;
edition and critical revision of the article; editing the
English version.

Олійник Владлена Степанівна – лікар-гематолог ви-
щої категорії, завідувачка гематологічного відділення Ко-
мунального некомерційного підприємства «Міська клінічна
багатoproфільна лікарня № 25» Харківської обласної ради,
просп. Олександрівський, буд. 122, м. Харків, Україна, 61115;
e-mail: wlena.always18@ukr.net
моб.: +38 (067) 594-07-736

Oliinyk Vladlena Stepanivna – hematologist of the highest
category, Head of the Hematology Department of the Municipal
Non-Profit Enterprise «City Clinical Multidisciplinary Hospital
№ 25» of the Kharkiv Regional Council, 122 Oleksandrivskyi
Ave., Kharkiv, Ukraine, 61115;
e-mail: wlena.always18@ukr.net
tel.: +38 (067) 594-07-36

Внесок автора: підбір літературних джерел за те-
мою роботи; збір та аналіз інформації.

Author's contribution: literature review on the research
topic; collection and assembling of data.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
02.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
12.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-10>
УДК: 616 – 053.3 – 056.7 – 022.7:578.828 ВІЛ



Клінічний випадок вродженого імунodefіциту у дитини грудного віку

Муратов Г.Р.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5865-3747>, e-mail: muratov103@ukr.net
Попов М.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
Волобуєва О.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobueva@karazin.ua
Фролова Т.В.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6861-8902>, e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua
Савво О.М.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8584-3749>, e-mail: Aleshamed3@gmail.com
Карпушенко Ю.В.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2196-8817>, e-mail: yv.karpushenko@knmu.edu.ua
Пашченко К.Ю.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3855-6787>, e-mail: pky.pedsurg@gmail.com
Соловйова А.Г.², <https://orcid.org/0009-0005-0649-7120>, e-mail: lina9133103@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради
«Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків, Україна

³Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Clinical case of the infant with primary immunodeficiency

Muratov G.R.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5865-3747>, e-mail: muratov103@ukr.net
Popov M.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
Volobueva O.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobueva@karazin.ua
Frolova T.V.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6861-8902>, e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua
Savvo O.M.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8584-3749>, e-mail: Aleshamed3@gmail.com
Karpushenko Yu.V.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2196-8817>, e-mail: yv.karpushenko@knmu.edu.ua
Pashchenko K.Yu.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3855-6787>, e-mail: pky.pedsurg@gmail.com
Soloviova A.G.², <https://orcid.org/0009-0005-0649-7120>, e-mail: lina9133103@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education
and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Municipal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council
«Regional Children's Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вроджений імунodefіцит, діти, клінічний випадок.

Для кореспонденції:

Савво Олексій Миколайович
Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня»
вул. Клочківська, буд. 337а, м. Харків, Україна, 61051;
e-mail: aleshamed3@gmail.com

© Муратов Г.Р., Попов М.М.,
Волобуєва О.В., Фролова Т.В.,
Савво О.М., Карпушенко Ю.В.,
Пашченко К.Ю., Соловйова А.Г., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вроджений імунodefіцит – це група, яка налічує понад 550 рідкісних генетичних захворювань, що характеризуються зниженою або відсутньою резистентністю до інфекційних факторів із залученням усіх ланок імунної системи. За даними Європейської асоціації імунологів 70–90% хворих на вроджені імунodefіцити залишаються недіагнованими.

Мета роботи – надати характеристику особливостей перебігу вродженого імунodefіциту у дитини грудного віку.

Матеріали та методи. Використано системний аналіз даних історії хвороби. Проведено аналіз наукових публікацій з подальшою систематизацією та узагальненням отриманої інформації щодо клінічного випадку.

Результати та їх обговорення. Наведено ілюстровані дані історії хвороби дитини трьох місяців, що надійшла до Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» в ургентному порядку з ознаками хірургічної патології – гостра обтураційна кишкова непрохідність. Перфорація кишечника. Клінічна картина захворювання, результати патогістологічного дослідження, зміни в імунogramі, відсутність ефекту від проведення комбінованих повторних курсів антибактеріальної терапії та імунотамісної терапії дозволило констатувати у дитини вроджений імунodefіцит. За час перебування дитина перенесла п'ять оперативних втручань, що мали ускладнений перебіг. Летальний результат зумовлений прогресуванням поліорганної недостатності.

Висновки. Клінічний випадок вродженого імунodefіциту у дитини грудного віку демонструє особливості перебігу захворювання та труднощі його диференціальної діагностики. Маніфестація імунodefіциту пов'язана з хірургічною патологією, відсутність відповіді на антибактеріальну терапію дозволили запідозрити вроджений імунodefіцит і провести відповідні лікувальні заходи. Але обтяжений преморбідний фон, вік, тяжкість хірургічної патології сприяли розвитку поліорганної недостатності, яка й стала причиною летального випадку.

Для цитування:

Муратов Г.Р., Попов М.М., Волобуєва О.В., Фролова Т.В., Савво О.М., Карпушенко Ю.В., Пашченко К.Ю., Соловійова А.Г. Клінічний випадок вродженого імунodefіциту у дитини грудного віку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 2(53). С. 280–290. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-10>

Keywords:

primary immunodeficiency, children, clinical case.

For correspondence:

Savvo Oleksiy Mykolayovych
Municipal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Children's Clinical Hospital»,
337a Klochkivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61051;
e-mail: Aleshamed3@gmail.com

© Muratov G.R., Popov M.M.,
Volobuieva O.V., Frolova T.V.,
Savvo O.M., Karpushenko Yu.V.,
Pashchenko K.Yu., Soloviova A.G., 2025

ABSTRACT

Background. Primary immunodeficiency is a group of more than 550 rare genetic diseases characterized by reduced or absent resistance to infectious agents involving all parts of the immune system. According to the European Association of Immunologists, 70–90% of patients with PID remain undiagnosed.

Purpose – to describe the features of the course of primary immunodeficiency in infants.

Materials and Methods. The study employed a systematic analysis of medical history data. A review of relevant scientific literature was conducted, followed by systematization and synthesis of information related to the clinical case.

Results. Illustrated data of the medical history of a 3-month-old child who was urgently admitted to the pediatric hospital with signs of surgical pathology (Acute obturative intestinal obstruction. Intestinal perforation.) primary were diagnosed. The clinical signs of the disease, the results of histopathological examination, changes in the immunogram, as well as the presence of a multidrug-resistant flora in the abdominal cavity contents, pure effect from combined antibacterial therapy courses and immunoreplacement therapy allowed us to confirm primary immunodeficiency. While being in the hospital, the child underwent five surgical interventions, which had a complicated course. The fatal outcome caused by the progression of multiple organ failure.

Conclusions. A clinical case of primary immunodeficiency in an infant demonstrates the peculiarities of the course of the disease and the difficulties of its differential diagnosis. The manifestation of immunodeficiency is associated with surgical pathology. The absence of antibacterial therapy response allowed us to suspect primary immunodeficiency and implement appropriate treatment measures. However, the burdened premorbid background, age, and severity of surgical pathology contributed to the development of multiple organ failure, which was the cause of the child's death.

For citation:

Muratov GR, Popov MM, Volobuieva OV, Frolova TV, Savvo OM, Karpushenko YuV, Pashchenko KYu, Soloviova AG. Clinical case of the infant with primary immunodeficiency. *The journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2(53)):280–290. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-10>

ВСТУП

Вроджений імунodefіцит (ВІД) – це група, що налічує більше 550 рідкісних генетичних захворювань (555 моногенних та 17 фенкопій, з варіантами мутацій у 504 генах), які іноді називають «вроджені помилки імунітету», та характеризуються зниженою або відсутньою сприйнятливістю до інфекційних факторів із залучанням всіх ланок імунної системи. За даними Європейської асоціації імунологів більше 6 мільйонів людей в світі (в середньому, 1:10 000) страждають на ВІД, серед них 70–90% залишаються недиагностованими [1, 2].

Основною причиною ВІД є генетичні мутації, які не залежать від віку, статі, етнічної групи. Існує два основних типи успадкування ВІД – аутосомно – рецесивний та Х – зчеплений рецесивний [3, 4]. В перші місяці життя дитина з ВІД є відносно захищеною циркулюючими материнськими антитілами і клінічні прояви часто відсутні. Починаючи з третього місяця

INTRODUCTION

Primary immunodeficiency (PID) is a group of more than 550 rare genetic disorders (including 555 monogenic forms and 17 phenocopies, with mutations identified in 504 genes), sometimes referred to as «inborn errors of immunity». These conditions are characterized by reduced or absent resistance to infectious agents due to involvement of all components of the immune system. According to the European Society for Immunodeficiencies, more than 6 million people worldwide (on average, 1 in 10.000) are affected by PID, with 70–90% of them remaining undiagnosed [1, 2].

The primary cause of PID is genetic mutations that are not dependent on age, sex, or ethnic origin. There are two main inheritance patterns of PID: autosomal recessive and X-linked recessive [3, 4]. During the first months of life, a child with PID is relatively protected by circulating maternal antibodies, and clinical manifestations are

життя кількість материнських антитіл суттєво знижується, дитина починає контактувати з оточуючим світом та інфекційними збудниками [5]. В цей час з'являються клінічні прояви ВІД – рецидивуючі, персистуючі, з млявим перебігом інфекційні ураження, викликані умовно-патогенними або опортуністичними мікроорганізмами, з різноманітною локалізацією – головний та спинний мозок, шкіра, верхні дихальні шляхи, легені, шлунково-кишковий тракт, сечовидільна система. Важливими маркерами ВІД вважаються зміни з боку селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, або васкуліти, аутоімунні і аутозапальні синдроми [6, 7]. Важливими критеріями діагнозу для всіх форм ВІД є гіпоплазія лімфоїдної тканини, зниження вмісту в периферичній крові різних типів лімфоцитів (Т-, В – клітин, ПК) та їх субпопуляцій, рівня сироваткових імуноглобулінів, ранній початок та тяжкий перебіг інфекційного процесу [8, 9].

Постійно зростаючий спектр клінічних проявів ВІД, лікування певної системи або симптоматичне лікування без з'ясування основної причини, можуть призвести до погіршення стану пацієнта, розвитку ускладнень та мати фатальні наслідки [10].

Мета роботи – надати характеристику особливостей перебігу вродженого імунодефіциту у дитини грудного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використано системний аналіз даних історії хвороби. Проведено аналіз наукових публікацій з подальшою систематизацією та узагальненням отриманої інформації щодо клінічного випадку.

Методики обстеження та лікувально-діагностичні заходи, використані в представленому клінічному випадку, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Протокол № 3/3 від 13.12.2023 р.) та проведені з письмовою згодою батьків дитини і відповідно до принципів біоетики з дотриманням прав людини (Гельсінська декларація «Етичні принципи медичних досліджень з участю людей» та «Загальна декларація про біоетику та права людини (ЮНЕСКО) та відповідно до чинного законодавства України.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дитина (хлопчик) трьох місяців, доставлений з дому бригадою машини швидкої допомоги (МШД) до відділення анестезіології та інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» 05.10.2024 о 20.15. зі скаргами на відсутність випорожнень, збільшення об'єму живота, неспокій, що тривали близько чотирнадцяти годин.

3 анамнезу відомо: дитина від сьомої вагітності, шостих фізіологічних пологів у терміні тридцять сім тижнів. Попередні вагітності – три спонтанних абортів на ранніх термінах, двоє живонароджених дітей, що померли у грудному віці, одна дитина (дівчинка) п'яти років, здорова. При народженні маса тіла 2150 г., довжина тіла 48 см., оцінка за шкалою Апгар 7–8 балів. Дитина не щеплена.

often absent. Beginning around the third month of life, the concentration of maternal antibodies decreases significantly, and the infant begins to interact with the environment and infectious agents [5]. At this stage, clinical signs of PID may appear—recurrent, persistent, sluggish infections caused by conditionally pathogenic or opportunistic microorganisms, affecting various systems including the brain and spinal cord, skin, upper respiratory tract, lungs, gastrointestinal tract, and urinary system. Key markers of PID include alterations in the spleen, liver, and lymph nodes, as well as the presence of vasculitis, autoimmune, or autoinflammatory syndromes [6, 7]. Critical diagnostic criteria for all forms of PID are lymphoid tissue hypoplasia, decreased levels of T, B, and NK cells and their subpopulations in peripheral blood, low serum immunoglobulin levels, early disease onset, and a severe course of infectious processes [8, 9].

The constantly expanding spectrum of PID manifestations, along with system-targeted or symptomatic treatment without identification of the underlying cause, may lead to deterioration in the patient's condition, the development of complications, and potentially fatal outcomes [10].

Objective – to characterize the clinical features of the course of primary immunodeficiency in an infant.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study employed a systematic analysis of medical history data. A review of relevant scientific literature was conducted, followed by systematization and synthesis of information related to the clinical case.

The study methods and all diagnostic and treatment measures used in the presented clinical case were approved by the Biomedical Ethics Commission of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol № 3/3 dated December 13, 2023) and conducted in accordance with the written consent of the child's parents and the ethical principles with respect for human rights (following the «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)»).

RESULTS AND DISCUSSION

A 3-month-old male infant was transported from home by ambulance to the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital on October 5, 2024, at 20:15, with complaints of absence of stool, abdominal distension, and restlessness, which had lasted for approximately 14 hours.

Medical history. The child was born from the 7th pregnancy at 37 weeks' gestation via the 6th physiological delivery. Previous pregnancies included 3 spontaneous abortions at early gestational stages, 2 live-born infants who died during infancy, and one healthy girl aged 5 years. Birth weight was 2150 g, body length 48 cm, with an Apgar score of 7–8 points. The child was not vaccinated.

From the first day of life until the age of 1.5 months, the child was hospitalized in the neonatal intensive care and pathology departments of the same facility, diagnosed

З першого дня життя до віку 1,5 міс. знаходився на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених та патології новонароджених з діагнозом: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія 2 ступеня (Р 91.62), синдром пригнічення у новонароджених, вегетовісцеральні порушення, маловаговий для гестаційного віку плод, неонатальна жовтяниця, гіпофізарний нанізм.

При надходженні стан хворого тяжкий, зумовлений вираженим больовим синдромом та парезом кишечника (рис. 1). На оглядовій рентгенограмі – ознаки механічного ілеусу (чаші Клойбера) (рис. 2). Після очисної клізми та медикаментозної стимуляції перистальтики кишечника випорожнень не отримано. На підставі клініко-рентгенологічної картини гострої кишкової непрохідності через три години передопераційної підготовки дитину прооперовано в ургентному порядку.



Рис. 1.

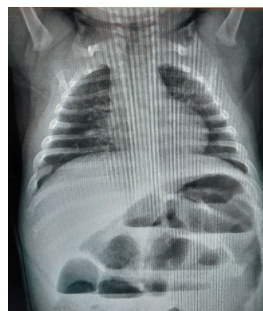


Рис. 2.

Рис. 1. Дитина при первинному огляді

Fig. 1. Child upon initial examination

Рис. 2. Чаші Клойбера

Fig. 2. Kloiber's cups (signs of mechanical ileus)

Операція (1) – лапаротомія, ліквідація непрохідності, правобічна геміколектомія, оментектомія, біопсія товстої кишки, санація, дренування черевної порожнини, ілеостомія (рис. 3).

Діагноз післяопераційний – перфорація сліпої, висхідної ободової кишки. Гостра obturaційна кишкова непрохідність.

Результати біопсії товстої кишки: хронічний коліт, циркуляторний стеноз стінки мембранозного типу.

Проведена терапія: антибактеріальні препарати, протигрибкові засоби, знеболювальні, протизапальні засоби, гемостатики, розчини кристалоїдів, препарати крові (субопераційно).

У післяопераційному періоді у дитини відмічались стійкі явища парезу кишечника, а з четвертої доби після операції з'явилися виділення гнійного ексудату по абдомінальному дренажу, відмічались клініко-лабораторні ознаки прогресуючого перитоніту (рис. 4).

Для запобігання декомпенсації вітальних функцій дитину переведено на штучну вентиляцію легень (ШВЛ).

Враховуючи негативну динаміку, було проведено операцію (2) – релапаротомія, санація, дренування черевної порожнини.

Діагноз післяопераційний – перфорація сліпої, висхідної ободової кишки. Гостра obturaційна кишкова непрохідність. Фібринозно-гнійний перитоніт.

with: hypoxic-ischemic encephalopathy grade II, neonatal suppression syndrome, vegetative-visceral dysfunction, small for gestational age infant, neonatal jaundice, and pituitary dwarfism.

