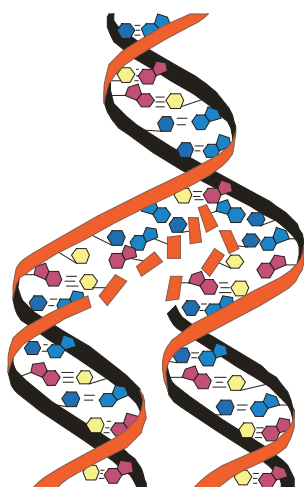


Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України
Інститут фармакології та токсикології НАМН України

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine
Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine*

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

2(104) TOM 27
2025



Видавничий дім
«Гельветика»
2025

- ❖ *Молекулярні механізми розвитку патології*
- ❖ *Біохімія у діагностиці та лікуванні*
- ❖ *Біохімія серцево-судинних хвороб*
- ❖ *Біохімічна гепатологія та нефрологія*
- ❖ *Біохімія ендокринних хвороб*
- ❖ *Патохімія спадкових хвороб*
- ❖ *Патохімія екстремальних станів*
- ❖ *Біохімія в хірургічній клініці*
- ❖ *Нейрохімія та патохімія головного мозку*
- ❖ *Імунохімія*
- ❖ *Біохімія радіаційних уражень*
- ❖ *Біохімічні аспекти моделювання патологічних процесів*
- ❖ *Ксенобіохімія*
- ❖ *Методи біохімічних досліджень*
- ❖ *Історія біохімії*
- ❖ *Проблеми і досвід викладання біологічної та медичної хімії*
- ❖ *Інформація, хроніка, ювілеї*

- ❖ *Molecular Mechanisms of Pathology Development*
- ❖ *Biochemistry in Diagnostics and Treatment*
- ❖ *Biochemistry of Cardiovascular Diseases*
- ❖ *Biochemical Hepatology and Nephrology*
- ❖ *Biochemistry of Endocrinopathy*
- ❖ *Pathochemistry of Hereditary Diseases*
- ❖ *Pathochemistry of Extremal States*
- ❖ *Biochemistry in Surgical Clinics*
- ❖ *Neurochemistry and Pathochemistry of Cerebrum*
- ❖ *Immunochemistry*
- ❖ *Biochemistry of Radiation Injuries*
- ❖ *Biochemical Aspects of Simulation of Pathologic Processes*
- ❖ *Xenobiochemistry*
- ❖ *Methods of Biochemical Investigations*
- ❖ *History of Biochemistry*
- ❖ *Problems and Experience of Biological and Medical Chemistry Teaching*
- ❖ *Information, Chronicle, Jubilees*

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

ISSN 2410-681X

Виходить щоквартально
Published 4 times per year

Заснований у січні 2011 р.
Founded in January 2011

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа:
Рішення Національної ради України
з питань телебачення № 1551 від 23.11.2023 року.
Ідентифікатор медіа: R30-02200

Суб'єкт у сфері друкованих медіа:
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я
України (Майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, 46001,
university@tdmu.edu.ua, тел. +380 352 524492;
+380 67 8802161)

Registration of Print media entity:
Decision of the National Council of Television
and Radio Broadcasting of Ukraine:
Decision No. 1551 as of 23.11.2023. Media ID: R30-02200

Media entity: Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical
University of the Ministry of Health of Ukraine (Maidan
Voli, 1, Ternopil, university@tdmu.edu.ua, phone:+380 352
524492; +380 67 8802161)

Передплатний індекс: 22869
Subscription index: 22869

Журнал включено в категорію "Б" Переліку наукових
фахових видань України, в яких можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт на здобуття наукових
ступенів доктора і кандидата медичних, біологічних
та фармацевтичних наук за спеціальностями Е1, Н6, І2, І8
(наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975).

Журнал включено до Міжнародної наукометричної бази
даних Index Copernicus.

Рекомендовано до видання вченою радою
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
(протокол № 9 від 24 червня 2025 р.).

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:
Журнал "Медична та клінічна хімія"
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль
УКРАЇНА

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:
Journal "Medical and Clinical Chemistry" Maidan
Voli, 1
46001, Ternopil
UKRAINE

Tel.: + 38 (063) 822 51 44
ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC
e-mail: mcc.tdmu@gmail.com

При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу "Медична
та клінічна хімія" посилання на журнал обов'язкове.

© Науковий журнал «Медична та клінічна хімія», 2025
© Scientific Journal "Medical and Clinical Chemistry", 2025

Зміст

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

М. Я. Головенко
МОДЕРНІЗАЦІЯ КЛАСИФІКАЦІЇ
ЦИТОХРОМІВ P450 НА ОСНОВІ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПІДХОДУ

M. Ya. Golovenko
MODERNIZATION OF CYTOCHROME P450
CLASSIFICATION BASED
ON A STRUCTURE-FUNCTION APPROACH

М. Р. Бідзіля, І. М. Кліщ
ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ
ОКА КРОЛІВ З МЕХАНІЧНОЮ ТРАВМОЮ
РОГІВКИ І ЗА ЇЇ КОРЕКЦІЇ
СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ

M. R. Bidzilya, I. M. Klishch
FEATURES OF THE OCULAR IMMUNE
RESPONSE IN RABBITS WITH MECHANICAL
CORNEAL INJURY AND ITS CORRECTION
WITH STEM CELLS

*Н. Д. Бойків, Т. А. Іваніцька, Г. В. Максимюк,
О. І. Мартянова, О. П. Цимбала,
Л. Є. Порохнавець*
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ІНТЕГРАЛЬНИХ
ГЕМОЦИТОМЕТРИЧНИХ ІНДЕКСІВ КРОВІ
ПРИ ТРАНЗИТОРНІЙ ІШЕМІЧНІЙ АТАЦІ
ТА ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

*N. D. Boikiv, T. A. Ivanitska, H. V. Maksymiuk,
O. I. Martianova, O. P. Tsybala,
L. Ye. Porokhnavets*
FEATURES OF CHANGES IN COMPOSITE
HEMOCYTOMETRIC INDICES
OF BLOOD IN TRANSIENT ISCHEMIC
ATTACK AND ISCHEMIC STROKE

Н. В. Зигрій, О. О. Шевчук
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА
КАРДІОПРОТЕКТОРНОГО
ПОТЕНЦІАЛУ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДНЮ

N. V. Zyhrii, O. O. Shevchuk
EXPERIMENTAL EVALUATION
OF THE CARDIOPROTECTIVE POTENTIAL
OF MOLECULAR HYDROGEN

*Ю. Я. Кривко, Л. Д. Сойка, М. М. Щурко,
Л. А. Любінець, Н. О. Нечпор, Н. Б. Сопнева*
ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТИРЕОЇДНИХ
ГОРМОНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

*Yu. Ya. Kryvko, L. D. Soyka, M. M. Shchurko,
L. A. Liubinets, N. O. Nechpor, N. B. Sopneva*
DIAGNOSTIC VALUE OF THYROID HORMONES
IN PATIENTS WITH OBESITY

*Т. І. Pyatkovskyy, О. V. Pokryshko,
Н. Ya. Zahrychuk, S. O. Danylkov*
KINETICS OF ELECTROLYTIC OZONE
GENERATION AND DECOMPOSITION
IN FRESH WATER: INFLUENCE
OF BACTERIAL CONTAMINATION
AND WATER SOURCE

*T. I. Pyatkovskyy, O. V. Pokryshko,
H. Ya. Zahrychuk, S. O. Danylkov*
KINETICS OF ELECTROLYTIC OZONE
GENERATION AND DECOMPOSITION
IN FRESH WATER: INFLUENCE
OF BACTERIAL CONTAMINATION
AND WATER SOURCE

О. В. Валовий, В. М. Акімова
ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА ФУНКЦІЇ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ
З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

V. M. Akimova, O. V. Valovyi
THE INTEGRAL ASSESMENT
OF THYROID FUNCTION IN PATIENTS
WITH METABOLIC SYNDROME

М. М. Горин
ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕРХ МЕТОДИКИ
ВИЗНАЧЕННЯ АМЛОДИПІНУ В ТАБЛЕТКАХ
З ВИКОРИСТАННЯМ ПІДХОДУ
«ЯКІСТЬ ШЛЯХОМ РОЗРОБКИ»
(QUALITY BY DESIGN)

M. M. Horyn
OPTIMIZATION OF THE HPLC METHOD
FOR THE DETERMINATION
OF AMLODIPINE IN TABLETS
USING THE APPROACH
"QUALITY BY DESIGN"

О. В. Мазулін, Л. А. Фуклева, Г. В. Мазулін
ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ТРАВИ
ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО
(*THYMUS VULGARIS* L.).