Upon admission, the child's condition was critical due to severe pain syndrome and intestinal paresis (Figure 1). Abdominal X-ray imaging showed signs of mechanical ileus (Kloiber's cups) (Figure 2). Following cleansing enemas and pharmacological stimulation of intestinal peristalsis, no bowel movements were recorded. Based on the clinical and radiological picture of acute intestinal obstruction, the child underwent emergency surgery after 3 hours of preoperative preparation.

Surgery (1): laparotomy, relief of obstruction, right hemicolectomy, omentectomy, colon biopsy, abdominal sanitation and drainage, ileostomy (Figure 3).

Postoperative diagnosis: perforation of the cecum and ascending colon. Acute obstructive intestinal obstruction.

Biopsy results: chronic colitis, membranous type circulatory stenosis of the wall.

Therapy: antibiotics, antifungal agents, analgesics, anti-inflammatory drugs, hemostatic agents, crystalloid solutions, blood products (suboperatively).

In the postoperative period, the child exhibited persistent intestinal paresis, and by the 4th postoperative day, purulent exudate was observed from the abdominal drain, with clinical and laboratory signs of progressing peritonitis (Figure 4).

To prevent vital function decompensation, the child was transferred to mechanical ventilation (MV).

Considering the negative dynamics, Surgery (2) was performed – relaparotomy, sanitation, abdominal drainage.

Postoperative diagnosis: Perforation of the cecum and ascending colon. Acute obstructive intestinal obstruction. Fibrinopurulent peritonitis.

Throughout the treatment process, the child's condition remained severe with negative dynamics. A medical consultation confirmed the development of bowel loop



Рис. 3.



Рис. 4.

Рис. 3. Післяопераційний (1) стан

Fig. 3. Postoperative (1) condition

Рис. 4. Збільшення дефекту черевної стінки

Fig. 4. Increasing defect of the abdominal wall

У процесі лікування стан дитини залишався тяжким з негативною динамікою. На консилиумі лікарів констатовано розвиток у хворого евентрації кишкових петель через нижню третину серединної рани, показано оперативне лікування.

Операція (3) – релапаротомія, ліквідація евентрації, санація, дренування черевної порожнини.

Діагноз післяопераційний – перфорація сліпої, висхідної ободової кишки. Гостра обтураційна кишкова непрохідність. Фібринозно-гнійний перитоніт. Евентрація петель тонкої кишки.

Незважаючи на проведену терапію, в динаміці було відмічено погіршення стану післяопераційної рани, внаслідок чого дренажі з черевної порожнини видалені, встановлена неспроможність швів серединної рани в верхній третині (прорізання), гіперемія і набряк країв, збільшення дефекту черевної стінки (рис. 4). У дитини констатований розвиток синдрому поліорганної недостатності.

Внаслідок повторного розвитку у хворого евентрації кишечника встановлено показання до операції пластики передньої черевної стінки. Операція (4) – релапаротомія, санація черевної порожнини, заміщення дефекту передньої черевної стінки синтетичною сіткою, лапаростомія (рис. 5, 6).

eventration through the lower third of the midline wound, indicating the need for surgical treatment.

Surgery (3): Relaparotomy, eventration correction, sanitation, abdominal drainage.

Postoperative diagnosis: Perforation of the cecum and ascending colon. Acute obstructive intestinal obstruction. Fibrinopurulent peritonitis. Eventration of small bowel loops.

Despite ongoing therapy, the postoperative wound condition worsened, leading to the removal of drains from the abdominal cavity. The suture failure in the upper third of the midline wound (breakage), hyperemia and edema of the edges, and an increasing defect in the abdominal wall were noted (Figure 4). The child developed multiple organ failure syndrome.

Due to repeated bowel eventration, surgical indications were established for abdominal wall plastic surgery.

Surgery (4): Relaparotomy, sanitation of the abdominal cavity, replacement of the anterior abdominal wall defect with a synthetic mesh, laparostomy (Figures 5, 6).

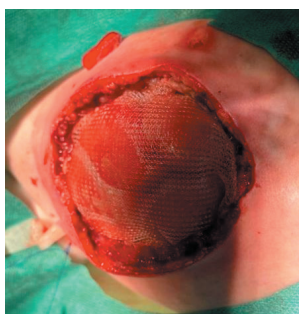


Рис. 5.

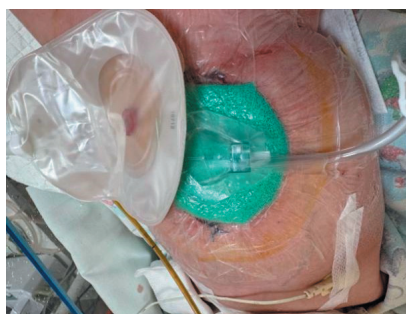


Рис. 6.

Рис. 5. Заміщення дефекту передньої черевної стінки синтетичною сіткою. Крок 1

Fig. 5. Replacement of the antetior abdominal wall defect with a sinthetic melf. Step1

Рис. 6. Заміщення дефекту передньої черевної стінки синтетичною сіткою. Крок 2

Fig. 6. Replacement of the antetior abdominal wall defect with a sinthetic melf. Step2

Діагноз післяопераційний – евентрація кишечника, синдром поліорганної недостатності.

За весь період спостереження пацієнту багаторазово робили бактеріологічне обстеження з черевної

Postoperative diagnosis: eventration of the intestines, multiple organ failure syndrome.

Throughout the observation period, the patient underwent multiple bacteriological examinations of

порожнини, де визначались різноманітні, зокрема резистентні штами бактерій: полірезистентний штам *Acinetobacter baumannii* та *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* 10^6 КУО/мл, полірезистентний *Klebsiella aerogenes* 10^8 КУО/мл, полірезистентна *Pseudomonas* spp 10^8 КУО/мл.

У процесі лікування проводилась корекція антибактеріальної терапії відповідно до отриманих бактеріологічних результатів. При цьому бактеріологічні дослідження крові вказували на її стерильність.

Імунологічне дослідження крові виявило зміни в імунному статусі дитини (табл.1).

the abdominal cavity, revealing various strains of bacteria, including resistant strains: polyresistant strain *Acinetobacter baumannii* and *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* 10^6 CFU/ml, polyresistant *Klebsiella aerogenes* 10^8 CFU/ml, and polyresistant *Pseudomonas* spp 10^8 CFU/ml.

During treatment, antibiotic therapy was adjusted based on the bacteriological results. Blood cultures remained sterile.

Immunological examination of the blood revealed changes in the child's immune status (Table 1).

Таблиця 1. Результати імунологічного обстеження
Table 1. Immunological examination results

Показник Indicator	Результат Result	Референсний інтервал Reference interval
Лейкоцити / Leukocytes, $\times 10^9$ /л	3,3	6,4–11
Нейтрофіли / Neutrophils, %	38,00	31–48
Нейтрофіли / Neutrophils, $\times 10^9$ /л	1,25	1,98–5,28
Лімфоцити / Lymphocytes, %	62,00	52–69
Лімфоцити / Lymphocytes, $\times 10^9$ /л	2,05	3,32–7,6
Т-лімфоцити (CD3 ⁺) / T – Lymphocytes (CD3 ⁺), %	62,00	від 1 року до 3 р / from 1 to 3 years.: 62–69
Т-лімфоцити (CD3 ⁺) / T – Lymphocytes (CD3 ⁺), $\times 10^9$ /л	1,27	1,93–5,09
Т-лімфоцити (CD4 ⁺) / T – Lymphocytes (CD4 ⁺), %	41	38–50
Т-лімфоцити (CD4 ⁺) / T – Lymphocytes (CD4 ⁺), $\times 10^9$ /л	0,84	1,26–3,8
Т-лімфоцити (CD8 ⁺) / T – Lymphocytes (CD8 ⁺), %	22,00	18–25
Т-лімфоцити (CD8 ⁺) / T – Lymphocytes (CD8 ⁺), $\times 10^9$ /л	0,45	0,6–1,9
НК-натуральні кілери (CD16 ⁺) / NK-natural killers (CD16 ⁺), %	12,00	8–17
(CD16 ⁺)–клітини / (CD16 ⁺)–cells, $\times 10^9$ /л	0,24	0,27–1,29
В-лімфоцити (CD22 ⁺) / B – Lymphocytes (CD22 ⁺), %	19,00	12–23
(CD22 ⁺)–клітини / (CD22 ⁺)–cells, $\times 10^9$ /л	0,38	0,4–1,75
Т-лімфоцити активні (CD25 ⁺) / T-lymphocytes active (CD25 ⁺), %	13,00	10–18
(CD25 ⁺)–клітини / (CD25 ⁺)–cells, $\times 10^9$ /л	0,26	0,33–1,34
Фагоцитоз з латексом / Phagocytosis with latex, %	55,00	45–65
Фагоцитоз з латексом / Phagocytosis with latex, $\times 10^9$ /л	0,69	1,7–3,6
Фагоцитарне число / Phagocytic number	1,27	≥ 1
Загальний комплемент CH 50 / General complement CH 50	52,00	40–80
НСТ спонтанний / NST spontaneous, %	23,00	8,94–9,74
Індекс активності нейтрофілів / Neutrophil activity index, од. спонтанний	0,470	0,124–0,136
НСТ стимульований / NST stimulated, %	49,00	40–80
Індекс активності нейтрофілів стимульований / Neutrophil activity index, од.	1,05	0,5–1,5
Лізосомально-катіонні білки / Lysosomal cationic proteins, од.	1,340	1,215–1,245
IgA (сироватковий) / serum, г/л	1,3	0,08–0,34
IgM (сироватковий) / serum, г/л	0,82	0,19–0,41
IgG (сироватковий) / serum, г/л	10,47	3,11–5,49
Циркулюючі імунні комплекси / Circulating immune complexes, од.	13,50	8–12

Отримані дані, а саме: лейкопенія, недостатність Т – та В- клітинної ланки з ознаками зниженої афінності антитіл, дозволили припустити наявність у дитини імунodefіциту неуточненого генезу. В терапію було додано імунозамісний біологічний препарат «Внутрішньовенний імуноглобулін людини» (ВВІЛ).

Незважаючи на полікомпонентну медикаментозну терапію динаміка залишалась негативною, стан ранового дефекту черевної стінки погіршувався, що стало показанням для проведення ще одного хірургічного лікування.

Операція (5) – релапаротомія, резекція ділянки клубової кишки з перфораціями, реілеостомія,

The obtained data, specifically leukopenia, T- and B-cell deficiencies with signs of reduced antibody affinity, suggested the presence of an unspecified immune deficiency in the child. Immunoglobulin replacement therapy with intravenous human immunoglobulin (IVIg) was added to the treatment.

Despite polycomponent pharmacological therapy, the dynamics remained negative, and the condition of the abdominal wall wound defect worsened, indicating the need for another surgical intervention.

Surgery (5): relaparotomy, resection of the ileum with perforations, re-ileostomy, sanitation, abdominal drainage, laparostomy.

санация, дренирування черевної порожнини, лапаростомія. Діагноз післяопераційний – перфорації клубової кишки. Перитоніт.

У подальшому стан дитини залишався вкрай тяжким, зумовленим прогресуванням поліорганної недостатності.

Динаміка лабораторних даних за весь період спостереження (табл. 2, 3): тромбоцитопенія ($106 \times 10^9/\text{л}$), тенденція до лейкоцитопенії ($2,0 \times 10^9/\text{л}$), значне підвищення рівня СРБ (до 96 мг/л), гіпопротеїнемія (33 г/л).

Зберігалось виділення по дренажах гнійного вмісту з черевної порожнини, потім – серозно-калового характеру.

Postoperative diagnosis: perforations of the ileum. Peritonitis.

Subsequently, the child's condition remained extremely severe due to the progression of multiple organ failure.

The dynamics of laboratory data over the entire observation period (Tables 2–3) showed: thrombocytopenia ($106 \times 10^9/\text{л}$), a trend towards leukopenia ($2.0 \times 10^9/\text{л}$), significant elevation of CRP levels (up to 96 mg/l), and hypoproteinemia (33 g/l).

Purulent exudate continued to drain from the abdominal cavity, followed by serosanguineous material.

Таблиця 2. Результати біохімічного обстеження крові
Table 2. Results of the Biochemical Blood Examination

Дата Date	Заг.білок Total protein г/л	СРБ CRP	Сечовина Urea ммоль/л	Креатинін Creatinine ммоль/л	АЛТ / ALT мкмоль / (мл*год)	АСТ / AST мкмоль / (мл*год)	Глюкоза Glucose ммоль/л	Протромбін Prothrombin %	Фібриноген Fibrinogen г/л
05.10.24	55	22	6,8	0,086	100,9	93,8	5,7	88	4,44
10.10.24	52	24	10,6	0,135	0,39	0,20	4,6	79	2,22
14.10.24	44	36	8,4	0,125	0,41	0,28	4,5	77	2,13
18.10.24	42	48	7,5	0,102	0,36	0,24	8,1	73	2,24
20.10.24	40	67	6,9	0,058	0,38	0,35	8,1	71	2,22
22.10.24	41	96	7,1	0,144	0,36	0,42	3,3	60	2,66
25.10.24	42	92	8,1	0,130	0,34	0,41	2,2	68	2,22
28.10.24	33	94	10,5	0,190	0,36	0,39	3,2	65	1,77
29.10.24	42	96	12,8	0,238	0,35	0,36	2,4	58	1,77

Таблиця 3. Результати клінічного обстеження крові
Table 3. Results of the Clinical Blood Examination

Дата Date	Hb, г/л	Ht, %	Еритроцити Erythrocytes, $10^{12}/\text{л}$	Тромбоцити Platelets, $10^9/\text{л}$	Лейкоцити Leucocytes, $10^9/\text{л}$	n/ Neutrophils %	c/ Segmented Neutrophils %	e/ Eosinophils %	л/ Lymphocytes %	м/ monocytes %	ШОЕ ESR, мм/год
09.09.24	155	46	5,0	433	13,9	11	43	0	37	9	12
15.09.24	151	45	4,9	476	19,8	10	48	5	26	11	15
18.09.24	152	45	4,8	457	25,2	2	82	2	13	1	13
22.09.24	134	34	4,2	482	22,3	9	65	0	23	3	11
29.09.24	109	31	4,0	376	29,0	11	77	0	9	3	18
06.10.24	73	20	2,7	288	12,6	8	59	0	27	6	7
10.10.24	109	29	3,4	208	13,4	8	77	0	11	2	7
14.10.24	104	30	3,4	206	13,6	12	42	1	37	8	14
18.10.24	78	21	3,2	220	14,1	12	45	0	35	8	12
22.10.24	86	31	2,6	158	13,5	11	43	0	37	9	15
25.10.24	77	28	2,4	125	14,5	15	42	1	33	9	12
29.10.24	78	32	2,0	106	13,2	11	42	0	41	6	12

30.10.2024 о 08.40 на тлі безперервної інфузії пресорних амінів відзначено асистолію, ознаки клінічної смерті. Проведена серцево-легенева реанімація, без ефекту. Біологічна смерть констатована о 09.17.

Основний клінічний діагноз: Вроджена вада розвитку шлунково-кишкового тракту: мембранозний стеноз товстої кишки.

Ускладнення: Тотальний коліт. Обтураційна кишкова непрохідність. Перфорація висхідної ободової, сліпої кишки. Перфорація клубової кишки. Перитоніт. Розходження швів п/о рани. Евентрація петель кишечника. Сепсис, септикопемічна форма, тяжкий перебіг. Синдром поліорганної недостатності

30.10.2024 at 08:40, following continuous infusion of pressor amines, asystole was noted, indicating clinical death. Cardiopulmonary resuscitation was performed with no effect. Biological death was confirmed at 09:17.

Primary clinical diagnosis: gastrointestinal congenital malformation (GIT): membranous stenosis of the colon.

Complications: total colitis. Obstructive intestinal obstruction. Perforation of the ascending colon and cecum. Perforation of the ileum. Peritonitis. Wound dehiscence. Eventration of intestinal loops. Sepsis, septicopyemic form, severe course. Multiple organ failure syndrome (cardiopulmonary, renal, cerebral, intestinal). Disseminated intravascular coagulation (DIC).

(кардіореспіраторної, ренальної, церебральної, інтестинальної). ДВЗ-синдром.

Супутній: Імунодефіцит неуточнений. Анемія 2-го ступеня (Д 50.8).

Результати патогістологічного дослідження:

Тимус: зменшений у розмірах, тканина представлена здебільшого ретикулярними клітинами, кількість лімфоїдних клітин різко знижена.

Селезінка: ділянки білої пульпи з осередками спущення, лімфоїдні фолікули мають нечіткі межі, гермінативні центри не сформовані.

Мезентериальні лімфовузли: тканина лімфовузлів з вираженою гіпоплазією, з різким зменшенням кількості лімфоцитів.

Дані патоморфологічного дослідження підтверджують клінічний діагноз по основному захворюванню, ускладненням та супутній патології.

Виявлені під час первинного огляду ознаки кишкової непрохідності потребували проведення диференційної діагностики, перш за все, зважаючи на вік дитини, з вродженими вадами розвитку ШКТ (зокрема, кишечника) та хворобою Гіршпрунга. Проведене ургентне оперативне лікування та результати подальшого гістологічного дослідження біопатів кишечника, дозволили діагностувати ВВР ШКТ: мембранозний стеноз товстої кишки з ускладненнями, та виключити варіанти аутоімунного запального процесу та хворобу Гіршпрунга.

Безперечно, імунодефіцит є індукованим гострою хірургічною патологією на тлі вродженої вади розвитку кишечника, який, як відомо, є основним органом імунної системи, особливо в ранньому віці. Клінічна картина захворювання, зміни в імунограмі, відсутність ефекту від проведення комбінованих повторних курсів антибактеріальної терапії та імунозамісної терапії (ВВІЛ), результати патогістологічного дослідження, дозволили констатувати у дитини вроджений імунодефіцит.

Зважаючи на результати імунологічного обстеження, імунодефіцит, скоріш за все, має комбінований характер. Для уточнення етіології імунодефіциту та встановлення остаточного діагнозу необхідно проведення генетичного дослідження методом секвенування.

Отже, з метою покращення діагностики та своєчасної корекції імунодефіцитних станів необхідно:

1. Покращити перинатальну тактику профілактики та діагностики вродженого імунодефіциту шляхом прекоцептуальної підготовки батьків до вагітності;
2. Широко впроваджувати в практику генетичне пренатальне консультування;
3. Широко впроваджувати неонатальний скринінг ВІД;
4. Налагоджувати міжнародне співробітництво з медичними закладами та науково-дослідними центрами країн світу з питань імунодефіцитних станів;
5. Створювати освітні платформи та об'єднання лікарів та пацієнтів;
6. Ініціювати загальний план для створення державних програм для забезпечення досяжності та фінансової підтримки як діагностичних заходів (генетичні обстеження), так і медикаментозної терапії для хворих на ВІД.

Comorbid: unspecified immunodeficiency. Anemia, stage II.

Pathohistological findings:

– thymus: reduced in size, predominantly reticular cells, with a sharp decrease in the number of lymphoid cells.

– spleen: areas of white pulp depletion, lymphoid follicles with indistinct borders, germinal centers not formed.

– mesenteric lymph nodes: lymph node tissue with pronounced hypoplasia and a sharp decrease in the number of lymphocytes.

The results of the pathomorphological examination confirm the clinical diagnosis of the underlying condition, complications, and comorbid pathology.

Signs of intestinal obstruction detected during the initial examination required differential diagnosis, primarily considering the child's age and congenital GIT defects (particularly the intestines) and Hirschsprung's disease. Emergency surgical treatment and further histological examination of the intestinal biopsy samples allowed for diagnosing GIT congenital malformation: membranous stenosis of the colon with complications, while excluding autoimmune inflammatory processes and Hirschsprung's disease.

Undoubtedly, the immunodeficiency is induced by acute surgical pathology against the backdrop of a congenital intestinal developmental defect, which, as known, is a major immune system organ, especially in early childhood. The clinical picture of the disease, changes in the immunogram, the absence of response to combined repeated courses of antibacterial therapy, and immunoglobulin replacement therapy (IVIg), as well as pathohistological findings, led to the diagnosis of congenital immunodeficiency.

Given the results of the immunological examination, the immunodeficiency is most likely combined in nature. To clarify the etiology of the immunodeficiency and establish a definitive diagnosis, genetic testing via sequencing is required.

Furthermore for improved diagnosis and timely correction of immunodeficiency states, the following measures are necessary:

1. Improve perinatal strategies for the prevention and diagnosis of congenital immunodeficiency through preconception counseling for parents.
2. Widely implement genetic prenatal counseling in practice.
3. Implement neonatal screening for PID.
4. Establish international collaboration with medical institutions and research centers worldwide on immunodeficiency issues.
5. Create educational platforms and patient-doctor associations.
6. Advocate for the creation of national programs to ensure the accessibility and financial support for diagnostic measures (genetic testing) and medication therapy for patients with PID.

ВИСНОВКИ

Клінічний випадок ВІД у дитини грудного віку демонструє особливості перебігу захворювання та труднощі його диференціальної діагностики. На перший план виступила хірургічна патологія, яка зумовила тяжкість стану і потребувала ургентної терапії. Дитина була консультована зокрема й генетиком (рекомендовано подальше генетичне обстеження). Відсутність на той час клінічних проявів імунodefіциту була зумовлена ймовірно віком дитини, коли наявні материнські антитіла, а проведений неонатальний скринінг не дозволив виявити тяжкий комбінований імунodefіцитний стан. Маніфестація імунodefіциту пов'язана з потужним імуносупресивним фактором – хірургічною патологією і за характером виявленого бактеріального пейзажу при відсутності відповіді на антибактеріальну терапію, дозволили запідозрити і провести відповідні лікувальні заходи. На жаль, обтяжений преморбідний фон, вік, тяжкість хірургічної патології сприяли розвитку поліорганної недостатності, яка й стала причиною летального випадку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Meyts I., Bousfiha A., Duff C. Primary immunodeficiencies: a decade of progress and a promising future. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 11. Article ID: 625753. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625753>
2. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020. Vol. 40, № 1. P. 24–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00763-0>
3. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020. Vol. 40, № 1. P. 66–81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
4. Notarangelo L.D. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 125, № 2 Suppl 2. P. S182–S194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
5. van Zelm M.C., Condino-Neto A., Barbouche M.R. Editorial: Primary immunodeficiencies worldwide. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. Article ID: 3148. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03148>
6. Dubay K.S., Zach T.L. Newborn screening. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558983/>
7. European Organisation for Rare Diseases. Newborn screening. URL: <https://www.eurordis.org>
8. Rider N.L., Truxton A., Ohrt T. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024. Vol. 153, № 6. P. 1704–1710. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.01.011>
9. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020. Vol. 40, № 1. P. 66–81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
10. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020. Vol. 40, № 1. P. 24–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення та аналізі клінічних випадків імунodefіцитних станів у дітей та інформуванні медичної спільноти про особливості їх перебігу, специфічні діагностичні маркери з метою своєчасної адекватної терапії та профілактики ускладнень і, навіть, фатальних наслідків.

CONCLUSIONS

This clinical case of PID in an infant demonstrates the peculiarities of the disease course and the difficulties of its differential diagnosis. Surgical pathology played the primary role, causing the severity of the condition and requiring urgent therapy. The child was also consulted by a geneticist, with further genetic testing recommended. The absence of clinical manifestations of immunodeficiency at that time was most likely due to the child's age, when maternal antibodies are still present, and the neonatal screening did not detect severe combined immunodeficiency. The manifestation of immunodeficiency was associated with the powerful immunosuppressive factor – surgical pathology. The bacterial landscape and the absence of a response to antibacterial therapy allowed for suspicion and appropriate therapeutic actions. Unfortunately, the child's premorbid background, age, and the severity of the surgical pathology contributed to the development of multiple organ failure, which led to the fatal outcome.

REFERENCES

1. Meyts I., Bousfiha A., Duff C. Primary immunodeficiencies: a decade of progress and a promising future. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:625753. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625753>
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(1):24–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00763-0>
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(1):66–81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
4. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S182–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
5. van Zelm MC, Condino-Neto A, Barbouche MR. Editorial: Primary immunodeficiencies worldwide. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:3148. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03148>
6. Dubay KS, Zach TL. Newborn screening. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558983/>
7. European Organisation for Rare Diseases. Newborn screening. URL: <https://www.eurordis.org>
8. Rider NL, Truxton A, Ohrt T. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024;153(6):1704–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.01.011>
9. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(1):24–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
10. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(1):66–81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>

Prospects for further research

Prospects for further research are in continuing to study and analyze immunodeficiency clinical cases in children and informing the medical community about the peculiarities of their course, specific diagnostic markers for the purpose of timely adequate therapy and prevention of complications and even fatal consequences.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided, or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Стаття фінансована приватними особами – авторами статті.

Funding information

The article was funded by private individuals – the authors of the article.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Муратов Георгій Рафікович – директор комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня», кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та неонатології № 1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: muratov103@ukr.net
tel.: +38 (057) 725-82-82

Внесок автора: клінічний аналіз результатів діагностики та терапії хворого.

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
mob.: +38 (067) 869-68-57

Внесок автора: пошук та аналіз літературних джерел, рецензія тексту статті.

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
mob.: +38 (099) 048-31-18

Внесок автора: аналіз клінічних даних, рецензія тексту статті.

Фролова Тетяна Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua
mob.: +38 (067) 577-03-03

Внесок автора: клінічний аналіз результатів діагностики та терапії, участь у консилиумах.

Савво Олексій Миколайович – кандидат медичних наук, медичний директор комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня»; доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: Aleshamed3@gmail.com
mob.: (068) 592-00-40

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Muratov Georgiy Rafikovych – Director of the Municipal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Children's Clinical Hospital», Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology No. 1 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: muratov103@ukr.net
tel.: +38 (067) 284-77-53

Author's contribution: clinical analysis of the diagnostic and therapeutic outcomes in the patient.

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctor of Medicine Sciences, Professor, Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
tel.: +38 (067) 869-68-57

Author's contribution: literature search and analysis, article text review.

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
tel.: +38 (099) 048-31-18

Author's contribution: analysis of clinical data, article text review.

Frolova Tetyana Volodymyrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua
tel.: +38 (067) 577-03-03

Author's contribution: Clinical analysis of diagnostic and therapeutic results; participation in medical consultations (case conferences).

Savvo Oleksiy Mykolayovych – Candidate of Medical Sciences, Medical Director of the Communal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council «Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital», Associate professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: aleshamed3@gmail.com
tel.: +38 (068) 592-00-40

Внесок автора: клінічний аналіз результатів діагностики та терапії, участь у консилиумах, підбір матеріалу для статті.

Author's contribution: clinical analysis of diagnostic and treatment results, participation in case conferences, and selection of material for the article.

Карпушенко Юлія Валентинівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики педіатрії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61000;
e-mail: yv.karpushenko@knmu.edu.ua;
моб.: +38 (067) 785-13-52

Karpushenko Yuliia Valentynivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: yv.karpushenko@knmu.edu.ua
tel.: +38 (067) 785-13-52

Внесок автора: рецензування історії хвороби, написання тексту статті.

Author's contribution: case history review and manuscript writing.

Пашченко Костянтин Юрійович – кандидат медичних наук, дитячий хірург, завідувач відділення дитячої хірургії Комunalного некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня»; доцент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: pky.pedsurg@gmail.com
тел.: +38 (050) 529-16-67

Pashchenko Kostyantyn Yuriyovych – Candidate of Medical Sciences, Pediatric surgeon of the Communal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council «Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital», Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: pky.pedsurg@gmail.com
tel.: +38 (050) 529-16-67

Внесок автора: курація та оперативне лікування хворого, ілюстративний матеріал.

Author's contribution: patient management and surgical treatment, preparation of illustrative material.

Соловйова Ангеліна Георгіївна – кандидат медичних наук, лікар-педіатр Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня», вул. Клочківська, буд. 337а, м. Харків, Україна, 61051;
e-mail: lina9133103@gmail.com
тел.: +38 (050) 913-31-03

Soloviova Anhelina Georgievna – Candidate of Medical Sciences, Doctor-pediatrician of the Communal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council «Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital», 337a Klochkivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61051;
e-mail: lina9133103@gmail.com
tel.: +38 (050) 913-31-03

Внесок автора: курація та оперативне лікування хворого, ілюстративний матеріал.

Author's contribution: patient management and surgical treatment; preparation of illustrative material.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
11.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-11>
УДК: 616.6-053.1-002.2-02-022.7-078-092.9



Мотивація та задоволеність умовами праці медичних працівників у приватних медичних закладах В'єтнаму

Чан Ван Хай¹, <https://orcid.org/0009-0009-5411-0823>, e-mail: tvhai9@hou.edu.vn
Нгуєн Ван Куанг¹, <https://orcid.org/0009-0006-8109-1240>, e-mail: quanghou@hou.edu.vn
Чан Фионг Тхао¹, <https://orcid.org/0009-0009-1761-4969>, e-mail: thaotp@hou.edu.vn
Нгуєн Тхуї Лінх², <https://orcid.org/0009-0007-5601-3627>, e-mail: linhvacc@gmail.com
Хоанг Ван Куїн³, <https://orcid.org/0009-0008-5628-8070>, e-mail: pgshoangvanquynh@gmail.com
Нгуєн Тхань Бінх⁴, <https://orcid.org/0009-0007-0042-2835>, e-mail: nguyenthanhbinhapd@apd.edu.vn

¹Факультет банківської справи та фінансів, Відкритий університет Ханоя, В'єтнам

²Кафедра управління інфраструктурою, Відкритий університет Ханоя, В'єтнам

³Факультет банківської справи та страхування, Академія фінансів, В'єтнам

⁴Факультет економіки, Академія політики та розвитку, В'єтнам

Motivation and job satisfaction of healthcare workers in private hospitals in Vietnam

Tran Van Hai¹, <https://orcid.org/0009-0009-5411-0823>, e-mail: tvhai9@hou.edu.vn
Nguyen Van Quang¹, <https://orcid.org/0009-0006-8109-1240>, e-mail: quanghou@hou.edu.vn
Tran Phuong Thao¹, <https://orcid.org/0009-0009-1761-4969>, e-mail: thaotp@hou.edu.vn
Nguyen Thuy Linh², <https://orcid.org/0009-0007-5601-3627>, e-mail: linhvacc@gmail.com
Hoang Van Quynh³, <https://orcid.org/0009-0008-5628-8070>, e-mail: pgshoangvanquynh@gmail.com
Nguyen Thanh Binh⁴, <https://orcid.org/0009-0007-0042-2835>, e-mail: nguyenthanhbinhapd@apd.edu.vn

¹Faculty of Banking and Finance, Hanoi Open University, Vietnam

²Department of Facilities Management, Hanoi Open University, Vietnam

³Faculty of Banking and Insurance, Academy of Finance, Vietnam

⁴Faculty of Economics, Academy of Policy and Development, Vietnam

Ключові слова:

умови праці, робоче середовище, можливості для навчання та розвитку, заробітна плата.

Для кореспонденції:

Чан Ван Хай
Факультет банківської справи та фінансів, Відкритий університет Ханоя, В'єтнам;
вул. Б101, район Нгуєн Хієн, Бах Khoa, Хай Ба Трунг, м. Ханой, В'єтнам;
e-mail: tvhai9@hou.edu.vn

© Чан Ван Хай, Нгуєн Ван Куанг,
Чан Фионг Тхао, Нгуєн Тхуї Лінх,
Хоанг Ван Куїн, Нгуєн Тхань Бінх, 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Нестача медичних працівників є предметом занепокоєння уряду В'єтнаму. Метою є стимулювання праці шляхом забезпечення задоволеності умовами праці медичного персоналу в приватних лікарнях В'єтнаму.

Мета роботи – з'ясувати взаємозв'язок між мотивацією до роботи та задоволеністю медичних працівників у приватних лікарнях В'єтнаму. Запропонувати рішення, які допоможуть керівникам лікарень підвищити задоволеність працівників їхньою роботою, залучити їх до тривалої роботи, сприяти підвищенню продуктивності праці, ефективності та покращенню якості роботи.

Матеріали та методи. База даних, що містить 558 спостережень лікарів, фармацевтів, медичних сестер, акушерок, техніків та лікарів з напрямку громадського здоров'я, які наразі працюють у 92 приватних медичних закладах В'єтнаму, запрошених для участі в опитуванні через електронну пошту з 08/2024 по 11/2024. Використовуючи теорію фундаменту та через дослідження кількісних економічних моделей, на програмному забезпеченні SPSS та AMOS 20 реалізовано лінійну структурну модель PLS-SEM.

Результати та їх обговорення. Отримано докази того, що мотивація до праці та задоволеність роботою медичних працівників мають позитивний взаємозв'язок через фактор професійного робочого середовища, можливості для навчання та розвитку, а також фактор заробітної плати медичного персоналу в приватних медичних закладах.

Висновки. Стаття доповнює дані щодо соціально-демографічних і трудових факторів, які впливають на покращення задоволеності медичних працівників, тим самим підвищуючи продуктивність праці та зберігаючи людські ресурси.