O. V. Mazulin, L. A. Fukleva, G. V. Mazulin
FATTY ACID COMPOSITION
OF THE COMMON THYME
(*THYMUS VULGARIS* L.) HERB

ОГЛЯДИ

REVIEWS

І. Б. Івануса, М. М. Михалків
СНЮС ТА ЕЛЕКТРОННІ СИГАРЕТИ
ЯК «БЕЗПЕЧНА АЛЬТЕРНАТИВА» КУРІННЮ:
МІФИ ТА РЕАЛЬНІСТЬ

I. B. Ivanusa, M. M. Mykhalkiv
SNUS AND E-CIGARETTES AS A "SAFE
ALTERNATIVE" TO SMOKING:
MYTHS AND REALITY

*С. Р. Підручна, А. С. Сверстюк, Т. Я. Ярошенко,
Л. М. Палиця, А. Є. Мудра, І. П. Кузьмак,
Н. Я. Летняк, О. А. Багрий-Заяць*
АНАЛІТИЧНИЙ ПОШУК НАУКОВОЇ
ЛІТЕРАТУРИ В SCOPUS
З ПИТАНЬ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА ФІЗИОТЕРАПІЇ

*S. R. Pidruchna, A. S. Sverstiuk, T. Ya. Yaroshenko,
L. M. Palytsia, A. Ye. Mudra, I. P. Kuzmak,
N. Ya. Letniak, O. A. Bahrii-Zaiats*
ANALYTICAL SEARCH FOR SCIENTIFIC
LITERATURE IN SCOPUS
94 ON REHABILITATION AND PHYSIOTHERAPY

МОДЕРНІЗАЦІЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ЦИТОХРОМІВ P450 НА ОСНОВІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПІДХОДУ

Вступ. Цитохроми P450 (CYP) є ключовими ензимами метаболізму ксенобіотиків та ендегенних сполук. Традиційно їх класифікують за генетичним походженням, амінокислотною послідовністю та родинною належністю. Проте стрімкий розвиток структурної біоінформатики, фармакофорного моделювання та метаболоміки відкриває нову перспективу, де ферменти розглядаються як структурно-функціональні одиниці хімічного розпізнавання.

Мета дослідження – критичний аналіз оновленої класифікації CYP з урахуванням сучасних даних їх просторової організації, динамічних властивостей, які визначають специфічність взаємодії з лігандами, механізми каталітичної дії та варіабельність каналів транспорту субстратів і метаболітів.

Методи дослідження. Для підготовки дослідження проведено всебічний аналіз наукових публікацій, присвячених класифікації CYP, їх структурним особливостям та функціональним характеристикам. Джерелами інформації слугували рецензовані наукові статті з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, а також структурні дані з Protein Data Bank (PDB), патентні матеріали та відкриті хімічні й біологічні бази даних (ChEMBL, DrugBank).

Результати й обговорення. Підтверджена необхідність оновленої класифікації, де складником є функціональна система CYP, яка характеризує каталітичні реакції ферменту. Структурна частина цієї системи розподіляє CYP за архітектонікою молекули, її топологією, конформаційною гнучкістю, механізмами олігомеризації, взаємодією з мембранами, а також структурно зумовленими функціями.

Висновки. Наявні публікації та моделі свідчать про потенціал структурно-функціональної класифікації у покращенні інтеграції структурної, біохімічної та еволюційної інформації для створення більш об'єктивної та інформативної системи, яка виходить за межі традиційного послідовнісного аналізу CYP. Очікується, що вона може стати важливим інструментом у фармакології та персоналізованій медицині.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цитохроми P450; класифікація; структурно-функціональний підхід; ліганди; специфічність; фармакологія; токсикологія; біотехнологія.

ВСТУП. Цитохроми P450 (CYP) – це велика та еволюційно консервативна родина геммісних монооксигеназ, присутніх у всіх доменах життя – від бактерій до людини [1]. Вони виконують критично важливу функцію в окисненні органічних молекул, як-от метаболізм гормонів, жирних кислот, вітамінів, а також широкого спектра ксенобіотиків, таких як лікарські препарати, токсини та канцерогени. Завдяки своїй ролі в метаболічних процесах, CYP мають велике значення для медицини, фармацевтики, токсикології та біотехнології [2].

Натепер класифікація CYP базується переважно на ступені гомології амінокислотних послідовностей. Такий підхід дозволяє групувати ензими за сімействами ($\geq 40\%$ гомології) і підсімействами ($\geq 55\%$ гомології), що спростило систематизацію великої

кількості відкритих генів [3]. Проте, як показали численні дослідження, така класифікація не завжди корелює з функціональними властивостями ферментів, зокрема з їхньою субстратною специфічністю, кінетикою каталізу, регуляторними механізмами та структурними особливостями активного центру. Навіть ферменти з високим ступенем послідовної гомології можуть демонструвати суттєво відмінні функціональні характеристики, а деякі структурно подібні білки мають дивергентні біологічні функції [4; 5]. Сучасний розвиток біоінформатики, структурної біології та протеоміки відкрив нові можливості для аналізу ферментів не лише на рівні первинної структури, а й з урахуванням третинної (3D) структури, конфігурації активного сайту, динаміки ліганд-зв'язування та функціональної взаємодії з іншими біомолекулами.

У зв'язку з цим постає нагальна потреба в удосконаленні існуючої класифікаційної

системи СУР. Використання структурно-функціонального підходу дозволяє створити більш точну, функціонально релевантну та прогностично ефективну класифікаційну модель.

Мета роботи – обґрунтувати концептуальні засади структурно-функціональної класифікації ферментів СУР шляхом аналізу існуючих підходів до побудови їхніх «образів» та оцінити науковий і прикладний потенціал системи, що інтегрує генетичні, структурні та функціональні характеристики ферментів.

МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для підготовки даного дослідження проведено всебічний аналіз наукових публікацій, присвячених класифікації СУР, їхнім структурним особливостям та функціональним характеристикам. Джерелами інформації слугували рецензовані наукові статті з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, а також структурні дані з Protein Data Bank (PDB), патентні матеріали та відкриті хімічні й біологічні бази даних (ChEMBL, DrugBank). З метою встановлення кореляцій між будовою СУР і їхньою функціональною активністю було використано комплекс методів комп'ютерного моделювання, структурного аналізу та хемоінформатики, що дозволяє системно дослідити взаємодію субстратів й інгібіторів із різними ізоформами СУР. У разі відсутності експериментальних структур використовувались передбачені тривимірні моделі, згенеровані за допомогою інструментів гомологічного моделювання (SWISS-MODEL) або алгоритмів на основі ШІ (AlphaFold).

Отримані результати були систематизовані для встановлення взаємозв'язку між структурними особливостями ізоформ СУР та селективністю лігандів, що дозволяє формувати узагальнені висновки про молекулярні механізми розпізнавання з метою систематизації інформації про ізоферменти СУР та формування класифікаційної системи.