Для цитування:

Чан Ван Хай, Нгуєн Ван Куанг, Чан Фионг Тхао, Нгуєн Тхуї Лінх, Хоанг Ван Куїн, Нгуєн Тхань Бінх. Мотивація та задоволеність умовами праці медичних працівників у приватних медичних закладах В'єтнаму. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 2(53). С. 291–308.
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-11>

Keywords:

working environment, job opportunities for learning and development, salary.

For correspondence:

Tran Van Hai
Faculty of Banking and Finance, Hanoi
Open University, Vietnam
B101 Nguyen Hien Ward, Bach Khoa, Hai
Ba Trung, Hanoi, Vietnam;
e-mail: tvhai9@hou.edu.vn

© Tran Van Hai, Nguyen Van Quang,
Tran Phuong Thao, Nguyen Thuy Linh,
Hoang Van Quynh, Nguyen Thanh Binh,
2025

ABSTRACT

Background. The shortage of health workers is a concern for the Government of Vietnam. The goal is to motivate work through job satisfaction of medical staff in private hospitals in Vietnam.

Purpose – the paper examined socio-demographic and work-related factors as the basis for improving work productivity.

Materials and Methods. With the database collected 558 observations from doctors, pharmacists, nurses, midwives, technicians, and community health doctors currently working at 92 private hospitals in Vietnam, invited to survey via email, from 08/2024 to 11/2024. By using the foundation theory and through the study of quantitative economic models, the PLS-SEM linear structure model, is implemented on SPSS and AMOS 20 software.

Results. As a result, there is evidence that work motivation and satisfaction of healthcare workers have a positive relationship through the factor of professional working environment, job opportunities for learning and development, and finally the salary factor of medical staff in private hospitals.

Conclusions. The paper supplements existing arguments to help improve the satisfaction of nurses, thereby improving labor productivity and maintaining human resources.

For citation:

Tran Van Hai, Nguyen Van Quang, Tran Phuong Thao, Nguyen Thuy Linh, Hoang Van Quynh, Nguyen Thanh Binh. Motivation and job satisfaction of healthcare workers in private hospitals in Vietnam. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2(53)):291–308. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-11>

ВСТУП

У лікарнях медичні сестри відіграють центральну роль. Середній медичний персонал надає медичні послуги та догляд за пацієнтами. Однак різні фактори, такі як робоче середовище, можливості для розвитку та навчання, заробітна плата та культура професійного обміну, заважають їхній задоволеності, що призводить до зниження продуктивності та ефективності роботи. Непривабливе робоче середовище для медичних сестер, у поєднанні з підвищеним ризиком захворювань, є факторами, які викликають незадоволеність медичних працівників їхньою роботою і бажання змінити свої поточні робочі місця.

У В'єтнамі, згідно з даними Міністерства охорони здоров'я, загальна кількість працівників у галузі профілактичної медицини від центрального до районного рівня покриває 42% від необхідних людських ресурсів. Нестача медичних кадрів складає близько 23800 осіб, з яких бракує 8075 лікарів профілактичної медицини та 3993 бакалаврів громадського здоров'я. У навчальних закладах існують невідповідності між нормативами підготовки та описами професійних звань, а також невідповідності між нормативами підготовки та поточними організаціями. Крім того, зараз існує нестача медичних працівників для забезпечення медичного обслуговування працівників (періодичні медичні огляди, обстеження на професійні захворювання), коли на сьогодні в країні працює близько 55 млн працівників, і кількість осіб, які піддаються шкідливим і небезпечним факторам, зростає. Нестача медичних працівників у школах не забезпечує виконання вимог щодо охорони здоров'я майже 24 млн студентів по всій країні. У майбутньому уряд планує розробити і впровадити політику, яка стимулюватиме та приваблюватиме людські ресурси в галузі профілактичної медицини, включаючи підтримку навчальних фондів, забезпечення питань заробітної плати, надбавок та пільг для працівників профілактичної медицини. Одночасно буде пріоритетним розподіл

INTRODUCTION

In hospitals, nurses play a central role. The staff of nurses provides medical services and care to patients. However, various factors such as the working environment, development learning opportunities, salary, and professional sharing culture hindered their satisfaction, making their productivity and work efficiency diminished. An unattractive working environment for nurses, combined with increased risk of disease exposure, are factors that make healthcare workers dissatisfied with their jobs and want to relocate to their current job positions.

In Vietnam, according to the Ministry of Health, the total number of preventive medicine officials from the central to the district level meets 42% of the required human resource needs. The shortage of medical personnel is about 23.800 people, of which preventive medicine doctors lack 8.075 people, and public health bachelors lack 3.993 people. At training institutions, there are inconsistencies between training regulations and professional title descriptions, as well as inconsistencies between training regulations and current organizations. In addition, there is currently a shortage of medical personnel to take care of health care for employees (periodic health checkups, occupational disease examinations) when there are currently about 55 million workers nationwide, the number of workers exposed to harmful and dangerous factors is «increasing». The lack of full-time health workers in schools does not ensure to meet the health care requirements of nearly 24 million students nationwide. In the coming time, the Government will develop and implement policies to encourage and attract from training to the use of preventive medicine human resources such as supporting training funds, ensuring issues of salaries, allowances and benefits for preventive medicine staff. At the same time, prioritize budget allocation, ensuring that the rate of increase in spending on health is higher than the rate of increase in state budget spending [1].

бюджету, забезпечуючи, щоб темпи зростання витрат на охорону здоров'я були вищими за темпи зростання витрат державного бюджету [1].

Крім того, останніми роками багато працівників приватних медичних установ змінили професію через незадоволеність своєю поточною роботою. Задоволеність працівників є емоцією, що вимірює багато аспектів і залежить від численних факторів. Останні емпіричні дослідження показали, що різні аспекти впливають на задоволеність і мотивацію працівників, такі як фактори робочого середовища, які впливають на задоволеність медичних працівників, як було досліджено [2–9]. Можливості для розвитку та навчання впливають на задоволеність медичних працівників, як показано в роботах [10, 11]. Заробітна плата та дохід впливають на задоволеність медичних працівників [12–17]. Культура обміну впливає на задоволеність медичних працівників, як показано в роботі [15].

Згідно з Маслоу (1943), медичні сестри працюють у лікарнях для задоволення певних індивідуальних потреб, ці потреби впорядковані за доходом або за певними умовами, і коли нижча потреба задоволена, виникає потреба вищого рівня у кожній медичній сестрі [18]. На цій основі автори роз'яснюють такі взаємозв'язки:

Робоче середовище та задоволеність медичного персоналу. Робоче середовище – це матеріальні та нематеріальні умови, що оточують діяльність і операції підприємства. До матеріальних умов належать: предмети та обладнання, що допомагають виконувати роботу, робочий простір, планування та організація робочого місця. Щодо психоемоційних умов, то це: соціальна взаємодія в робочому середовищі, корпоративна культура, яка створює умови для покращення якості роботи, командний дух в організації [2, 3, 6, 7, 9].

Згідно з Goetz et al. (2015), дослідження команди уточнило взаємозв'язок між задоволеністю роботою, характеристиками працівників і робочою атмосферою в лікарнях Кенії [18]. На основі даних, зібраних із системи інтегрованого управління якістю в охороні здоров'я Кенії, було видано 832 анкети, з яких 435 були заповнені, що дає коефіцієнт відгуку 52,3%. У результаті задоволеність роботою та робоча атмосфера медичних працівників надали хорошу можливість для залучення та утримання персоналу, а також для покращення якості медичних послуг пацієнтам [2].

Згідно з Jaiswal et al. (2015), низка оцінка задоволеності роботою медичних сестер, які працюють у лікарні в Індії [3]. Було опитано 200 працівників за допомогою зміненої шкали задоволеності роботою, що базується на відповідях за Лікертом. Як результат, було визначено 9 факторів, що впливають на задоволеність роботою медичних працівників: комунікація, заробітна плата, умови праці, система моніторингу в лікарні, колеги, робоче навантаження, пільги, характеристики роботи та винагороди. Однак для лікарських спеціальностей та взаємин між колегами результати були дещо іншими [3].

Згідно з Meng et al. (2018), метою дослідження було вивчення задоволеності роботою медичних працівників та задоволеності пацієнтів у Китаї. Вибірка з 696 медичних працівників та 668 пацієнтів була зібрана в 14 медичних закладів. У результаті виявлено, що факторами, які впливають на задоволеність медичних працівників, є сама робота, робоче середовище

In addition, in recent years, many private health workers have switched jobs to other professions due to dissatisfaction with their current jobs. Employee job satisfaction is an emotion that measures many aspects and depends on many factors. Recent empirical studies have shown that different aspects have an effect on their job satisfaction and motivation such as Work environment factors that influence the satisfaction of healthcare workers as studied [2–9]. Developmental learning work influences the satisfaction of healthcare workers such as [10, 11] Wages, income affect health worker satisfaction [12–17]. Sharing culture influences healthcare worker satisfaction such as [15].

According to Maslow (1943), nurses work in hospitals to meet certain individual needs, these needs are arranged by income or under certain conditions, when a lower need is met, a higher demand arises in each nurse [18]. On this basis, the authors clarify the following relationships:

Working environment and satisfaction of medical staff

The working environment is the tangible and invisible conditions surrounding the activities and operations of a business. Including material conditions such as: items and equipment auxiliary for work, working space, layout and arrangement of the workplace. Regarding mental conditions such as: social interaction in the working environment, company culture creates conditions to improve working quality, teamwork spirit in the organization [2, 3, 6, 7, 9].

According to Goetz et al. (2015), the team's study clarified the relationship between job satisfaction, employee characteristics, and working atmosphere in hospitals in Kenya [18]. On the basis of data collected from the integrated quality management system in the health industry in Kenya, including 832 questionnaires were issued, 435 questions were completed with a response rate of 52.3%. As a result, job satisfaction and working atmosphere of healthcare workers have provided a good opportunity to recruit and retain staff, and at the same time improve the quality of good medical service delivery to patients [2].

According to Jaiswal et al. (2015), assessing the job satisfaction of formal nurses working at a hospital in India [3]. A sample of 200 employees were interviewed using a revised job satisfaction scale, based on Likert responses. As a result, 9 factors that affect the job satisfaction of healthcare workers are communication, salary, working conditions, hospital monitoring system, colleagues, workload, benefits, job characteristics and rewards. However, for physician specialties and relationships between colleagues, the results are slightly different [3].

According to Meng et al. (2018), with the goal of examining job satisfaction among healthcare workers and patient satisfaction in China. The sample of 696 medical staff and 668 patients was collected at 14 medical facilities. As a result, there is evidence that factors affecting the satisfaction of healthcare workers include the work itself, the working environment and atmosphere, hospital management, the practice environment, and job rewards [6]. It is recommended that health and hospital managers should pay attention to employee satisfaction through improving the working environment [6].

According to Dimova et al. (2019), a survey of 370 medical staff at a medical university hospital in Bulgaria.

та атмосфера, управління лікарнею, практичне середовище та винагороди за роботу [6]. Рекомендується, щоб керівники охорони здоров'я та лікарень приділяли увагу задоволеності працівників шляхом покращення робочого середовища [6].

Згідно з Dimova et al. (2019), проведено опитування 370 медичних працівників у медичному університетському госпіталі в Болгарії. Анкета складалася з 17 пунктів (включаючи професійні небезпеки, стилі управління, вирішення конфліктів та демографічні характеристики), які оцінювалися за 5-бальною шкалою Лікерта. Результати показали, що більшість медичних працівників працює в токсичних умовах, піддається небезпекам, психоемоційному стресу, хімічним агентам, а найвища задоволеність медичних працівників полягає в покращенні їхніх поточних робочих умов [7].

Аналогічно, останні дослідження, такі як [4, 5, 8, 9, 19], також свідчать про те, що робоче середовище має кореляцію з задоволенням медичних працівників.

На основі цієї теорії стаття пропонує таку гіпотезу:

H1: Робоче середовище має позитивний вплив на задоволеність роботою медичних працівників.

Розвиток академічної роботи та задоволеність медичного персоналу. Разом з іншими факторами, що впливають на задоволеність медичних працівників, основним фактором, який приваблює і утримує таланти, є можливість для навчання та розвитку. Це проявляється в підвищенні рівня залученості працівників до лікарні, покращенні мотивації та продуктивності, економії на витратах на найм і навчання, а також сприянні розвитку лікарні. Основною метою кар'єрного зростання є підвищення персоналу до вищого рівня в організації. Заробітна плата, бонуси, обов'язки, пільги та посади працівників також підвищуються до нового рівня. Можливості для кар'єрного зростання вважаються найбільш гідною винагородою за зусилля та відданість персоналу лікарні. Тому менеджери повинні приділяти увагу потребам у навчанні та розвитку працівників на різних посадах і з різними посадовими званнями. Останні емпіричні дослідження це підтверджують [10, 11].

Згідно з Chung et al. (2010), проведено дослідження задоволеності 1898 медичних працівників факультету Медичної школи університету Мічигану. Анонімне опитування. Питання стосуються організації, середовища, досліджень, викладання, заробітної плати. За допомогою методу регресії, у результаті виявлено основні відмінності в задоволеності таких професіоналів, як клініцисти та керівники [10]. Однак для клініцистів факторами, що впливають на їхню задоволеність роботою, є зарплата та можливості для кар'єрного зростання, які є спільними та необхідними потребами. Рекомендації свідчать, що ці стратегії можуть мати значний вплив на задоволеність роботою та утримання клінічних співробітників [10].

Згідно з Hesampour et al. (2016), на основі результатів оцінки 206 спостережень у медичному університетському госпіталі в Ірані, використовувалось кількісне дослідження, програмне забезпечення SPSS16, а також числові та непараметричні методи залучення [11]. Експериментальні результати показують, що задоволеність працівників роботою є фактором просування, заробітної плати та оптимізації управлінської системи. Рекомендації вказують на необхідність покращення

The questionnaire consists of 17 items (including occupational hazards, management styles, conflict resolution, and demographic characteristics) that are assessed on a 5-point Likert scale. The results show that the majority of health workers work in toxic environments, dangers, mental stress, chemical agents, and at the same time, the greatest satisfaction of health workers is to improve their current working conditions [7].

Similarly, recent studies such as [4, 5, 8, 9, 19] also suggest that the work environment has a correlation with the satisfaction of healthcare workers.

Based on the theory, the paper proposes the following hypothesis:

H1: The working environment has a positive impact on the job satisfaction of healthcare workers.

Developmental academic work and satisfaction of medical staff

Along with other factors that affect the satisfaction of medical staff, the main factor that attracts and retains talent is the opportunity to learn and develop. This is manifested as increasing the level of employee engagement with the hospital, improving motivation and productivity, saving recruitment and training costs, and promoting the development of the hospital. Basically, promotion is the promotion of personnel in the company to a higher level. Employees' salaries, bonuses, responsibilities, benefits, and positions in the business are also raised to a new level. Promotion opportunities are considered the most worthy reward for the efforts and dedication of personnel to the hospital. Therefore, managers need to pay attention to the learning and development needs of employees in different positions and job titles. Recent empirical studies have proven this [10, 11].

According to Chung et al. (2010), the satisfaction study of 1898 medical faculty at the University of Michigan School of Medicine. Anonymous survey. The questions revolve around organization, environment, research, teaching, salary. Through the regression method. As a result, there is a fundamental difference in the satisfaction of professionals such as clinicians and supervisors. However, for clinicians, the factors of salary and promotion in work emerge as common and necessary needs. The recommendations suggest that these strategies can have a significant impact on job satisfaction and retention of clinical follow-up faculty [10].

According to Hesampour et al. (2016), based on the results of an evaluation study from 206 observations at a medical university hospital in Iran. Using quantitative model research, SPSS16 software is used, as well as numerical and non-parametric engagement methods. Experimental results show that the job satisfaction of employees is a factor in promotion, salary and optimization of the management system. Recommendations, it is necessary to improve the quality of governance and the system of policies on promotion in the work of employees [11].

Based on the theory, the paper proposes the following hypothesis:

H2: Development and learning opportunities have a positive impact on employee satisfaction.

якості управління та системи політик щодо просування в роботі працівників [11].

На основі цієї теорії стаття пропонує таку гіпотезу:

H2: Можливості розвитку та навчання мають позитивний вплив на задоволеність працівників.

Зарплата має вплив на задоволеність медичних працівників. Зарплата медичних працівників включає: середній дохід, дохід за посадою (порівняно з опитуванням зарплат), коефіцієнт дефляції зарплати, середнє збільшення зарплати, середній рівень підвищення зарплати працівників, середній річний розмір надбавок працівникам, інші пільги (туризм, відпустки, відвідування, спортивні заходи тощо)/працівник/рік. Наступні емпіричні дослідження показують, що заробітна плата корелює із задоволенням медичних працівників [13].

Згідно з де Олівейра Васконселосом Фільо та ін. (2016), було проведено опитування роботи лікарів для вимірювання їхнього задоволення у великій загальній лікарні в Бразилії. Лікарі також повинні були надати соціально-демографічну інформацію, медичні спеціальності та наміри продовжити роботу в лікарні. У закладі було зібрано 141 відповідь, і їх було включено в аналіз [13]. Той факт, що лікарі хочуть залишитися в лікарні, пов'язаний з академічним середовищем, взаєминами з колегами та високим престижем, який суспільство надає організації. Пункти незадоволення – незадовільне винагородження та те, що робота займає особистий час. Рекомендується, щоб організація враховувала вплив своїх структур, політик та процедур на стрес та якість життя лікарів [13].

Згідно з Lu et al. (2016), після реформування системи охорони здоров'я в Китаї у 2009-х роках, коливання в медичному секторі країни відображаються в звітах про людські ресурси. Метою дослідження було розуміння задоволеності роботою медичних працівників у провінції Гуандун. Опитування вивчало взаємини, пов'язані зі стресом на роботі, сім'єю та лікарсько-пацієнтські відносини [5]. Учасниками опитування стали лікарі, медсестри та працівники охорони здоров'я з лікарень, медичних центрів та клінік. Загалом було розповсюджено 6583 анкети, з яких було зібрано 5845 анкет після виключення неповних. У результаті виявлено, що такі фактори, як: професія, освіта, професійний статус, кількість років на службі, річний дохід та частота нічних змін, суттєво впливають на задоволеність роботою [5].

Більшість досліджень підтвердили, що заробітна плата допомагає працівникам бути більш задоволеними роботою, зокрема, дослідження [12, 14–17]. На основі емпіричних досліджень, це дослідження пропонує таку гіпотезу:

H3: Зарплата має позитивний вплив на задоволеність роботою.

Культура обміну має вплив на задоволеність медичних працівників. Культура обміну знаннями – це внутрішній процес управління знаннями, який надає можливість працівникам обмінюватися інформацією або навичками з колегами. Це дозволяє використовувати вже наявну в організації експертизу для підтримки та розвитку працівників відповідно до потреб [15, 20].

Згідно з дослідженням Al-Surimi et al. (2022), культура безпеки пов'язана з задоволеністю медсестер в лікарнях. Як результат, більше 70% опитаних зазначили, що їм подобається їхня робота, лікарня є як

Salary has an impact on healthcare worker satisfaction.

The salary of health workers includes: average income, income by title (compared to salary survey), salary deflation rate, average salary increase, average rate of employee salary increase, average employee allowance/year, other benefits (tourism, vacations, visits, sports activities...)/employee/year. The following empirical studies show that wages are correlated with healthcare worker satisfaction [13].

According to de Oliveira Vasconcelos Filho et al. (2016), conducted a survey of doctors' work to measure their satisfaction at a large, general hospital in Brazil. Doctors are also required to provide social demographic information, medical specialties, and intentions to continue working at the hospital. The facility collected 141 responses and included them in the analysis [13]. The fact that doctors want to stay in the hospital is related to the academic environment, relationships with colleagues and the high prestige that society has for the organization. The dissatisfaction points are the unsatisfactory remuneration and the fact that the work encroaches on personal time. It is recommended that the organization consider the impact of their structures, policies, and procedures on the stress and quality of life of physicians [13].

According to Lu et al. (2016), after the reform of the health system in China in the 2009s, the fluctuations in the country's medical sector are reflected in reports on human resources. With the goal of understanding the job satisfaction of health workers in Guangdong Province, the survey examined work-stressful relationships, families, and doctor-patient [5]. The survey subjects included doctors, nurses, and public health workers from hospitals, medical service centers and health clinics. A total of 6583 questionnaires were distributed and collected. After excluding incomplete questionnaires, 5845 questionnaires were included in the analysis. As a result, factors including: occupation, education, professional status, years of service, annual income, and frequency of night shifts significantly affect job satisfaction [5].

Most studies have suggested that salary helps employees be more satisfied at work, namely studies [12, 14–17]. Based on empirical studies, this study proposes the following hypothesis:

H3: Salary has a positive impact on job satisfaction

Sharing culture has an impact on healthcare worker satisfaction.

Knowledge sharing culture is an internal knowledge management process, empowering employees to exchange information or skills with their colleagues. This allows you to use the expertise you already have internally to support and develop employees as required [15, 20].

According to Al-Surimi et al. (2022), safety culture is related to the satisfaction of nursing staff at hospitals. As a result, more than 70% of the surveyed people said that they liked their work, the hospital was like a big family, but up to 30% thought that the hospital was not a good place to work, their morale was not good. However, employees all believe that the sharing culture has a positive impact on them [15].

According to Sharkas et al. (2024), the study of physician team satisfaction in the integrated medicine curriculum, thereby identifying socially dissatisfied

велика родина, але до 30% вважали, що лікарня – не найкраще місце для роботи, їхній моральний стан був поганим. Однак всі працівники вважають, що культура обміну знаннями має позитивний вплив на них [15].

Згідно з Sharkas et al. (2024), дослідження задоволеності медичних працівників у рамках інтегрованої медичної програми, що дозволяє виявити соціально незадоволені фактори, демографічні дані та робочі фактори [20]. База даних охоплює багато країн з грудня 2023 року по квітень 2024 року в онлайн-форматі. Кількість зібраних анкет становила 525. За допомогою статистичних методів опису, висновків та логістичного аналізу було встановлено, що задоволеність медсестер залежить від розробки та реалізації інтегрованої програми, особливо в урядових організаціях і серед старших викладачів. Організації повинні вирішувати проблеми розробки програми, розподілу ресурсів та підтримки викладачів, щоб підвищити рівень задоволення. Організаціям потрібно переглянути звичайні компоненти програми або застосувати гібридний підхід, який може допомогти збалансувати інновації та інтереси викладачів, сприяючи створенню більш сприятливого освітнього середовища [20].

На основі цієї теорії стаття пропонує такі гіпотези:

H4: Культура обміну має позитивний вплив на задоволеність роботою.

H5: Задоволеність працівників має позитивний вплив на мотивацію до роботи.

Мета роботи – з'ясувати взаємозв'язок між мотивацією до роботи та задоволеністю медичних працівників у приватних лікарнях В'єтнаму. Запропонувати рішення, які допоможуть керівникам лікарень підвищити задоволеність працівників їхньою роботою, залучити їх до тривалої роботи, сприяти підвищенню продуктивності праці, ефективності та покращенню якості роботи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У статті використано програмне забезпечення SPSS 20 та AMOS 20 [21] для тестування лінійної структурної моделі PLS-SEM, з метою виявлення доказів взаємозв'язку між мотивацією та задоволеністю медичних працівників у приватних лікарнях В'єтнаму.

Основні дані були зібрані авторами шляхом розсилки анкети за допомогою методу простого випадкового вибору. Учасниками опитування були лікарі, фармацевти, медсестри, акушерки та техніки.

Для досягнення найкращих результатів автори здійснили процес тестування, що включав: згідно з Anderson et al. (1988) [22], процес аналізу лінійної структурної моделі включає: (i) Тестування шкали: загальний коефіцієнт альфа > 0,6 та виправлена кореляція елемент – загальна > 0,3; (ii) Оцінка факторів (EFA): відповідність виміру $0,5 \leq KMO \leq 1$, тест лінійної кореляції Барлетта зі значущістю (Sig) < 0,05, тест на варіанти витягнення > 50% та власні значення > 1, фактор навантаження з розміром вибірки більше 255 вимагає > 0,3 [23]; (iii) Підтверджувальний факторний аналіз (CFA): вільно налаштований квадратний індекс (Cmin/Df) < 5 (Bentler, et al. 1980), індекс Текера-Льюїса > 0,9 [24], індекс порівняльної відповідності (CFI) > 0,9 [24], NFI (нормальний індекс відповідності) > 0,9 [24, 25], RMSEA (похибка квадратного середнього наближення) < 0,05 [26]; (iv) Структурне рівняння SEM.

factors, demographics, and work-related factors [20]. The database surveyed many countries from December 2023 to April 2024 in an online form. The number of samples collected was 525 surveys. By statistical methods of description, inference, and logistics analysis, it has been determined that the satisfaction of nurses is the design and implementation of integrated curriculum, especially in government organizations and among senior lecturers. Organizations must address the challenges of curriculum design, resource allocation, and faculty support to improve satisfaction. Organizations need to revisit conventional curriculum components or adopt a hybrid approach that can help balance innovation with faculty interests, promoting a more conducive educational environment [20].

Based on the theory, the paper proposes the following hypothesis:

H4: A culture of sharing has a positive impact on job satisfaction.

H5: Employee satisfaction has a positive impact on work motivation

Objective – To clarify the relationship between work motivation and satisfaction of medical staff in private hospitals in Vietnam. Thereby, to propose solutions to help hospital managers improve their job satisfaction, engage them in their work for a long time, promote increased labor productivity, efficiency, and improved work quality.

MATERIALS AND METHODS

The paper uses SPSS 20 and AMOS 20 [21] to test the PLS-SEM linear structure model, thereby looking for evidence of the relationship between motivation and satisfaction of medical staff in private hospitals in Vietnam.

Primary data were collected by the authors from sending survey questionnaires using simple random probability sampling method. Survey subjects included: doctors, pharmacists, nurses, midwives, and technicians.

For best results, the authors performed the testing process including: according to Anderson et al. (1988) [22] the linear structure model analysis process includes: (i) Scale Test, overall alpha coefficient > 0.6 and corrected item – total correlation > 0.3; (ii) Exploratory Factor Analysis (EFA): the appropriateness of the measure $0.5 \leq KMO \leq 1$, the Bartlett linear correlation test with the significance level (Sig) < 0.05, the extraction variance test > 50% and the Eigenvalues > 1, the load factor with a sample size greater than 255 requires > 0.3 [23] (iii) Confirmatory Factor Analysis (CFA): Freely Adjusted Squared Index (Cmin/Df) < 5 (Bentler, et al. 1980), Tucker–Lewis index > 0.9 [24] Comparative Fit Index (CFI) > 0.9 [24] NFI (Normal Fit Index) > 0.9 [24, 25], RMSEA (Root Mean Square Error Approximation) < 0.05 [26] (iv) Structural Equation Modeling SEM.

Рівняння дослідження має вигляд: $WMS = f(ESS)$, та $ESS = f(WES, DLW, SAS, SCS)$, модель дослідження зображена на рисунку 1.

The research equation is in the form of: $WMS = f(ESS)$ and $ESS = f(WES, DLW, SAS, SCS)$, the research model is as shown in Figure 1.

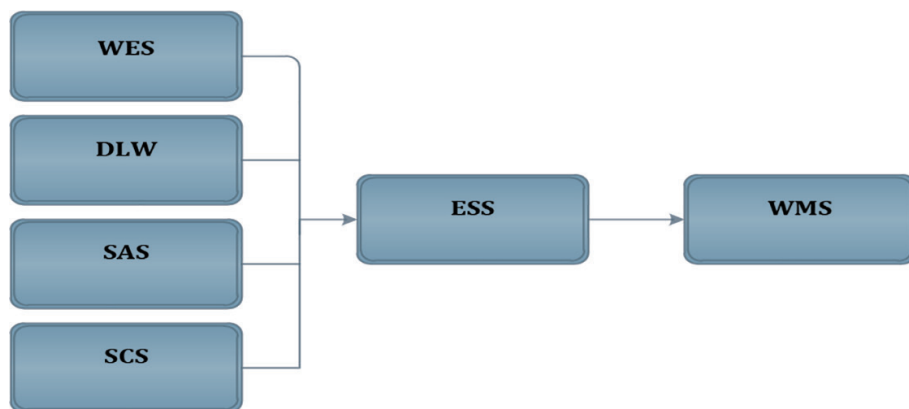


Рис. 1. Дослідницька модель статті
Fig. 1. Research model of the paper

Примітки:

WES: Шкала робочого середовища
DLW: Шкала розвитку навчальної роботи
SAS: Шкала заробітної плати
SCS: Шкала спільної культури
ESS: Шкала задоволеності працівників
WMS: Шкала трудової мотивації

Notes:

WES: Working environment scale
DLW: Developmental learning work scale
SAS: Salary scale
SCS: Shared culture scale
ESS: Employee satisfaction scale
WMS: Work motivation scale

Змінні в моделі вимірюються за 5-бальною шкалою Лікерта [27], яка є формою серії відповідей, пов'язаних з оцінкою ставлення, де респондент обирає лише одну з них. Відповідно: «повністю незадоволений» позначається цифрою 1, «незадоволений» – 2, «нейтральний» – 3, «задоволений» – 4, а «повністю задоволений» – 5.

Збірка даних була здійснена з дотриманням конфіденційності: автори зобов'язуються не розголошувати приватну інформацію респондентів (зарплата, задоволеність, умови праці тощо), а публікувати її лише у статистичній формі з попередньо отриманою згодою опитаних. Результатом дослідження стало отримання 558 анкет від лікарів, фармацевтів, медсестер, акушерок, техніків і працівників громадської охорони здоров'я. Анкети були надіслані електронною поштою в період з серпня 2024 року по листопад 2024 року. Згідно з Болленом (1989), під час аналізу моделі з лінійною структурою розмір вибірки обчислюється за формулою $n = 5 * 2i$ (де i – це кількість спостережуваних змінних у моделі). За Табачником і Фіделлом (2007), розмір вибірки при множинному лінійному регресійному аналізі розраховується за формулою $n = 50 + 8q$ (де q – кількість незалежних змінних у моделі). Отже, кількість 558 спостережень є прийнятною.

Дані з опитування були занесені автором в таблицю Excel і піддані соціологічній обробці зі статистичним аналізом за такими категоріями: Стать: чоловіків – 223 осіб (39,96%), жінок – 335 осіб (60,04%); Вік: 18–27 років – 82 особи (14,70%), 28–37 років – 112 осіб (20,07%), 38–47 років – 126 осіб (22,58%), 48–57 років – 115 осіб (20,61%), понад 58 років – 123 особи (22,04%); Фахова кваліфікація: лікарі – 185 осіб (33,15%), фармацевти – 112 осіб (20,07%), медсестри/акушерки – 196 осіб (35,13%), техніки – 65 осіб

The variables in the model are measured using a 5-degree Linkert scale [27] which is a form of a series of answers related to the attitude in the question of the respondent will choose only one of those answers. Accordingly, the answer is that completely dissatisfied will write the number 1, dissatisfied will write the number 2, neutral write the number 3, be satisfied write the number 4 and be completely satisfied write the number 5.

The collected form is committed by the authors not to disclose the private information of the people (salary, satisfaction, working environment, etc.) surveyed but only published in statistical form and received valuable feedback consent from the survey subjects. The results of the study collected were 558 survey responses from doctors, pharmacists, nurses, midwives, technicians, and public health, sent via email, from 08/2024 to 11/2024. According to Bollen (1989), when analyzing a model with a linear structure, the sample size is calculated according to the formula $n = 5 * 2i$ (i is the observed variable in the model). According to Tabachnick and Fidell (2007), the sample size in multiples linear regression analysis is calculated using the formula $n = 50 + 8q$ (q is the number of independent variables in the model). Therefore, the observation number of 558 is a requirement.

The author enters the survey data into an Excel spreadsheet and sociological statistics as follows: if classified by age, there are 223 males (accounting for 39.96%), 335 females (60.04%); classified by age, aged 18–27 years old, there are 82 people (accounting for 14.70%), aged 28–37 years old, there are 112 people (accounting for 20.07%), there are 126 people aged 38–47 years old (accounting for 22.58%), 115 people aged 48–57 years old (accounting for 20.61%), and 123 people over 58 years old (accounting for 22.04%). According to professional qualifications, 185 people are doctors

(11,65%); Стаж роботи: від 1 до 5 років – 85 осіб (15,23%), від 6 до 10 років – 232 особи (41,58%), від 11 до 15 років – 120 осіб (21,51%), понад 16 років – 121 особа (21,68%). Деталі наведено в табл. 1.