Критичний аналіз сучасної класифікації цитохромів P450

У класичній біології ферменти та інші білки зазвичай класифікують за їхньою структурою, локалізацією в клітині або еволюційною спорідненістю. Проте сучасні біохімічні дослідження пропонують нову парадигму: класифікувати біомолекули за типами лігандів, які вони розпізнають. Такий підхід отримав назву реорганізації біології на

основі розпізнавання лігандів (*Reorganizing biology on the basis of ligand recognition*). Вона передбачає класифікацію біологічних процесів на основі молекул (лігандів), які їх запускають або модулюють, а не виключно на основі задіяних тканин чи органів. Це створює ієрархічну систему, де взаємодія між білками та лігандами формує основний організаційний принцип. Одним із найяскравіших прикладів для реалізації цього підходу є сімейство СУР [6].

Сучасна класифікація СУР базується на ступені гомології амінокислотних послідовностей, що дозволяє групувати ізоформи у сімейства та підсімейства. Однак, незважаючи на свою зручність, ця класифікація має низку обмежень: вона не враховує просторову структуру ферментів, варіативність активних центрів, субстратну специфічність та функціональну пластичність. Як наслідок, ензими з подібною послідовністю можуть демонструвати різні біологічні функції, а ферменти з різних підсімейств – подібну каталітичну активність.

З розвитком геноміки та біоінформатики виявлено тисячі раніше невідомих генів СУР у найрізноманітніших організмів (від бактерій до людини), тому існуюча система класифікації не завжди встигає адаптуватися до нових філогенетичних ліній або функціональних особливостей ферментів. Значна кількість СУР мають конвергентну еволюцію, через те подібні функції виникають у філогенетично далеких групах, тому існуюча класифікація не враховує повною мірою функціональну подібність або адаптивну еволюцію. Більш того, характерним є і функціональна гетерогенність, тому одна родина СУР може вмещувати ферменти, які взаємодіють із різними субстратами та мають іншу регуляцію. Це ускладнює інтерпретацію їхньої біохімічної або токсикологічної ролі та використання у біоремедіації, сільському господарстві і промисловій біотехнології.

Через те останнім часом науковці запропонували кілька альтернатив та доповнень до традиційної (еволюційної) класифікації СУР. 1. Філогенетична класифікація [7] являє собою еволюційне дерево, побудоване на основі множинного вирівнювання послідовностей, що дає змогу оцінити еволюційні зв'язки між ферментами різних організмів, але вимагає великої кількості добре охарактеризованих послідовностей. 2. Система «клан-класифікації» для вищих рівнів [8], яка об'єднує сімейства з монофілетичного походження у кластери, або «клани», тобто

вище родинного рівня. Спочатку застосовувалися в метазоях, а тепер і в грибах, рослинах, комах тощо. Вона краще адаптована до великої кількості послідовностей, збереження еволюційного контексту, але є менш чутливою до дрібних функціональних деталей. 3. Функціональна класифікація [9] є об'єднанням ферментів за типами реакцій, які вони каталізують (гідроксилування, епоксидування тощо). Має практичне значення для фармакології та біотехнології, але одна й та сама функція може виконуватись різними ізоформами, що не завжди корелює з послідовностями. 4. Класифікація за субстратною специфічністю [10], де групування СУР здійснюється за типами лігандів, які вони метаболізують (лікарські засоби, стероїди, ксенобіотики). Вона дає уявлення про біологічну роль ферментів, але субстратна специфічність може бути широкою або перетинатись у різних ферментів. 5. Онтологічна класифікація [9], яка вміщує СУР у біологічні онтології (наприклад, GeneOntology), що описують їхню участь у біологічних процесах. Сприяє інтеграції даних із різних джерел (експресія, функції, зв'язок з хворобами тощо), але залежить від наявності анотованих даних.

Однією з перспективних альтернатив сучасній системі класифікації СУР є структурно-функціональна система. Її складником є функціональна система, яка класифікує СУР за біохімічною функцією, тобто за тим, які реакції вони каталізують та які субстрати метаболізують. Структурна частина цієї класифікаційної системи розподіляє СУР за архітектонікою молекули, її топологією, а також структурно зумовленими функціями. Основні рівні класифікації: первинна структура (послідовність амінокислот), топологія (розміщення доменів, гідрофобна кишеня, гем-сайт), третинна / четвиртинна структура (олігомеризація, взаємодії білок-білок), функціональна динаміка (відповідь на субстрати, гнучкість, індукція). Нові підходи, які поєднують філогенетику, функціональну біоінформатику та структурну біологію, мають стати основою оновленої системи.

Структурні складники класифікаційної системи СУР

Цитохроми P450 належать до білків гемопротейнів [11], які мають загальний тривимірний склад, і їх молекулярна топологія характеризується такими основними структурними елементами:

1. Гемовмісний домен формує центральну частину білка, що містить гем (кофермент

з іоном заліза), який безпосередньо бере участь у каталізі окиснювальних реакцій. Він розташований у гідрофобному середовищі, що забезпечує стабільність гемового комплексу і доступ субстрату.

2. Гідрофобна кишеня є просторовою структурою, що утворена гідрофобними залишками білка. Вона оточує активний центр і приймає гідрофобні субстрати (наприклад, стероїди, ліки, жирні кислоти). Вміст і конфігурація цієї кишені відрізняється у різних ізоформах СУР, забезпечуючи селективність до субстратів. Об'єм кишені та основні неполярні (гідрофобні) залишки, що формують її в ізоформах СУР, є різними.

3. Альфа-спіралі і бета-структури мають консервативний каркас, сформований приблизно 12–14 α -спіралями та кількома β -листочками, які утворюють оболонку активного центру. Зокрема, α -спіралі F і G формують гнучку «кришку» активного центру, що відповідає за допуск субстратів.

4. Мембранно-адгезивний сегмент вміщує N-кінцеву частину білка в α -спіралі, яка втоплена в мембрану ендоплазматичного ретикулума. Вона фіксує фермент у мембранному середовищі, визначаючи його локалізацію та взаємодію з партнерами.

5. Гнучкі петлі і конформаційна динаміка з'єднують структурні елементи, мають високу рухливість, що дозволяє адаптувати активний центр до різних субстратів. Така властивість називається конформаційною гнучкістю.

6. Поверхневі і внутрішні водневі зв'язки, гідрофобні взаємодії стабілізують структуру білка та підтримують специфічність взаємодії з субстратами та редуктазою.

Така унікальна молекулярна організація СУР є універсальною та тонко збалансованою структурно-функціональною архітектурою, яка забезпечує адаптивність до різноманітних субстратів.

Структурні мотиви та їхня роль у функціональній ідентифікації СУР

Однією з ключових умов для функціонування СУР є наявність консервативних структурних мотивів, які забезпечують зв'язування гема та формування активного центру ферменту [12; 13]. Гемоутримуючі мотиви СУР є особливою послідовністю амінокислот, які стабілізують і зв'язують гемову групу (Fe-протопорфірин IX) у структурі ферменту. Наявність цих мотивів є маркерною ознакою СУР, тому в структурно-функціональній класифікації вони допомагають відрізнити справжні СУР від схожих оксидаз,

передбачити каталітичну здатність (наприклад, на основі моделей AlphaFold) та групувати ферменти за активними сайтами та функціями.

Найбільш вивченими є 4 основні структурні мотиви СУР.

1. Гемоутримуючий мотив FxxGxxxСхG (СХG, Cysteine-X-Glycine), де: F – фенілаланін, С – консервативний цистеїн, який зв'язує гем через координацію з атомом заліза. Х – будь-яка амінокислота (залежить від ізоформи). G – гліцин, який забезпечує гнучкість і правильне згортання білка, знаходиться поблизу С-кінця білка (часто у спіралі L або поблизу нього). Входить у гем-зв'язуючу петлю, яка обгортає гемову групу і є критично важливим елементом для каталізу. Цистеїн діє як ліганд до атома Fe в гемі, що дозволяє ферменту переносити електрони. Якщо цистеїн у цьому мотиві замінити на іншу амінокислоту, фермент втрачає активність. У структурній біології цей мотив слугує «підписом» родини P450. Без цього мотиву білок не може каталізувати окиснення, тобто не є СУР [14].

2. EXXR є мотивом, що розміщується на I-спіралі, де: E – глутамат (негативно заряджений), R – аргінін (позитивно заряджений). Х – будь-які амінокислоти. Розташований мотив у середній частині ферменту спіралі K. Зазвичай він стабілізує спіралі K та L, які формують серцевину третинної структури, та формує сольові мости (електростатичні взаємодії) усередині білка. Підтримує просторову орієнтацію активного центру та впливає на формування субстратного каналу, тобто «вхід» молекули до активного центру. Він зберігається в усіх СУР, але може трохи варіюватися в контексті сусідніх амінокислот [15]

3. Стабілізаційний мотив PERF, де: P – пролін (обмежує обертання, жорсткий), E – глутамат, R – аргінін, F – фенілаланін. Знаходиться біля або всередині спіралі K та сприяє структурній підтримці оточення гема, часто поруч з EXXR. Виявлений у багатьох СУР, особливо в еукаріотичних.

4. WxxxR – варіативний мотив, де: W – триптофан, R – аргінін, Х – будь-яка амінокислота. Зустрічається не в усіх ізоформах, але часто у мікосомних СУР. Бере участь у позиціонуванні субстрату та утворенні гемоцентру. Створює додаткову гідрофобну кишеню, що стабілізує субстрат [16].

Усі ці мотиви разом формують активний центр ферменту та утримують гем у правильній просторовій орієнтації. Їх наявність

є критерієм функціональної активності СУР та використовується для класифікації у структурно-функціональній системі.

Структурні рівні СУР та формування активного центру

Первинна структура – це лінійна послідовність амінокислот у поліпептидному ланцюзі білка, яка визначає його подальшу тривимірну структуру і функціональні властивості. Зазвичай складається з 400–500 амінокислотних залишків, хоча розмір може варіюватися залежно від ізоформи та виду організму. У послідовності виявляються консервативні ділянки, які важливі для функції ферменту, як-от карман із цистеїном, що координаційно зв'язує іон заліза гему. Ділянка I-петлі містить консервативний амінокислотний мотив, пов'язаний з активацією кисню, та мотив EXXR, який підтримує стабільність структури білка [17]. Початкові N-кінцеві послідовності часто містять гідрофобний сегмент, який функціонує як мембранний анкер, тоді як інші ділянки є більш гідрофільними, забезпечуючи розчинність і взаємодію з партнерами. Ізоформи різних сімейств СУР мають значну різницю в амінокислотних послідовностях (іноді менше 40 % подібності), що визначає їхню субстратну специфічність та регуляторні властивості. Ця послідовність амінокислот слугує основою для формування вторинної, третинної та четвертинної структур, що забезпечують каталіз і регуляцію активності СУР.

Вторинна та третинна структура СУР формують унікальний активний центр із високою селективністю, гнучкістю та варіативністю, що є основою для їх структурно-функціональної класифікації. Вторинна структура є локальною структурою в межах поліпептидного ланцюга, сформована за рахунок водневих зв'язків між пептидними групами α -спіралі, які домінують у структурі (понад 50 % амінокислот). Спіралі D, E, I, L формують центральне ядро ферменту, тоді як J і K додають стабільності та беруть участь у формуванні активного центру. Ці структурні елементи є консервативними серед різних СУР і важливі для їхньої функції. Бета-шари (β -листи) представлені меншою кількістю, але вони формують важливі структурні елементи, зокрема поблизу активного центру. Петлі з'єднують α -спіралі та β -листи, що забезпечує гнучкість молекули та її взаємодію із субстратами [7].

Третинна структура – це просторове укладання всієї поліпептидної молекули, що створює функціонально активну форму, де

глобулярна форма є компактною й стабільною, що дозволяє взаємодіяти з мембраною ендоплазматичного ретикулуму або мітохондрій. Гемова група занурена глибоко в гідрофобну кишеню, яка має варіабельну форму залежно від ізоформи СYP, що пояснює широкий спектр субстратів [18]. Моделювання третинної структури дозволяє передбачити, як зміни в амінокислотній послідовності можуть вплинути на функцію ферменту. Її прогнозують за допомогою програм Alpha-Fold, Swiss-Model, Phyre2, I-TASSE, де вони використовують відомі білкові структури як шаблони (template-based modeling), або мотивами (CXG, EXXR) і вторинними структурами (наприклад, спіралі K, L), де комп'ютер вираховує найімовірнішу просторову конфігурацію білка.

Хоча основна архітектура ізоферментів СYP зберігається, відмінності у вторинній і третинній їхній структурі існують, і це є ключом до того, чому різні ізоферменти СYP мають різну специфічність до субстратів. Так, усі ізоферменти СYP мають спільне ядро з центральним гемовим доменом (протопорфірин IX + Fe) та подібне розташування альфа-спіралей (особливо I, L, C), а також схожий механізм електронного транспорту та каталізу. Незначні відмінності спостерігаються у вторинній структурі, але вони впливають на довжину або нахил окремих альфа-спіралей і петель та вміст β -листів в активному центрі. Так СYP3A4 має більший субстратний простір, оскільки петлі є гнучкішими, а СYP2C9 має більш компактну активну кишеню за рахунок коротшої петлі.

Відмінності у третинній структурі пов'язані з формою та об'ємом субстратної кишені (від ~ 200 Еі до >1500 Еі), гнучкістю білка (деякі ізоферменти мають високий ступінь рухливості окремих доменів) та положенням мембранозв'язувального домену [18]. Субстратна селективність ізоформ залежить від амінокислот, що вистилають активну кишеню. Наприклад, 2D6 розрахований на менші молекули (ліки типу кодеїну), тому має вузьку кишеню, а 3A4 має велику гнучку кишеню, тому може метаболізувати великі ліпофільні молекули (наприклад, циклоспорин).

Четвертинна структура є просторовим об'єднанням кількох поліпептидних ланцюгів (субодиниць) у функціональний білковий комплекс. У випадку СYP низка ізоформ можуть утворювати олімери: димери, тримери, тетрамери тощо [19]. Олігомеризація – це здатність молекул СYP взаємодіяти

одна з одною з утворенням мультибілкових комплексів. Вона впливає на ферментативну активність, стабільність та взаємодію з партнерами (наприклад, редуктазами). Існує кілька типів такої взаємодії:

1. Гомоолімеризація – це об'єднання декількох ідентичних молекул одного ізоферменту (СYP3A4–СYP3A4), змінює каталіз або проявляє кооперативність. Відомі також випадки негативної алостерії: одна субодиниця знижує активність іншої.

2. Гетероолімеризація – комплексування різних ізоформ СYP між собою. Так, 2C9 та 3A4 можуть формувати функціональні гетеродимери, які змінюють метаболізм ліків, а 1A2 – 2B6 виявляють синергічну взаємодію, що впливає на субстратну специфічність. Гетероолімери можуть проявляти сприятливу або інгібуючу взаємодію, змінюючи афінність до редуктази або субстрату. Вони також можуть перерозподіляти електрони, впливаючи на швидкість окиснення.

3. Мембранно-асоційована олігомеризація. Більшість СYP закріплені в мембрані ендоплазматичного ретикулуму (у печінці, нирках тощо), де вони можуть взаємодіяти один з одним опосередковано через ліпідне середовище, що сприяє створенню «мікродоменів». Взаємодії можуть бути динамічними та залежати від субстратів, рН йонів та ліпідів.

4. Тимчасові комплекси СYP з ферментами-партнерами (особливо NADPH-СYP редуктазою та цитохромом b). Такі комплекси зазвичай тимчасові, але можуть формуватися в стабільному режимі при високій локальній концентрації. Утворення мультиферментних комплексів може регулювати ефективність електронного транспорту [20].

Олігомеризація є властивістю багатьох ізоформ цитохрому P450 (СYP), і хоча ступінь, стабільність та функціональні наслідки цього процесу залежать від конкретної ізоформи, низка добре досліджених СYP демонструють здатність утворювати гомо- чи гетероолімери [21].