(accounting for 33.15%), 112 people are pharmacists (accounting for 20.07%), 196 people are midwife nurses (accounting for 35.13%), the rest are technicians 15 people accounting for 11.65%. If classified by experience, the number of people with experience from 1 to 5 years is 85 people (accounting for 35.13%), from 6 to 10 years is 232 people (accounting for 41.58%), from 11–15 years is 120 people (accounting for 21.51%), and from more than 16 years is 121 people (accounting for 21.68%). Details are shown in Table 1 below:

Таблиця 1. Описова статистика соціологічних характеристик учасників опитування
Table 1. Descriptive Statistics of Sociological Characteristics of Survey Participants

№	Соціологічні характеристики учасників опитування Sociological Characteristics of Survey Participants	Кількість Number	Відсоток Percentage (%)
1	Стать / Gender		
	Чоловіки / Male	223	39,96
	Жінки / Female	335	60,04
2	Вік / Age		
	18–27 років / years old	82	14,70
	28–37 років / years old	112	20,07
	38–47 років / years old	126	22,58
	48–57 років / years old	115	20,61
	Понад 58 років / Over 58 years old	123	22,04
3	Професійна спеціалізація / Professional Background		
	Лікарі / Doctors	185	33,15
	Фармацевти / Pharmacists	112	20,07
	Медсестри, акушерки / Nurses, Midwives	196	35,13
	Техніки / Technicians	65	11,65
4	Стаж роботи / Work Experience		
	1–5 років / years	85	15,23
	6–10 років / years	232	41,58
	11–15 років / years	120	21,51
	Понад 15 років / Over 15 years	121	21,68

Джерело: Складено за результатами опитування
Source: Compiled from survey results

Таблиця 1 демонструє, що зібрані дані точно відображають структуру кадрового складу в державних лікарнях В'єтнаму на даний момент – висококваліфіковану робочу силу, переважно молодих працівників зі стажем 6–10 років, а також велику кількість лікарів з досвідом, які переходять із державного сектора до приватних лікарень.

На основі теоретичних положень автори статті сформулювали шкалу оцінювання (табл. 2).

Table 1 shows that the data collected accurately reflects the structure of the health sector in the current public hospitals in Vietnam, a highly qualified workforce, mainly young workers with 6-10 years of experience, a large number of doctors with expertise and experience moving from public hospitals to work.

On the basis of theory, the author of the paper builds the scale as follows (Table 2):

Таблиця 2. Шкали та змінні у дослідженні
Table 2. Scales and variables in the study

№	Код Code	Питання анкети Survey Question	Джерело Source
1.		I. Шкала робочого середовища (WES) Working Environment Scale (WES)	
1.	WES1	Підтримка з боку Міністерства охорони здоров'я Support from the Ministry of Health	[2–9, 19]
2.	WES2	Фізичні умови праці Physical working conditions	
3.	WES3	Робочі години Working hours	
4.	WES4	Система контролю роботи в лікарні Hospital's job monitoring system	

№	Код Code	Питання анкети Survey Question	Джерело Source
II.	Шкала розвитку та навчання (DLW) Developmental learning work scale-DLW		
5.	DLW1	Можливості кар'єрного зростання Career advancement opportunities	[10, 11]
6.	DLW2	Можливості проходження навчання Training opportunities	
7.	DLW3	Обсяг виконуваної роботи Workload handled	
8.	DLW4	Повноваження в роботі Job authority	
III.	Шкала заробітної плати (SAS)Salary scale-SAS		
9.	SAS1	Політика заробітної плати працівників Employee salary policy	[7, 12– 17]
10.	SAS2	Політика соціального страхування Social insurance policy	
11.	SAS3	Регулярні премії працівникам / Regular employee bonuses	
12.	SAS4	Позачергові заохочення працівників Extraordinary employee rewards	
IV.	Шкала культури обміну знаннями (SCS) Shared culture scale-SCS		
13.	SCS1	Достатнє та регулярне спілкування з безпосереднім керівником Communication with direct management is sufficient and frequent	[15, 20]
14.	SCS2	Взаємини між колегами у команді Relationships among team colleagues	
15.	SCS3	Наявність якісної системи навчання A good training system	
V.	Шкала задоволеності працівників (ESS) Employee satisfaction scale – ESS		
16.	ESS1	Я задоволений своєю поточною роботою I am satisfied with my current job	Інтерв'ю з експертами Expert interviews
17.	ESS2	Я задоволений політикою заробітної плати I am satisfied with the salary policy	
18.	ESS3	Я задоволений політикою кар'єрного зростання I am satisfied with the career advancement policy	
VI.	Шкала мотивації до роботи (WMS) Work motivation scale – WMS		
19.	WMS1	Я залишуся відданим сфері охорони здоров'я I will remain committed to the healthcare industry	Інтерв'ю з експертами Expert interviews
20.	WMS2	Я пишаюся тим, що працюю в сфері охорони здоров'я I am proud to be part of the healthcare industry	
21.	WMS3	Я заохочуватиму наступне покоління приєднуватися до медичної галузі I will encourage the next generation to join the healthcare industry	
22.	WMS4	Я позитивно популяризуватиму медичну професію серед друзів і рідних I will positively promote the medical profession to friends and family	

Джерело: узагальнення на основі теоретичних положень
Source: synthesis from theoretical basis

Модель містить 6 шкал і 22 спостережувані змінні.

The model has 6 scales and 22 observation variables.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу на надійність за Кронбаховою альфою та тесту скоригованої кореляції елементів із загальною шкалою є задовільними, детально наведені у таблиці 3.

Експлораційний факторний аналіз (EFA): З обсягом вибірки 558, що перевищує 350 спостережень, у дослідженні застосовано порогове значення абсолютної величини 0,5 для завантажень факторів.

Показник КМО: Показник вибіркової адекватності Кайзера-Мейєра-Олкіна становить 0,723, що входить у прийнятний діапазон $0,5 < \text{KMO} < 1$.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the Cronbach alpha and (corrected item-total correlation test are satisfactory, shown in detail below (Table 3):

Exploratory Factor Analysis (EFA):

With a sample size of 558, which is greater than 350 observations, the study adopts an absolute value threshold of 0.5 for factor loadings.

KMO Measure: The Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy is 0.723, which falls within the acceptable range of $0.5 < \text{KMO} < 1$.

Таблиця 3. Результати аналізу шкал змінних у моделі SEM
Table 3. Scale analysis results for variables in SEM model

Статистика кожного елемента щодо загальної шкали Item-Total Statistics Item-Total Statistics: Statistics for each item in relation to the overall scale					
Змінна Variance	Середнє по шкалі без елемента Scale Mean if Item Deleted	Дисперсія по шкалі без елемента Scale Variance if Item Deleted	Скоригована кореляція еле- мента із загальною шкалою Corrected Item-Total Correlation	Квадрат кореляції множини Squared Multiple Correlation	Альфа Кронбаха при видаленні елемента Cronbach's Alpha if Item Deleted
WES1	10,58	4,181	0,718	0,572	0,852
WES2	10,20	5,168	0,692	0,495	0,856
WES3	10,37	4,511	0,829	0,692	0,801
WES4	10,45	4,704	0,714	0,532	0,845
Альфа Кронбаха (стандартизована): 0,879 Cronbach's Alpha Based on Standardized Items = 0,879					
DLW1	11,87	4,562	0,648	0,460	0,791
DLW2	11,83	4,792	0,614	0,417	0,806
DLW3	11,96	4,024	0,718	0,552	0,757
DLW4	12,02	3,952	0,669	0,509	0,784
Альфа Кронбаха (стандартизована): 0,832 Cronbach's Alpha Based on Standardized Items = 0,832					
SAS1	8,35	6,349	0,642	0,415	0,771
SAS2	8,48	6,269	0,707	0,536	0,738
SAS3	8,60	7,260	0,561	0,339	0,805
SAS4	8,32	6,972	0,655	0,494	0,765
Альфа Кронбаха (стандартизована): 0,790 Cronbach's Alpha Based on Standardized Items = 0,790					
SCS1	6,82	2,182	0,863	0,769	0,806
SCS2	6,82	2,456	0,734	0,548	0,918
SCS3	6,72	2,424	0,821	0,729	0,846
Альфа Кронбаха (стандартизована): 0,901 Cronbach's Alpha Based on Standardized Items = 0,901					
ESS1	7,12	2,707	0,660	0,452	0,756
ESS2	7,25	3,015	0,724	0,525	0,677
ESS3	6,89	3,542	0,621	0,401	0,785
Альфа Кронбаха (стандартизована): 0,816 Cronbach's Alpha Based on Standardized Items = 0,816					
WMS1	11,07	2,862	0,503	0,307	0,655
WMS2	11,34	2,568	0,470	0,249	0,681
WMS3	11,28	2,473	0,508	0,357	0,656
WMS4	10,95	3,004	0,585	0,411	0,629
Альфа Кронбаха (стандартизована): 0,777 Cronbach's Alpha Based on Standardized Items = 0,777					

Джерело: Аналіз із використанням SPSS 20

Source: Analysis using SPSS 20

Критерій Бартлетта: Тест сферичності Бартлетта показав статистично значущий результат з $p = 0,000$.

Факторні навантаження: Коефіцієнти факторних навантажень спостережуваних змінних перевищують 0,3.

Пояснена дисперсія: Кумулятивний відсоток поясненої дисперсії становить 71,265%, що перевищує порогове значення у 50%.

Отже, результати EFA задовольняють усім необхідним критеріям (таблиця 4).

Індекс Кайзера–Майєра–Олкіна (КМО) – це індекс, який використовується для оцінки доцільності факторного аналізу. Експериментальні результати показали, що значення КМО становить 0,723 (у межах від 0,5 до 1), що відповідає достатній умові для застосування факторного аналізу. Крім того, значення індексу Sig у тесті

Bartlett's Test: Bartlett's Test of Sphericity shows a significant result with $p=0.000$.

Factor Loadings: The factor loading coefficients of observed variables are all greater than 0.3.

Variance Explained: The Cumulative Percentage of variance extracted is 71.265%, which exceeds the 50% threshold.

Thus, the EFA results meet all the required conditions (Table 4).

The Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) index is an index used to examine the appropriateness of factor analysis. Experimental results show that KMO is 0.723, ranging from 0.5 to 1, meeting the sufficient condition for factor analysis to be appropriate. In addition, the Sig index of Bartlett's test is $0.000 < 0.05$, proving that the variables are correlated with each other in the whole. Meeting

Бартлетта становить $0,000 < 0,05$, що підтверджує наявність кореляції між змінними в сукупності. Отже, виконуються вимоги для проведення факторного аналізу. Детальніше – у таблиці 4.

the requirements for factor analysis. Details in the table 4 below:

Таблиця 4. Короткий виклад дослідницького факторного аналізу моделі
Table 4. Summary of exploratory factor analysis of the model

КМО та критерій Бартлетта KMO and Bartlett's Test						
Показник вибіркової адекватності Кайзера–Мейєра–Олкіна Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy						0,723
Тест сферичності Бартлетта Bartlett's Test of Sphericity	Approx, Chi-Square					3863,866
	df					231
	Sig					0,000
Матриця шаблону ^a Pattern Matrix ^a						
	Компонент Component					
	1	2	3	4	5	6
WES3	0,910					
WES4	0,872					
WES2	0,850					
WES1	0,754					
DLW3		0,850				
DLW2		0,809				
DLW1		0,803				
DLW4		0,797				
SAS2			0,877			
SAS4			0,796			
SAS1			0,753			
SAS3			0,594	0,310		
SCS1				0,972		
SCS2				0,831		
SCS3				0,775		
ESS2					0,888	
ESS1					0,858	
ESS3					0,752	
WMS1						0,768
WMS2						0,747
WMS4						0,741
WMS3						0,704
Метод виділення факторів: аналіз головних компонент Extraction Method: Principal Component Analysis Метод обертання: Promax з нормалізацією за Кайзером Rotation Method: Promax with Kaiser Normalization						
Обертання збіглося за 6 ітерацій a. Rotation converged in 6 iterations/a.						

Джерело: статистика за допомогою програмного забезпечення SPSS 20
Source: Statistics on SPSS 20 software

Аналіз моделі лінійного структурного рівняння (SEM). Відповідно до теоретичних засад, модель повинна відповідати вимогам тестових шкал. Вимірювальна модель, яка базується на фактичних даних, має відповідати таким п'яти критеріям: Cmin/df, TLI, CFI, NFI, RMSEA. Результати випробувань показано на рисунку 2 нижче:

Експериментальні результати наведені на рисунку 2. Результати показують: індекс χ^2 Amos Text становить 4,11, що менше за 5; індекс TLI – 0,989, що більше за 0,9; індекс CFI – 0,933, що також більше за 0,9 і наближається до 1; індекс NFI – 0,918, що перевищує 0,9; і нарешті, індекс RMSEA – 0,043, що менше за 0,05.

SEM linear structure model analysis. According to the theoretical basis, the model needs to meet the test scales. The measurement model in accordance with the actual data must be consistent with the five measures: (i) Cmin/df; (ii) TLI; (iii) CFI; (iv) NFI; and (v) RMSEA. The test results are shown in Figure 2 below:

The experimental results are shown in Figure 2. The results show that: Amos Text Chi-square index is 4.11, less than 5; TLI index is 0.989, greater than 0.9; CFI index is 0.933, greater than 0.9 and close to 1; NFI index is 0.918, greater than 0.9; and finally RMSEA index is 0.043, less than 0.05. All measurement indexes meet the testing

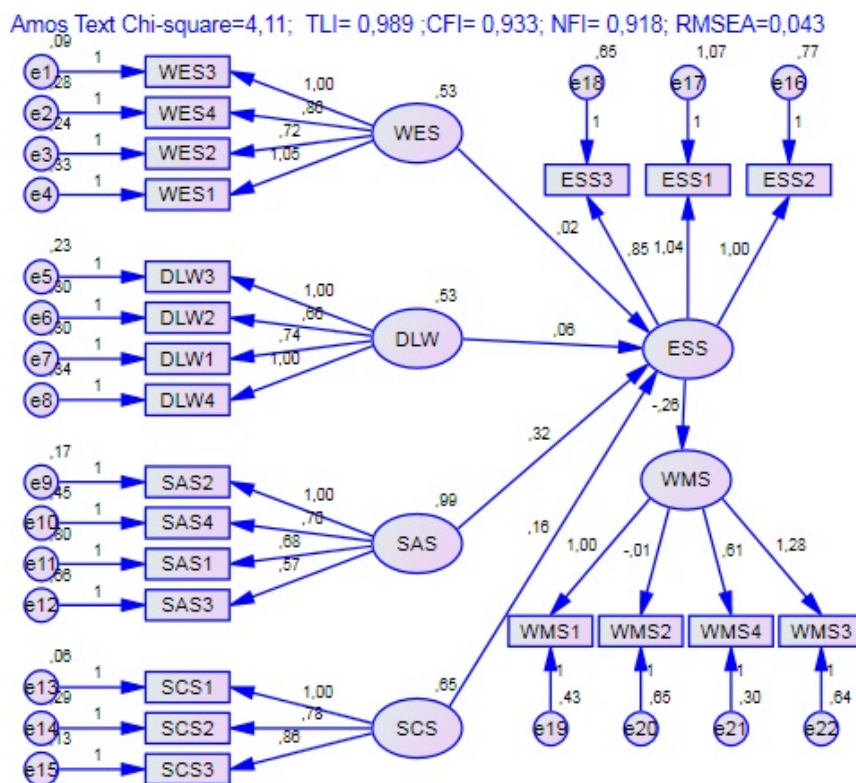


Рис. 2. Результати оцінювання регресійної моделі
Figure 2. Model regression estimation results

Джерело: статистичні розрахунки авторів у програмному забезпеченні AMOS 20
Source: Statistical authors on AMOS 20 software

Усі показники вимірювання відповідають критеріям перевірки. Отже, модель, отримана в результаті експериментального дослідження, є відповідною.

У таблиці 5 показано, що інтегрована модель узгоджується з фактичними даними, оскільки відповідає критеріям відповідності.

У таблиці 6 показано, що гіпотези H1, H2, H3, H5 підтверджуються, оскільки коефіцієнти оцінювання

criteria. The model obtained from the experimental study is appropriate.