Механізми олігомеризації СYP базуються на фізико-хімічних взаємодіях, які забезпечують стабільне або динамічне об'єднання окремих молекул ферменту в комплекси (олімери). Вони відбуваються переважно в контексті мембрани ендоплазматичного ретикулуму або в умовах високої локальної концентрації СYP. Ось основні фізико-хімічні механізми олігомеризації [21; 22]:

1. Гідрофобна взаємодія є основним механізмом для СYP, який вбудований

у мембрану, де трансмембранні або навколосмембранні домени мають гідрофобні залишки (Leu, Ile, Val, Phe). Гідрофобні ділянки білкових поверхонь прилягають одна до одної, знижуючи вільну енергію системи у водному середовищі. Такі взаємодії стабільні, але неспецифічні, що пояснює варіативність димерів / олімерів.

2. Водневі зв'язки можуть утворюватись між полярними амінокислотними залишками (Ser, Thr, Asn, Gln) на поверхні білка, що забезпечує специфічність взаємодії, особливо у випадку комплементарної геометрії контактуючих білкових доменів.

3. Електростатичні взаємодії можливі завдяки залишкам Glu^- або Asp^- (негативно заряджені) та Lys^+ , Arg^+ (позитивно заряджені). Іонні пари стабілізують орієнтацію білкових субодиниць, особливо в регіонах, де вода обмежена (наприклад, у мембрані або на білкових інтерфейсах). Такі взаємодії можуть бути регульовані pH та йонним середовищем.

4. Ван дер Ваальсові сили необхідні для щільного прилягання білкових поверхонь при формуванні димерів або тетрамерів і часто мають місце у поєднанні з гідрофобними силами.

5. $\pi-\pi$ взаємодії між ароматичними кільцями (Phe–Phe або Phe–Tyr) відбувається в центральних зонах димерів СУР, особливо поблизу гему, і приводить до утворення стабільних планарних контактів в межах білкових інтерфейсів.

6. Ковалентні зв'язки між залишками Cys–Cys рідко фіксуються між субодиницями СУР, але можуть виникати *in vitro* за умов окиснення.

7. Ліпідно-опосередковане зближення може мати місце, коли мембранні фосфоліпіди сприяють утворенню мікродоменів молекул білків, сприяючи їх зближенню. Ліпідні рафти або ділянки з високою концентрацією СУР сприяють їхній тимчасовій або стабільній взаємодії.

Конформаційна гнучкість активного центру СУР і їх субстратів як ключовий чинник ефективності монооксигеназного каталізу

Цитохроми P450 є одними з найуніверсальніших ферментів, здатних каталізувати широкий спектр монооксигеназних реакцій, і їхня ефективність значною мірою зумовлена не лише хімічною природою активного центру, але і його структурною динамікою. Одним із критичних чинників, що визначає успішність взаємодії ферменту із субстратом,

є конформаційна гнучкість як самого активного центру, так і субстратних молекул. Така гнучкість забезпечує оптимальне позиціонування субстрату відносно реакційноздатного заліза гему, сприяє утворенню стабільних перехідних станів та ефективному перебігу каталітичного циклу. Важливу роль відіграють також механізми транспорту субстратів до активного центру крізь білкову матрицю, зокрема система каналів, яка забезпечує селективний і регульований доступ молекул до каталітичного ядра ферменту.

Показник гнучкості є ключовим критерієм у структурно-функціональній класифікації ізоформ СУР, оскільки безпосередньо впливає на каталітичну функцію, субстратну специфічність, адаптивність до різних молекул і навіть на фармакологічну значущість ферментів [23]. Ізоформи з високою гнучкістю, наприклад 3A4, можуть пристосовуватися до молекул різного розміру, форми і хімічної природи, тоді як жорсткі мають фіксовану специфічність. На основі гнучкості ізоформи можна умовно поділити на три структурно-функціональні класи [24]: 1. гнучкі, багатифункціональні (3A4, 2C8), які мають великий активний центр та широку змінну конформації, тому метаболізують широкий спектр ксенобіотиків. 2. помірно гнучкі, спеціалізовані (2C9, 2D6) із середнім об'ємом та деякою варіативністю, каталізують селективний метаболізм середніх молекул. 3. жорсткі, вузькоспеціалізовані (1A2, 2E1), які мають невеликий активний центр та стабільну структуру і беруть участь у метаболізмі малих, структурно схожих сполук.

Гнучкість дозволяє оптимізувати положення субстрату щодо гем-групи, що впливає на каталітичну швидкість і афінність. Надлишкова гнучкість може знижувати селективність, але підвищувати ефективність при змішаних субстратах.

Отже, гнучкість є структурно-функціональним маркером, який дозволяє класифікувати ізоформи за їхньою функціональною універсальністю, передбачати взаємодію з ліками, моделювати метаболічні шляхи, розуміти фармакологічну та токсикологічну поведінку цитохромів (Таблиця 1).

Механізм конформаційної гнучкості є комбінацією гнучких білкових елементів і здатності ферменту динамічно адаптуватися до різноманітних молекул за допомогою індукованої посадки. Це критично важливо для універсальності СУР у метаболізмі різних сполук.

Субстрат не є пасивним – він активно бере участь у процесі зв'язування, змінюючи свою

Таблиця 1 – Порівняння динамічної гнучкості активних центрів різних ізоформ CYP людини

Ізоформа CYP	Розмір активного центру (Ei)	Гнучкість активного центру	Основні амінокислотні залишки, що забезпечують гнучкість	Характеристика тунелю до активного центру	Вплив гнучкості на субстратну специфічність
3A4	~1385	Висока	Phe215, Arg212, Ser119	Широкий, декілька тунелів	Широка специфічність, здатен до метаболізму великих молекул
2D6	~540	Помірна	Phe120, Glu216	Вузький, обмежений	Висока стереоселективність, обмежений набір субстратів
2C9	~1050	Помірно висока	Arg108, Phe114	Відносно широкий	Метаболізує переважно кислі сполуки середнього розміру
1A2	~524	Низька	Phe226, Thr124	Дуже вузький	Висока специфічність до плоских ароматичних сполук
2E1	~440	Низька	Leu103, Ile115	Вузький, прямий	Метаболізує малі молекули, такі як етанол та кетони

Примітки: Розмір активного центру – приблизний об'єм вільного простору в активному центрі. Гнучкість відображає ступінь змін у конформації білка при зв'язуванні з лігандами або під час каталізу. Амінокислотні залишки є критичними залишками, що залучені у формуванні або зміні активного центру. Тунель або канал, яким субстрат досягає активного центру, ширина та конфігурація якого впливають на селективність.

форму і положення, щоб забезпечити максимальну комплементарність з ферментом [26]. Така взаємна адаптація є ключом до широкої субстратної специфічності CYP, і це явище називають двобічною адаптацією (*mutualinduced fit*). Багато субстратів CYP (особливо великі чи ліпофільні молекули) мають гнучкі ланцюги або кільця, які можуть змінювати просторову конфігурацію, щоб краще «вписатися» в активний центр ферменту. Одиначні зв'язки в субстраті можуть вільно обертатися, змінюючи положення функціональних груп для зручнішого розміщення у гідрофобній кишени ферменту. Субстрат може займати різні позиції в активному центрі (так зване *substrate reorientation*), щоб зорієнтувати реакційну ділянку (наприклад, атом вуглецю, який буде окиснено) максимально близько до атома заліза в гемі. У деяких випадках фермент вже перебуває в кількох станах і субстрат «обирає» той, у якому може найкраще зв'язатися, тобто сам субстрат підходить лише до певної форми ферменту.