Table 5 shows that the integration model is consistent with actual data because it meets the accreditation criteria, specifically as follows:

Table 6 shows that the assumptions H1, H2, H3, H5 are accepted with the significance of the estimation coefficients: $p\text{-value} \leq 0.05$; the confidence level

Таблиця 5. Оцінка відповідності моделі
Table 5. Model Fit Assessment

№	Вимірювання та тести Measurements and Tests	Символ Symbol	Референтне значення Reference Value	Значення моделі Model Value
1	Скориговане значення χ^2 на ступінь свободи (Cmin/df) Adjusted Chi-square per degree of freedom (Cmin/df)	$\chi^2/d.f$ (Cmin/df)	$\chi^2/d.f \leq 5$ Cmin/df ≤ 5	4,11
2	Індекс Такера-Льюїса (Tucker-Lewis Index) Tucker-Lewis Index (TLI)	TLI	TL > 0,90	0,989
3	Порівняльний індекс відповідності (Comparative Fit Index) Comparative Fit Index (CFI)	CFI	CFI > 0,90; чим ближче до 1, тим краще / CFI > 0.90 and closer to 1 is better	0,933
4	Нормативний індекс відповідності (Normed Fit Index) Normal Fit Index (NFI)	NFI	NFI близький до 1 є ідеальним / NFI close to 1 is ideal	0,918
5	Середньоквадратична похибка апроксимації (Root Mean Square Error of Approximation) Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)	RMSEA	RMSEA < 0,05 є прийнятним / RMSEA < 0.05 is suitable	0,043

Джерело: статистика за допомогою патча AMOS 20
Source: statistics on the AMOS 20 patch

Таблиця 6. Результати перевірки гіпотез
Table 6. Hypothesis test results

Гіпотеза Hypothesis	Вплив Impact			Оцінка Estimate	С.Е. (Стандартна помилка) / S.E.	С.Р. (Критичне значення) / C.R.	Р-значення P	Висновок Label
H1	ESS	<---	WES	0,156	0,042	3,692	***	Прийнято / Accepted
H2	ESS	<---	DLW	0,059	0,045	1,33	0,0084	Прийнято / Accepted
H3	ESS	<---	SAS	0,321	0,052	6,181	***	Прийнято / Accepted
H4	ESS	<---	SCS	0,017	0,042	0,402	0,688	Відхилено / Rejected
H5	WMS	<---	ESS	0,262	0,119	2,197	0,028	Прийнято / Accepted

Джерело: статистика за допомогою патча AMOS 20
Source: Statistics on AMOS 20 software

є статистично значущими ($p\text{-value} \leq 0,05$); рівень довіри становить $\geq 95\%$, отже, включені до моделі фактори є статистично значущими, а відповідні гіпотези приймаються. Гіпотеза H4 відхиляється, оскільки значення $p\text{-value} > 0,05$.

Експериментальні результати показують, що фактор **робочого середовища** позитивно впливає на задоволеність працівників охорони здоров'я з високим рівнем статистичної значущості, при $p\text{-значенні}$ менше 0,05. Цей результат узгоджується з дослідженнями авторів [2–9, 19]. Щодо гіпотези H2, фактор навчання та професійного розвитку має позитивний вплив на задоволеність працівників, при статистично значущому $p\text{-значенні}$ 0,0084, що менше 0,05. Таким чином, автори приймають гіпотезу H2, зокрема, навчання і розвиток позитивно впливають на задоволеність працівників. Результати узгоджуються з дослідженнями авторів [10, 11]. Фактор заробітної плати також має суттєво позитивний вплив на задоволеність роботою, що підтверджено в нашому дослідженні. Зокрема, експериментальні результати показують, що за гіпотезою H4, фактор культури обміну знаннями має $p\text{-значення}$ 0,688, що перевищує 0,05, тому гіпотеза H4 відхиляється. Інакше кажучи, культура обміну знаннями не має позитивного впливу на задоволеність роботою. Немає доказів того, що вона впливає на задоволеність працівників, що суперечить результатам досліджень авторів [15, 20]. Це є доречним для В'єтнаму, оскільки, щоб стати лікарем, медсестрою чи іншим медичним працівником, необхідно мати глибокі й широкі професійні знання. Усі вони є компетентними людьми, які готові ділитися своєю експертизою. Проте через високу інтенсивність праці та надмірне навантаження під час медичних оглядів і лікування, особливо в постпандемічний період COVID-19 і нещодавні спалахи захворювань, обмін знаннями ускладнений. Окрім тяжких випадків, таких як невідкладна допомога, направлення тощо, лікарі приймають усіх пацієнтів, які звертаються до лікарні. Крім того, існуюча система самостійного навчання в приватних лікарнях є обмеженою, що також не сприяє підвищенню задоволеності працівників через професійні обміни.

На основі отриманих результатів автори пропонують низку рішень для керівників приватних лікарень у В'єтнамі щодо мотивації медичних працівників до роботи шляхом підвищення їхньої задоволеності працею. Запропонована мотиваційна політика має бути спрямована на підвищення задоволеності працівників

is $\geq 95\%$, the factors included in the model are statistically significant and there are accepted hypotheses. Refute the H4 hypothesis due to $p\text{-value} > 0.05$.

The experimental results show that the Workplace Environment factor has a positive impact on the satisfaction of healthcare workers with a high significance level, with a $p\text{-value}$ of less than 0.05. This result is consistent with the studies of [2–9, 19]. With hypothesis H2, the factor Learning and development work has a positive impact on employee satisfaction with statistical significance with $p\text{-value}$ of 0.0084 less than 0.05. Therefore, the authors accept hypothesis H2, specifically learning and development work has a positive impact on employee satisfaction. The results are consistent with the research of [10, 11]. The wage factor has a highly meaningful positive impact on job satisfaction, consistent with our research. In particular, the experimental results show that, with hypothesis H4, the sharing culture factor has a test result of-value of 0.688 greater than 0.05, rejecting hypothesis H4, specifically, sharing culture does not have a positive impact on job satisfaction. There is no evidence that sharing culture has an impact on employee satisfaction, on the contrary, the research results of [15, 20]. This is appropriate in Vietnam. Because, to become a doctor, nurse, or medical staff, they need to acquire a wide and deep amount of professional knowledge. They are all good people and willing to share their expertise. However, due to the high intensity of work, there is an overload in medical examination and treatment. Especially in the post-COVID-19 pandemic period and recent outbreaks. In addition to severe cases such as emergencies, referrals, etc., all cases of patients coming to the hospital for examination are accepted. In addition, the current self-training system of private hospitals is still limited, so it has not yet promoted the satisfaction of medical staff through professional sharing activities.

Based on the experimental results, the author proposes solutions to help private hospital managers in Vietnam in motivating employees to work, on the basis of improving their job satisfaction. Proposing motivational policies will aim to satisfy the satisfaction of health workers, thereby connecting them to their work, so that they are motivated to work enthusiastically, dedicatedly and creatively. Specifically as follows:

First, improve the working environment. Managers of hospitals need to increase the efficiency of employees, businesses need to create a comfortable, clean and quiet working environment. The 5S method is an effective way

охорони здоров'я, щоб зміцнити їхній зв'язок з роботою та стимулювати до відданої, ініціативної та творчої праці. Конкретні пропозиції подано нижче:

По-перше, покращити робоче середовище. Керівництво лікарень має створити комфортне, чисте та тихе робоче середовище для підвищення ефективності працівників. Метод 5S є ефективним інструментом для управління та організації робочого простору. Лікарні повинні заохочувати співробітників робити перерви у спокійних зонах для відновлення сил і підвищення продуктивності. Просте оснащення, таке як стільці серед зелені, столики з акваріумами або кімнати для відпочинку, допоможе працівникам розслабитися та зосередитись.

Хороше робоче середовище залежить не лише від процесів і характеру роботи, а й від матеріально-технічного забезпечення. Естетика робочого простору відіграє важливу роль у створенні комфортного середовища.

Побудова «розумного офісу» – це рішення, яке сьогодні впроваджують багато підприємств для створення зручного, сучасного й креативного робочого простору. Якісні та зручні столи й крісла також сприяють комфортній роботі.

Інвестування у матеріально-технічну базу є інноваційною ідеєю для створення позитивного й привабливого робочого середовища. Щоб уникнути конфліктів між керівництвом і персоналом, варто застосовувати різні підходи. Замість фокусування на конфліктах, варто шукати способи створення позитивної та дружньої атмосфери на роботі.

Простим рішенням є проведення зустрічей і неформальних обговорень між працівниками та керівництвом. Це сприятиме кращому взаєморозумінню й налагодженню зв'язків, зменшуючи напругу і формуючи позитивні відносини.

Окрім цього, доцільно впроваджувати підтримуючі сервіси – безкоштовне харчування або програми заохочень для підвищення мотивації. Це сприятиме утриманню персоналу та формуванню дружнього, позитивного й продуктивного середовища.

Зі змінами в підходах до організації праці працівники все частіше вимагають балансу між роботою і сімейним життям. Тому хороше робоче середовище повинно забезпечувати цілісний баланс.

По-друге, розробити кар'єрну дорожню карту для медичних працівників. Методична та професійна кар'єрна стратегія є вкрай необхідною для медичного персоналу. Важливі кроки для її побудови включають: оцінку поточних компетенцій; визначення кар'єрних цілей; планування розвитку навичок; визначення етапів підвищення; формування можливостей для навчання та розвитку; проведення періодичних оцінювань; заохочення ініціативності працівників; співпраця з керівництвом і HR; інтеграція з розвитком стратегії організації; створення можливостей для внутрішнього зростання.

Дотримуючись цих методів, можна сформувати ефективну кар'єрну стратегію для розвитку висококваліфікованих кадрів та забезпечення стійкого просування.

По-третє, структура оплати праці має бути відповідною. Модель 3P є доречною для працівників охорони здоров'я у сучасних умовах. Вона передбачає оплату праці на основі трьох компонентів: Pay for Position (Оплата за посадою); Pay for Person (Оплата за особистими якостями); Pay for Performance (Оплата за результатами).

to manage and organize workspaces. Hospitals should encourage employees to take breaks in quiet spaces to recharge and increase work performance. Simple facilities such as chairs with greenery, tea tables with fish tanks, or quiet nap rooms can be used to help employees relax and focus.

A good work environment depends not only on factors such as the work process, the nature of the work, but also the facilities. The aesthetics of the facilities play an important role in creating a livable working environment.

Building a smart office to create a comfortable, modern and creative workspace is a solution applied by many businesses today. Quality and comfortable desks and chairs also help employees work more comfortably.

Therefore, investing in facilities is an innovative idea in positive and livable work for employees. To avoid confrontation between managers and employees, businesses can adopt a variety of approaches. Instead of focusing on conflicts and contradictions, look for ways to create a more positive, intimate work environment.

A simple way is to create exchange activities and conversations between employees and managers. This helps to enhance understanding and connection between parties, thereby reducing tension and encouraging positive relationships.

Additionally, provide support services to employees such as free meals or bonus programs to encourage and motivate them. This will also help increase employee retention and improve a friendly, positive and effective working environment. With the change of working methods and hours today, employees increasingly require a balance between family life and work. A good work environment must ensure that employees can balance work and family life comprehensively.

Second, build a roadmap for health workers. A methodical and professional reputation roadmap is really necessary for medical staff. Important steps to build a reputation roadmap: Current competency assessment; Determine career goals; Skill development planning; Identify promotion milestones; Building learning and development opportunities; Conduct periodic assessments; Encourage initiative from employees; Coordinate with managers and human resources; Integrate with the organization's development strategy; Create opportunities for internal advancement. By following the above methods, businesses can build a reasonable and effective reputation roadmap, helping to develop high-quality human resources and create conditions for sustainable promotion.

Third, the structure of the salary regime is appropriate. The 3P salary payment solution is suitable for health sector employees in the current period.

The 3P Compensation Model is a method of paying salaries based on 3 factors: Pay for Position, Pay for Person and Pay for Performance.

Employee salary is the result of a competency assessment based on all 3 factors above. So, the better an employee's performance, the higher their salary.

Four is, standardize the standards of the nursing staff in recruitment.

Implement the development of standards and regulations for nursing teams. These must be people who are good at professional expertise and foreign languages.

Зарплата працівника визначається шляхом оцінювання компетенцій за цими трьома критеріями. Чим вищі результати працівника, тим вища його заробітна плата.

По-четверте, стандартизувати вимоги до медсестер під час набору. Необхідно впровадити чіткі стандарти та правила для формування медсестринських команд. Вони мають включати вимоги до професійної кваліфікації та знання іноземної мови. Для цього потрібно стандартизувати відбір уже на етапі рекрутингу, забезпечивши строгий, справедливий та об'єктивний підхід, який гарантує якість персоналу.

ВИСНОВКИ

У статті детально та всебічно представлено результати дослідження задоволеності та мотивації медичного персоналу у приватних лікарнях В'єтнаму. На основі цього зроблено висновки, що мають глобальну цінність. У роботі визначено чинники, які впливають на задоволеність працівників охорони здоров'я, а саме: робоче середовище, кар'єрна дорожня карта для кожної посади та вимоги до оплати праці. Це відповідає реаліям В'єтнаму, де значна кількість працівників має намір залишити свої робочі місця саме через ці чинники.

Нові результати дослідження показують, що формування ефективного кадрового складу, здатного виконувати професійні обов'язки, залежить від задоволення їхніх реальних потреб. Отримані уроки з дослідження є важливими для країн із такими ж викликами в системі охорони здоров'я, як і у В'єтнамі.

Разом із тим, обмеженням дослідження є те, що не було проведено суттєвої класифікації приватних лікарень за регіонами чи не конкретизовано їхній розмір, що могло б вплинути на результати опитування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Le Q.C., Bui M.H., Khuong Q.L., Le P.A., Tran D.T., Vu Q.H.N., Vu N.V. Developing institutional policies for health professionals' education reform: a case study of medical education in Viet Nam. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. 2025. Vol. 57. Article 101551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2025.101551>
2. Goetz K., Marx M., Marx I., Brodowski M., Nafula M., Prytherch H. et al. Working atmosphere and job satisfaction of health care staff in Kenya: an exploratory study. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. Article 256205. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/256205>
3. Jaiswal P., Gadpayle A., Singhal A.K., Sachdeva S., Modi R.K., Padaria R. et al. Job satisfaction among hospital staff working in a Government teaching hospital of India. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*. 2015. Vol. 8, № 2. P. 131–137. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-2870.153136>
4. Papathanasiou I.V., Kleisariis C.F., Tsaras K., Fradelos E.C., Kourkouta L. General satisfaction among healthcare workers: differences between employees in medical and mental health sector. *Materia Socio-Medica*. 2015. Vol. 27, № 4. P. 225–228. DOI: <https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.225-228>
5. Lu Y., Hu X.M., Huang X.L., Zhuang X.D., Guo P., Feng L.F. et al. Job satisfaction and associated factors among healthcare staff: a cross-sectional study in Guangdong Province, China. *BMJ Open*. 2016. Vol. 6, № 7. Article e011388. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011388>
6. Meng R., Li J., Zhang Y., Yu Y., Luo Y., Liu X. et al. Evaluation of patient and medical staff satisfaction regarding healthcare services in Wuhan Public Hospitals. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018. Vol. 15, № 4. Article 769. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15040769>
7. Dimova R., Stoyanova R., Harizanova S., Tarnovska M., Keskinova D. Academic staff satisfaction with their work: a cross-sectional study in a medical university. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019. Vol. 7, № 14. P. 2384–2389. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.657>

To do so, it is necessary to standardize right from the selection stage towards ensuring strict, fair and objective recruitment to ensure the quality of staff.

CONCLUSIONS

The paper has elaborately and comprehensively presented the results of research on the satisfaction and motivation of medical staff in private hospitals in Vietnam. Thereby, deriving values of global significance. The paper identified the factors that affect the satisfaction of healthcare workers as the working environment, the reputation roadmap for each position, and salary requirements. This is in line with the practice in Vietnam when a large number of employees are intending to leave their jobs because of the above factors. The new findings show that the role of building a workforce to meet the relevant jobs depends on meeting their practical needs. Lessons learned from the model are important for countries with developing health sectors similar to Vietnam. However, the limitation is that the study has not significantly classified the areas and geography of private hospitals or clarified the hospital size for each survey.

REFERENCES

1. Le QC, Bui MH, Khuong QL, Le PA, Tran DT, Vu QHN, Vu NV. Developing institutional policies for health professionals' education reform: a case study of medical education in Viet Nam. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. 2025;57:101551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2025.101551>
2. Goetz K, Marx M, Marx I, Brodowski M, Nafula M, Prytherch H, et al. Working atmosphere and job satisfaction of health care staff in Kenya: an exploratory study. *BioMed Research International*. 2015;2015:256205. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/256205>
3. Jaiswal P, Gadpayle A, Singhal AK, Sachdeva S, Modi RK, Padaria R, et al. Job satisfaction among hospital staff working in a Government teaching hospital of India. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*. 2015;8(2):131–7. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-2870.153136>
4. Papathanasiou IV, Kleisariis CF, Tsaras K, Fradelos EC, Kourkouta L. General satisfaction among healthcare workers: differences between employees in medical and mental health sector. *Materia Socio-Medica*. 2015;27(4):225–8. DOI: <https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.225-228>
5. Lu Y, Hu XM, Huang XL, Zhuang XD, Guo P, Feng LF, et al. Job satisfaction and associated factors among healthcare staff: a cross-sectional study in Guangdong Province, China. *BMJ Open*. 2016;6(7):e011388. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011388>
6. Meng R, Li J, Zhang Y, Yu Y, Luo Y, Liu X, et al. Evaluation of patient and medical staff satisfaction regarding healthcare services in Wuhan Public Hospitals. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(4):769. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15040769>
7. Dimova R, Stoyanova R, Harizanova S, Tarnovska M, Keskinova D. Academic staff satisfaction with their work: a cross-sectional study in a medical university. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(14):2384–9. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.657>

8. Merga H., Fufa T. Impacts of working environment and benefits packages on the health professionals' job satisfaction in selected public health facilities in eastern Ethiopia: using principal component analysis. *BMC Health Services Research*. 2019. Vol. 19. Article 499. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4317-5>
9. Zanardi M., Zhau W. The effect of work environment on employee job satisfaction with work communication as intervening variables (Case study on civil servants in Australian Medical and Health Department). *MEDALION Journal: Medical Research, Nursing, Health and Midwife Participation*. 2020. Vol. 1, № 4. P. 121–126. DOI: <https://doi.org/10.59733/medalion.v1i4.56>
10. Chung K.C., Song J.W., Kim H.M., Woolliscroft J.O., Quint E.H., Lukacs N.W. et al. Predictors of job satisfaction among academic faculty members: do instructional and clinical staff differ? *Medical Education*. 2010. Vol. 44, № 10. P. 985–995. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2010.03766.x>
11. Hesampour M., Akbari M., Khanjani N., Naghibzadeh-Tahami A., Dehghan A., Nabipour A.R. та ін. Job satisfaction among academic staff: A cross-sectional study. *International Journal of Occupational Hygiene*. 2016. Vol. 8, № 3. P. 129–135. DOI: <https://ijoh.tums.ac.ir/index.php/ijoh/article/view/185>
12. Bhatnagar K., Srivastava K., Singh A., Jadav S.L. A preliminary study to measure and develop job satisfaction scale for medical teachers. *Industrial Psychiatry Journal*. 2011. Vol. 20, № 2. P. 91–96. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-6748.102484>
13. de Oliveira Vasconcelos Filho P., de Souza M.R., Elias P.E.M., D'Ávila Viana A.L. Physicians' job satisfaction and motivation in a public academic hospital. *Human Resources for Health*. 2016. Vol. 14. Article 75. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12960-016-0169-9>
14. Habibian H., Babakhanian M., Mohammadi G., Deljo F., Safarian Moradabad Z., Rezazadeh Darvishbaghal N. та ін. Relationship between work-family conflict and job satisfaction of medical staff after implementing the health system development plan. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies*. 2018. Vol. 5, № 3. Article e57141. DOI: <https://doi.org/10.5812/mejrh.57141>
15. Zhou H., Han X., Zhang J., Sun J., Hu L., Hu G. та ін. Job satisfaction and associated factors among medical staff in tertiary public hospitals: Results from a national cross-sectional survey in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018. Vol. 15, № 7. Article 1528. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15071528>
16. Yu X., Zhao Y., Li Y., Hu C., Xu H., Zhao X. та ін. Factors associated with job satisfaction of frontline medical staff fighting against COVID-19: A cross-sectional study in China. *Frontiers in Public Health*. 2020. Vol. 8. Article 426. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00426>
17. Stephen V.A. Key factors influencing job satisfaction among academic staff in the university. *Journal of Human Resource and Sustainability Studies*. 2024. Vol. 12, № 3. P. 322–330. DOI: <https://doi.org/10.4236/jhrss.2024.123022>
18. Maslow A.H. Conflict, frustration, and the theory of threat. In: Tomkins S.S., ed. *Contemporary Psychopathology: A Source Book*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1943. P. 588–594. DOI: <https://doi.org/10.4159/harvard.9780674593039.c49>
19. Nursaid N., Qomariah N., Sanosra A., Satoto E.B., Utomo A.W. Improvement of job satisfaction based on work motivation, work environment, competence and compensation for hospital employees. *Indonesian Journal of Law and Economics Review*. 2020. Vol. 7. P. 461–470. DOI: <https://doi.org/10.21070/ijler.2020.V7.461>
20. Sharkas G.F., El-Masry R., Abdel-Ghany S., Baz A.E., Abou-Elsaad T., Kassab A.A. та ін. Satisfaction of academic medical staff with integrated medical curriculum: An exploratory multinational survey. *BMC Medical Education*. 2024. Vol. 24, № 1. Article 1483. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-024-06468-x>
21. Arbuckle J.L. IBM SPSS Amos 20 user's guide. Chicago: Amos Development Corporation, SPSS Inc., 2011. P. 226–229. URL: <http://www.csun.edu/it/software-services/software/software-downloads>
22. Anderson J.C., Gerbing D.W. Structural equation modeling in practice: a review and recommended two-step approach. *Psychological Bulletin*. 1988. Vol. 103, № 3. P. 411–423. URL: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0033-2909.103.3.411>
23. Hair J.F., Black W.C., Babin B.J., Anderson R.E., Tatham R.L. *Multivariate data analysis*. 6th ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2006. URL: <https://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers?ReferenceID=1385913>
24. Hu L.-T., Bentler P.M. Fit indices in covariance structure modeling: sensitivity to underparameterized model misspecification. *Psychological Methods*. 1998. Vol. 3, № 4. P. 424–453. URL: <https://psycnet.apa.org/buy/1998-11538-003>
25. Bentler P.M. *Multivariate analysis with latent variables: causal modeling*. Annual Review of Psychology. 1980. Vol. 31, № 1. P. 419–456. URL: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1146/annurev.ps.31.020180.002223>
8. Merga H, Fufa T. Impacts of working environment and benefits packages on the health professionals' job satisfaction in selected public health facilities in eastern Ethiopia: using principal component analysis. *BMC Health Services Research*. 2019;19:499. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4317-5>
9. Zanardi M, Zhau W. The effect of work environment on employee job satisfaction with work communication as intervening variables (Case study on civil servants in Australian Medical and Health Department). *MEDALION Journal: Medical Research, Nursing, Health and Midwife Participation*. 2020;1(4):121–6. DOI: <https://doi.org/10.59733/medalion.v1i4.56>
10. Chung KC, Song JW, Kim HM, Woolliscroft JO, Quint EH, Lukacs NW, et al. Predictors of job satisfaction among academic faculty members: do instructional and clinical staff differ? *Medical Education*. 2010;44(10):985–95. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2010.03766.x>
11. Hesampour M, Akbari M, Khanjani N, Naghibzadeh-Tahami A, Dehghan A, Nabipour AR, et al. Job satisfaction among academic staff: a cross-sectional study. *International Journal of Occupational Hygiene*. 2016;8(3):129–35. DOI: <https://ijoh.tums.ac.ir/index.php/ijoh/article/view/185>
12. Bhatnagar K, Srivastava K, Singh A, Jadav SL. A preliminary study to measure and develop job satisfaction scale for medical teachers. *Industrial Psychiatry Journal*. 2011;20(2):91–6. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-6748.102484>
13. de Oliveira Vasconcelos Filho P, de Souza MR, Elias PEM, D'Ávila Viana AL. Physicians' job satisfaction and motivation in a public academic hospital. *Human Resources for Health*. 2016;14:75. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12960-016-0169-9>
14. Habibian H, Babakhanian M, Mohammadi G, Deljo F, Safarian Moradabad Z, Rezazadeh Darvishbaghal N, et al. Relationship between work-family conflict and job satisfaction of medical staff after implementing the health system development plan. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies*. 2018;5(3):e57141. DOI: <https://doi.org/10.5812/mejrh.57141>
15. Zhou H, Han X, Zhang J, Sun J, Hu L, Hu G, et al. Job satisfaction and associated factors among medical staff in tertiary public hospitals: results from a national cross-sectional survey in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(7):1528. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15071528>
16. Yu X, Zhao Y, Li Y, Hu C, Xu H, Zhao X, et al. Factors associated with job satisfaction of frontline medical staff fighting against COVID-19: a cross-sectional study in China. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:426. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00426>
17. Stephen VA. Key factors influencing job satisfaction among academic staff in the university. *Journal of Human Resource and Sustainability Studies*. 2024;12(3):322–30. DOI: <https://doi.org/10.4236/jhrss.2024.123022>
18. Maslow AH. Conflict, frustration, and the theory of threat. In: Tomkins SS, ed. *Contemporary Psychopathology: A Source Book*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1943:588–94. DOI: <https://doi.org/10.4159/harvard.9780674593039.c49>
19. Nursaid N, Qomariah N, Sanosra A, Satoto EB, Utomo AW. Improvement of job satisfaction based on work motivation, work environment, competence and compensation for hospital employees. *Indonesian Journal of Law and Economics Review*. 2020;7:461–70. DOI: <https://doi.org/10.21070/ijler.2020.V7.461>
20. Sharkas GF, El-Masry R, Abdel-Ghany S, Baz AE, Abou-Elsaad T, Kassab AA, et al. Satisfaction of academic medical staff with integrated medical curriculum: an exploratory multinational survey. *BMC Medical Education*. 2024;24(1):1483. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-024-06468-x>
21. Arbuckle JL. IBM SPSS Amos 20 User's Guide. Chicago: Amos Development Corporation, SPSS Inc.; 2011. P. 226–9. URL: <http://www.csun.edu/it/software-services/software/software-downloads>
22. Anderson JC, Gerbing DW. Structural equation modeling in practice: a review and recommended two-step approach. *Psychological Bulletin*. 1988;103(3):411–23. URL: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0033-2909.103.3.411>
23. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. *Multivariate Data Analysis*. 6th ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2006. URL: <https://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers?ReferenceID=1385913>
24. Hu L-T, Bentler PM. Fit indices in covariance structure modeling: sensitivity to underparameterized model misspecification. *Psychological Methods*. 1998;3(4):424–53. URL: <https://psycnet.apa.org/buy/1998-11538-003>
25. Bentler PM. Multivariate analysis with latent variables: causal modeling. *Annual Review of Psychology*. 1980;31(1):419–56. URL: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1146/annurev.ps.31.020180.002223>

26. Browne M.W., Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. *Sociological Methods & Research*. 1992. Vol. 21, № 2. P. 230–258. DOI: <https://doi.org/10.1177/0049124192021002005>.
27. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology*. 1932. Vol. 22, № 140. P. 1–55. URL: <https://psycnet.apa.org/record/1933-01885-001>

26. Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. *Sociological Methods & Research*. 1992;21(2):230–58. DOI: <https://doi.org/10.1177/0049124192021002005>
27. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology*. 1932;22(140):1–55. URL: <https://psycnet.apa.org/record/1933-01885-001>

Перспективи подальших досліджень

Обмеженням дослідження є те, що не було проведено чіткої класифікації регіонів та географічного розташування приватних лікарень, а також не було уточнено розміри лікарень для кожного опитування. У подальших дослідженнях авторський колектив планує уточнити ці чинники.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що між членами дослідницької групи відсутній конфлікт інтересів.

Інформація про фінансування

Дослідження не отримувало фінансування від жодної організації.

Подяка

Автори висловлюють подяку головному редактору та анонімним рецензентам за можливість здійснення цього дослідження.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Чан Ван Хай – доктор філософії, завідувач кафедри страхування, Факультет банківської справи та фінансів, Відкритий університет Ханоя, вул. Б101, район Нгуєн Хієн, Бах Кха, Хай Ба Трунг, м. Ханой, В'єтнам;

e-mail: tvhai9@hou.edu.vn

моб.: +84 (243) 623-08-53

Внесок автора: концептуалізація, методологія, валідація, формальний аналіз, ресурси; написання – рецензування та редагування, нагляд, управління проектом.

Нгуєн Ван Куанг – доктор філософії, декан факультету фінансів і банківської справи, факультет банківської справи та фінансів, Відкритий університет Ханоя, вул. Б101, район Нгуєн Хієн, Бах Кха, Хай Ба Трунг, м. Ханой, В'єтнам;

e-mail: quanghou@hou.edu.vn

тел: +84 (243) 868-23-21

Внесок автора: написання – рецензування та редагування.

Чан Фионг Тхао – доктор філософії, заступник декана факультету фінансів і банківської справи, Факультет банківської справи та фінансів, Відкритий університет Ханоя, вул. Б101, район Нгуєн Хієн, Бах Кха, Хай Ба Трунг, м. Ханой, В'єтнам;

e-mail: thaotp@hou.edu.vn

тел: +84 (243) 623-08-53

Внесок автора: написання – рецензування та редагування.

Нгуєн Тхуї Лінх – асистент, фахівець з управління об'єктами, кафедра управління об'єктами, Відкритий університет Ханоя, вул. Б101, район Нгуєн Хієн, Бах Кха, Хай Ба Трунг, м. Ханой, В'єтнам;

e-mail: linhvacc@gmail.com

тел: +84 (243) 868-23-21

Внесок автора: написання – рецензування та редагування.

Prospects for further research

The limitation is that the study has not significantly classified the region and geography of private hospitals or clarified the size of hospitals for each survey. Further studies by the team will clarify these factors.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest among members of the research team.

Funding information

The study did not solicit any funding from any organization

Acknowledgments

The authors thank the editor-in-chief and anonymous reviewers for making this study possible

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tran Van Hai – Doctor of Philosophy, Head of Insurance Department, Faculty of Banking and Finance, Hanoi Open University, B101 Nguyen Hien Ward, Bach Khoa, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam;

e-mail: tvhai9@hou.edu.vn

tel: +84 (243) 623-08-53

Author's contribution: Conceptualization; Methodology; Validation; Formal Analysis; Resources; Writing – Review & Editing; Supervision; Project Administration.

Nguyen Van Quang – Doctor of Philosophy, Head of Finance and Banking Faculty, Faculty of Banking and Finance, Hanoi Open University, B101 Nguyen Hien Ward, Bach Khoa, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam;

e-mail: quanghou@hou.edu.vn

tel: +84 (243) 868-23-21

Author's contribution: Writing – Review & Editing.

Tran Phuong Thao – Doctor of Philosophy, Deputy Head of Finance and Banking Faculty, Faculty of Banking and Finance, Hanoi Open University, B101 Nguyen Hien Ward, Bach Khoa, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam;

e-mail: thaotp@hou.edu.vn

tel: +84 (243) 623-08-53

Author's contribution: Writing – Review & Editing.

Nguyen Thuy Linh – Assistant, Facilities Management Specialist, Department of Facilities Management, Hanoi Open University, B101 Nguyen Hien Ward, Bach Khoa, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam;

e-mail: linhvacc@gmail.com

tel: +8 (243) 868-23-21

Author's contribution: Writing – Review & Editing.

Хоанг Ван Куїн – доцент, завідувач кафедри цінних паперів факультету банківської справи та страхування Академії фінансів, вул. Ле Ван Хієн, буд. 58, район Дук Танг, Бак Ту Лієм, м. Ханой, В'єтнам;

e-mail: hoangvanquynh@hvtc.edu.vn

тел: +84 (243) 623-08-53

Внесок автора: написання – рецензування та редагування.

Нгуєн Тхань Бінх – доктор філософії, завідувач кафедри економіки, Нам Ан Кхань, село Ан Тхоанг, район Хоай Дук, м. Ханой, В'єтнам;

e-mail: nguyenthanhbinhapd@apd.edu.vn

тел: +8 (4243) 747-31-86

Внесок автора: написання – рецензування та редагування.

Hoang Van Quynh – Associate Professor, Head of Securities Department, Banking and Insurance Faculty, Academy of Finance, No. 58 Le Van Hien, Duc Thang Ward, Bac Tu Liem District, Hanoi;

e-mail: hoangvanquynh@hvtc.edu.vn

tel: +8 (4243) 623-08-53

Author's contribution: Writing – Review & Editing.

Nguyen Thanh Binh – Doctor of Philosophy, Head of Economics Department, Nam An Khanh, An Thuong commune, Hoai Duc district, Hanoi city, Vietnam;

e-mail: nguyenthanhbinhapd@apd.edu.vn

tel: +8 (4243) 747-31-86

Author's contribution: Writing – Review & Editing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
01.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
13.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.04.2025

Опубліковано
Published
30.04.2025

Науково-практичне видання

Research and practice edition

**ВІСНИК
ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

**THE JOURNAL
OF V.N. KARAZIN
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

**ТОМ XXXIII
2(53) | 2025**

**VOLUME XXXIII
2(53) | 2025**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвієнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *С.А. Третяк*

Responsible for edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *F.V. Hladkykh*
Technical Editor *O.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
Computer layout *S.A. Tretyak*

**Макет виготовлено
на медичному факультеті
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, Україна, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

**The mock-up made
at the School of Medicine
of V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 19,3.
Наклад 100 прим.

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 19,3.
An edition of 100 copies.

**Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.**

**Publisher and Manufacturer
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022.
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2009.**