У структурно-функціональній класифікації ферментів важливе місце займає не лише архітектура активного центру, а й механізми транспорту субстратів та продуктів реакції [27]. Сучасні дослідження свідчать про ключову роль внутрішніх каналів (тунелів) у забезпеченні специфічності, регуляції та ефективності ферментативних процесів. Зокрема, в системах управління репарацією,

де ферменти діють з високою вибірковістю та в умовах обмеженого простору, тунелі виконують функцію молекулярних фільтрів і динамічних регуляторів. Їхня гнучкість, здатність відкриватися або закриватися у відповідь на зв'язування лігандів, а також варіативність архітектури залежно від класу ферменту дозволяє інтегрувати структурні ознаки з функціональною активністю. Таким чином, тунелі транспорту субстратів є не пасивними каналами, а активними учасниками ферментативного каталізу, що потребує їхнього включення до класифікаційних схем і моделей ферментної дії.

Транспорт субстратів здійснюється тунелями (каналами) або порожнинами в структурі CYP, які забезпечують доступ молекул до активного центру ферменту, де відбувається хімічна реакція. Вони також можуть слугувати для евакуації продуктів реакції. Це тривимірні канали, один або декілька, що проходять крізь білкову матрицю, які можуть змінюватися при взаємодії ферменту з лігандами чи коферментами. Більшість із них мають гідрофобне внутрішнє середовище для транспорту ліпофільних субстратів. Пропускають канали лише молекули певного розміру, форми або хімічної природи та впливають на швидкість і специфічність реакцій ферменту.

Вони мають велике біологічне значення, оскільки забезпечують специфічність

і контроль над доступом молекул до активного центру. Можуть бути мішенями для інгібіторів або модифіковані для зміни ферментної активності. Використовуються при дизайні біокатализаторів і нових ліків.

У механізмах створення гнучкості тунелів [28] задіяні вторинна, третинна або четвертинна структури білка, які реагують на процес зв'язування субстрату, коферменту або ліганду. При цьому бокові ланцюги амінокислот (особливо гідрофобні або заряджені залишки) діють як «ворота», відкриваючи або блокуючи тунель. Субстрат або інгібітор може викликати локальні зміни структури білка, які відкривають або закривають тунель, але навіть без субстрату білок створює мікрорухи атомів / ланцюгів, що періодично відкриває канали. У багатьох ферментів є кілька потенційних шляхів доступу молекул, які «перемикаються» залежно від умов, що дозволяє динамічно регулювати цей процес. До структурних елементів, що беруть участь у гнучкості тунелів, належать петлі, які легко перебудовуються, α -спіралі, що можуть зсуватися, та рухомі бокові ланцюги амінокислот Phe, Tyr, Trp, які слугують «кришками» або «затворами». Для зміни тунелю можуть також утворюватись або рватися водневі зв'язки.

Лігандна система в структурно-функціональній організації цитохромів P450

Лігандна класифікація є невід'ємною частиною загальної структурно-функціональної системи СУР, оскільки саме через взаємодію з лігандами ці ферменти реалізують свою біологічну активність. Лігандна частина класифікації виконує інтегративну роль, поєднуючи структурні особливості ферменту з його функціональними проявами та системними ефектами, від метаболізму лікарських засобів до фармакогенетичних реакцій [29]. У лігандній системі СУР субстрати, інгібітори та індуктори розглядаються окремо, хоча іноді один і той самий ліганд може виконувати кілька функцій (наприклад, бути і субстратом, і інгібітором). Розмежування необхідне через принципово різний механізм дії, молекулярні цілі та функціональні наслідки кожного типу ліганду.

У межах структурно-функціональної класифікаційної системи СУР інгібітори й індуктори розглядаються крізь призму їх взаємодії з активними центрами різних ізоферментів, конформаційної гнучкості субстратної кишені та варіацій третинної структури. Аналіз цих взаємозв'язків дає змогу краще передбачати біохімічну поведінку ферментів і розробляти

більш безпечні стратегії медикаментозної терапії. Так, СУР-субстрати зазвичай мають конкретні функціональні групи, які фермент окиснює, а інгібітори ж можуть бути дуже різноманітними, і вони конкурують за активний центр (конкурентні інгібітори) та зв'язуються ковалентно або алостерично (неконкурентні, механізм-обумовлені інгібітори). Усе це ускладнює класифікацію за принципом «ліганд / функція».

Інгібітори та індуктори СУР450 не лише модулюють ферментативну активність, але й виступають ключовими інструментами для функціонального картування та класифікації ізоформ, доповнюючи структурні підходи інформацією про динамічну поведінку ферментів та механізмів реакцій метаболізму ксенобіотиків [31]. Зокрема, вони використовуються як функціональні зонди, які дозволяють виявляти відмінності в активності різних ізоферментів. Якщо інгібітор специфічно блокує СУР3A4, але не впливає на СУР2D6, це свідчить про структурно-функціональні відмінності активного центру.

Різна селективність інгібіторів / індукторів до ізоформ СУР відображає такі показники, як конформація субстратної кишені, гнучкість петель, заряд і гідрофобність активного центру. Ці особливості стали основою структурно-функціональної типізації СУР. Структурні дослідження з використанням механістичних інгібіторів дали змогу визначити ключові амінокислоти активного сайту, варіабельні петлі та структурні домени. Це сприяло створенню моделей просторової структури, що враховуються в класифікаційних системах. Ізоформи мають також відмінну здатність до індукції через ядерні рецептори (PXR, CAR), що дозволило класифікувати ферменти не лише за структурою, а й за регуляторними механізмами експресії.

Структурні та фізико-хімічні характеристики лігандів активно використовуються в побудові лігандної класифікації СУР, оскільки ці параметри допомагають передбачити, яким чином ліганд зв'язується з ферментом, чи є він субстратом, інгібітором або індуктором, його здатність викликати структурні зміни в активному центрі та імовірність метаболізму або інгібування. Зокрема, молекулярна маса впливає на здатність проникати в активний центр СУР, $\text{Log}P$ (ліпофільність), визначає міру зв'язування з гідрофобною кишенею активного центру, pK_a є показником іонізації та взаємодії з полярними/зарядженими амінокислотами. Полярна поверхнева площа (PSA) визначає

проникність і селективність до певних ізоформ CYP, а наявність атома азоту свідчать про координацію деяких інгібіторів із залізом гему (тип II інгібування). Об'єм / форма молекули характеризують просторову відповідність до активної кишені ферменту. Кількість водневих зв'язків свідчить про стабільність зв'язування та селективність ліганду. Конформаційна гнучкість визначає можливість ліганду налаштуватись до зміни активного центру.

Наприклад, субстрати CYP3A4 часто мають велику масу, високу ліпофільність і гнучку структуру, що дозволяє їм зайняти змінний активний центр. Інгібітори часто мають азотисту групу, яка координаційно зв'язується з Fe-гему, що викликає 2-й спектр. Індуктори зазвичай мають структури, які активують PXR або CAR-рецептори, часто це плоскі ароматичні молекули.

Інформаційна структурно-функціональна паспортизація цитохромів P450

У структурно-функціональній класифікації CYP назви ферментів залишаються незмінними, оскільки це обумовлено наявністю міжнародно стандартизованою номенклатурою цих ферментів (HUGO Gene Nomenclature Committee). Назви базуються на генетичній гомології, що залишається важливою для ідентифікації ферментів

у геномах різних видів. Структурно-функціональна система є додатковим рівнем анотації, і вона не змінює імен, а додає інформаційні доповнення, як-от: тип каналу входу, форма активного центру, типова гнучкість доменів, характер лігандів (за фізико-хімічними властивостями), тип метаболізму (гідроксилування, деалкілування тощо). Так само, як у медицині зберігаються стандартизовані діагнози (МКХ-10/11), але доповнюються клініко-функціональними шкалами (як NYHA, Child-Pugh, шкала болю тощо), так і тут. Таким чином, вона створює багатовимірну карту ферменту, яка корисна для прикладних цілей: від розробки ліків до моделювання метаболізму (Таблиця 2).

Таким чином, структурно-функціональна паспортизація CYP є інтегративною системою, що поєднує генетичну, структурну, функціональну та фармакологічну інформацію щодо кожного з ферментів. На відміну від традиційної номенклатурної класифікації, цей підхід дозволяє створювати так звані «функціональні паспорти», цифрові профілі кожного CYP, які можуть бути використані в системному моделюванні, предиктивній аналітиці та персоналізованій медицині.

Одним із найбільших недоліків структурно-функціональної класифікації є відсутність зручної, уніфікованої номенклатури, тобто

Таблиця 2 – Порівняльна таблиця функціональних паспортів ізоформ CYP

Параметр	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9
Тканинна експресія	Печінка, кишечник	Печінка, мозок	Печінка
Тип субстратів	Ліпофільні, великі молекули (стероїди, макроліди)	Ароматичні основи (антидепресанти, опіоїди)	Кислотні сполуки (варфарин, НПЗП)
Тип метаболізму	Гідроксилування, деалкілування, епоксидування	Деметилування, гідроксилування	Гідроксилування ароматичних кілець
Кількість каналів доступу	5+ (включаючи 2a, 2e, W, S)	1–2 (вузькі: 2a, 2f)	1–2 (2e, S)
Конформаційна гнучкість	Висока	Низька–середня	Помірна
Тип активного центру	Просторий, гідрофобний, мультисубстратний	Вузький, електростатично селективний	Середній, змішаної полярності
π–π Взаємодії	Помітні, для ароматичних сполук	Значущі для стабілізації	Обмежені
Інгібітори	Кетоконазол, ритонавір	Хінідин, флуоксетин	Флуконазол, аміодарон
Індуктори	Рифампіцин, фенobarбітал	Не індукується	Рифампіцин, карбамазепін
Маршрутизація лігандів	Через кілька каналів, динамічна	Один основний вхід, селективний	Передбачувана, стабільна маршрутизація
Фармакологічне значення	Метаболізує ~50% ліків	~25%, із поліморфізмами	~15%, має значення у варіабельності дозування
Особливості	Полісубстратність, алостеричність	Генетичний поліморфізм: PM, IM, EM, UM	Важливий для дозування критичних препаратів

немає коротких, загальноновживаних назв на кшталт «СYP3A4», які одразу викликають у спеціаліста асоціації з функцією, розповсюдженням і ризиками. У функціональній класифікації ми маємо фрази типу «кластер лігандів ароматичних поліциклічних амінів з основним характером, які метаболізуються ліпофільними СYP-ізоформами», що є дуже незручним для повсякденного вжитку.

Існують спроби ввести функціональні ярлики або псевдокоди створення спрощених позначень (Таблиця 3). Такі системи зазвичай вводяться для внутрішнього користування у великих базах даних (PubChem, ChEMBL, Tox21).

Приклад комбінованого вживання буде таким: замість «Інгібітор СYP3A4» можна сказати «Інгібітор СYP3A4 (F-LAS група)».

Таблиця 3 – Використання абривіатури у структурно-функціональній класифікації

Функціональний кластер	Скорочення (пропозиція)	Приклади субстратів
Ліпофільні аміни + стероїди	F-LAS (Fatty Lipo Amine Steroid)	Тестостерон, циклоспорин, еритроміцин
Ароматичні аміни з основною групою	F-BPA (Basic Planar Aromatics)	Пропранолол, кодеїн
Нейтральні невеликі полярні молекули	F-SMN (Small Neutral Molecules)	Ацетон, етанол, парацетамол
Поліциклічні гідрофобні речовини (канцерогени)	F-PHA (Polycyclic Hydrophobic Agents)	Афлатоксин, бензпірен
Гетероароматичні кетони та азоли	F-HAC (Hetero Aromatic Carbonyls)	Омепразол, кетоконазол

Або для нових ліків: «Молекула належить до F-BPA групи з очікуваним метаболізмом через СYP2D6/СYP2C19».

До переваг коротких функціональних тегів слід віднести стандартизацію нової системи, краще використання в ШІ / МН моделях, фармакофорному пошуку та базах даних, збереження компактності для наукових публікацій, інструкцій та етикеток. Цей підхід створює також можливість переходу до інтегрованих карт типу KEGG (Київська енциклопедія генів і геномів), де ферменти згруповані не тільки за геном, а й за лігандною подібністю.

Представлена паспортизація ізоформ СYP дозволить більш ефективно вивчати тонкі механізми зв'язування лігандів, зокрема, через конформаційну гнучкість, π - π взаємодії, полярність активного центру та топологію

каналів доступу. Це сприятиме глибшому аналізу фармакокінетики, ідентифікації потенційних міжлікарських взаємодій та прогнозу токсичних ефектів. Поєднання структурно-функціональної інформації з генетичними варіантами (наприклад, алелями СYP2D6) дозволяє створювати персоналізовані профілі метаболічної активності. Паспорти СYP можуть використовуватись у молекулярному докінгу, фільтрації хітів, віртуальному скринінгу, QSPR- та AI-моделях. Інформаційна паспортизація сприяє побудові структурованих баз знань, що інтегруються у фармакологічні програми, біомедичні платформи та системи підтримки клінічних рішень. Паспортизація дозволить лікарям приймати обґрунтовані рішення щодо дозування та уникнення небезпечних комбінацій ліків.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Zanger U., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 138, № 1. P. 103–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
- Chang G., Kam P. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia.* 1999. Vol. 54, № 1. P. 42–50. DOI: org/10.1046/j.1365-2044.1999.00602.x.
- Evolution of the cytochrome P450 superfamily: sequence alignments and pharmacogenetics/ D. F. Lewis, et al. *Mutat Res.* 1998. Vol. 410, № 3. P. 245–70. DOI: 10.1016/s1383-5742(97)00040-9.

- Konrat R. The protein meta-structure: a novel concept for chemical and molecular biology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009. Vol. 66, № 22. P. 3625–3639. DOI: 10.1007/s00018-009-0117-0.
- Modelling three-dimensional protein structures for applications in drug design / Schmidt T., et al. *Drug Discov. Today.* 2013. Vol. 9, № 7. P. 890–897. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.10.027.
- Gilani B., Cassagnol M. Biochemistry, Cytochrome P450 [Updated 2023 Apr 24]. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557698/>.
- Werck-Reichhart D., Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. *Genome Biol.* 2000.

Vol. 1, № 1. P. 303–305. DOI: 10.1186/gb-2000-1-6-reviews3003.

8. Fungal cytochrome P450 database / Park J., et al. *BMC Genomics*. 2008. Vol. 28, № 7. P. 402–410. DOI: 10.1186/1471-2164-9-402.

9. Manikandan P., Nagin S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr. Drug Targets*. 2018. Vol. 19, № 1. P. 38–54. DOI: 10.2174/1389450118666170125144557.

10. Zhang T., Dai H., Liu L. A. Classification Models for Predicting Cytochrome P450 Enzyme-Substrate Selectivity. *Mol. Inform.* 2012. Vol. 31, № 1. P. 53–62. DOI: 10.1002/minf.201100052.

11. From closed to open: three dynamic states of membrane-bound cytochrome P450_{3A4} / Spanke V., et al. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2025. Vol. 39, № 12. DOI: 10.1007/s10822-025-00589-1.

12. Abdelmonem B. H. Decoding the Role of CYP450 Enzymes in Metabolism and Disease: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12, № 7. P. 14–67. DOI: 10.3390/biomedicines12071467.

13. The ins and outs of cytochrome P450s. / Cojocaru V., et al. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. Vol. 1770, № 3. P. 390–401. DOI: 10.1016/j.bbagen.2006.07.005.

14. Poulos T. L. Heme enzyme structure and function. *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114, № 7. P. 3919–3962. DOI: 10.1021/cr400415k.

15. Werck-Reichhart D., Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. *Genome Biol.* 2000. Vol. 1, № 6. P. 303–309. DOI: 10.1186/gb-2000-1-6-reviews3003.

16. Nelson D. R. Cytochrome P450 diversity in the tree of life. *BBA Proteins Proteomics*. 2018. Vol. 866, № 1. P. 141–154. DOI: 10.1016/j.bbapap.2017.05.003.

17. Structure and Chemistry of Cytochrome P450 / Denisov I., et al. *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105, № 6. P. 2253–2278. DOI: 10.1021/c0307143.

18. Structural characterization of human cytochrome P450 2C19: Active site differences between P450s 2C8, 2C9, and 2C19* / Reynald R., et al. *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287, № 53. P. 44581–44591. DOI: 10.1074/jbc.M112.424895.

19. Interactions among cytochromes P450 in microsomal membranes: oligomerization of cytochromes P450 3A4, 3A5, and 2E1 and its functional consequences / Davydov D., et al. *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290, № 6. P. 3850–3864. DOI: 10.1074/jbc.M114.615443.

20. Davydov D. Microsomal monooxygenase as a multienzyme system: the role of P450–P450 interactions.

Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2011. Vol. 7, № 5. P. 543–558. DOI: 10.1517/17425255.2011.562194.

21. Reed R., Backe W. Formation of P450–P450 complexes and their effect on P450 function. *Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 133, № 3. P. 299–310. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.11.009.

22. Kandel S., Lampe J. Role of protein–protein interactions in cytochrome P450-mediated drug metabolism and toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 2014. Vol. 27, № 9. P. 1474–1486. DOI: 10.1021/tx500203s.

23. Flexibility of Human Cytochromes P450: Molecular Dynamics Reveals Differences between CYPs 3A4, 2C9, and 2A6, which correlate with their substrate preferences / Skopalnik J., et al. *J. Phys. Chem. B*. 2008. Vol. 112, № 27. P. 8165–8173. DOI: 10.1021/jp800311c.

24. Three dynamic states of membrane-bound cytochrome P450 3A4 / Spanke V., et al. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2025. Vol. 39, № 1. P. 12. DOI: 10.1007/s10822-025-00589-1.

25. Conformational Plasticity and Structure/Function Relationships in Cytochromes P450 / Pochapsky T., et al. *Antioxid. Redox Signal.* 2010. Vol. 13, № 8. P. 1273–1296. DOI: 10.1089/ars.2010.3109.

26. Prasad S., Mitra S. Role of Protein and Substrate Dynamics in Catalysis by *Pseudomonas putida* Cytochrome P450cam. *Biochemistry*. 2002. Vol. 41, № 49. P. 14499–14508. DOI: 10.1021/bi026379e.

27. Computational Analysis of Protein Tunnels and Channels / Brezovsky J., et al. *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1685. P. 25–42. DOI: 10.1007/978-1-4939-7366-8_3.

28. CAVER Analyst 2.0: analysis and visualization of channels and tunnels in protein structures and molecular dynamics trajectory / Jurcik A., et al. *Bioinformatics*. 2018. Vol. 34, № 20. P. 3586–3588. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty386.

29. Abdelmonem B. Decoding the Role of CYP450 Enzymes in Metabolism and Disease: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12, № 7. P. 1467–1473. DOI: 10.3390/biomedicines12071467.

30. Головенко М. Я., Ларіонов В. Б. Спектральна характеристика цитохрому P450 при взаємодії з пропосазепамом та його метаболітом. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25, № 2. С. 14–19. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13854.

31. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans / Mingzhe Zhao, et al. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 26, № 22 (23). P. 128–138. DOI: 10.3390/ijms222312808.

REFERENCES

1. Zanger, U., Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*, 138(1), 103–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.

2. Chang, G., Kam, P. (1999). The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia*, 54(1), 42–50. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.00602.x.

3. D. F. Lewis, et al. (1998). Evolution of the cytochrome P450 superfamily: sequence alignments and pharmacogenetics. *Mutat Res*, 410(3), 245–70. DOI: 10.1016/s1383-5742(97)00040-9.

4. Konrat, R. (2009). The protein meta-structure: a novel concept for chemical and molecular biology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(22), 3625–3639. DOI: 10.1007/s00018-009-0117-0.

5. Schmidt, T., Bergner, A., & Schwede, T. (2013). Modelling three-dimensional protein structures for appli-

- cations in drug design. *Drug Discovery Today*, 9(7), 890–897. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.10.027.
6. Gilani, B., & Cassagnol, M. (2025). Biochemistry, Cytochrome P450. In StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557698/>.
7. Werck-Reichhart, D., & Feyereisen, R. (2000). Cytochromes P450: A success story. *Genome Biology*, 1(6), 303–309. DOI: 10.1186/gb-2000-1-6-reviews3003.
8. Park, J., Lee, S., Choi, J., et al. (2008). Fungal cytochrome P450 database. *BMC Genomics*, 9(402). DOI: 10.1186/1471-2164-9-402.
9. Manikandan, P., & Nagin, S. (2018). Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: A review. *Current Drug Targets*, 19(1), 38–54. DOI: 10.2174/1389450118666170125144557.
10. Zhang, T., Dai, H., & Liu, L. A. (2012). Classification models for predicting cytochrome P450 enzyme–substrate selectivity. *Molecular Informatics*, 31(1), 53–62. DOI: 10.1002/minf.201100052.
11. Spanke, V., Egger-Hoerschinger, V. (2025). From closed to open: Three dynamic states of membrane-bound cytochrome P450 3A4. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 39(12). DOI: 10.1007/s10822-025-00589-1.
12. Abdelmonem, B. H. (2024). Decoding the role of CYP450 enzymes in metabolism and disease: A comprehensive review. *Biomedicines*, 12(7), 14–67. DOI: 10.3390/biomedicines12071467.
13. Cojocar, V., Winn, P. (2007). The ins and outs of cytochrome P450s. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1770(3), 390–401. DOI: 10.1016/j.bbagen.2006.07.005.
14. Poulos, T. L. (2014). Heme enzyme structure and function. *Chemical Reviews*, 114(7), 3919–3962. DOI: 10.1021/cr400415k.
15. Werck-Reichhart D., Feyereisen, R. (2000). Cytochromes P450: a success story. *Genome Biol*, 1(6), 303–309. DOI: 10.1186/gb-2000-1-6-reviews3003.
16. Nelson, D. R. (2018). Cytochrome P450 diversity in the tree of life. *BBA – Proteins and Proteomics*, 1866(1), 141–154. DOI: 10.1016/j.bbapap.2017.05.003.
17. Denisov, I., Makris, T., & Sligar, S. (2005). Structure and chemistry of cytochrome P450. *Chemical Reviews*, 105(6), 2253–2278. DOI: 10.1021/c0307143.
18. Reynald, R., Sansen, S., & Stout, C. (2012). Structural characterization of human cytochrome P450 2C19: Active site differences between P450s 2C8, 2C9, and 2C19. *Journal of Biological Chemistry*, 287(53), 44581–44591. DOI: 10.1074/jbc.M112.424895.
19. Davydov, D., Davydova, N., & Sineva, E. (2015). Interactions among cytochromes P450 in microsomal membranes: Oligomerization and its functional consequences. *Journal of Biological Chemistry*, 290(6), 3850–3864. DOI: 10.1074/jbc.M114.615443.
20. Davydov, D. (2011). Microsomal monooxygenase as a multienzyme system: The role of P450–P450 interactions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 7(5), 543–558. DOI: 10.1517/17425255.2011.562194.
21. Reed, R., & Backe, W. (2011). Formation of P450–P450 complexes and their effect on P450 function. *Pharmacology & Therapeutics*, 133(3), 299–310. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.11.009.
22. Kandel, S., & Lampe, J. (2014). Role of protein–protein interactions in cytochrome P450-mediated drug metabolism and toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 27(9), 1474–1486. DOI: 10.1021/tx500203s.
23. Skopalnik, J., Anzenbacher, P., & Otyepka, M. (2008). Flexibility of human cytochromes P450: Molecular dynamics reveals differences between CYPs 3A4, 2C9, and 2A6. *Journal of Physical Chemistry B*, 112(27), 8165–8173. DOI: 10.1021/jp800311c.
24. Spanke, V. (2025). Three dynamic states of membrane-bound cytochrome P450 3A4. *J. Comput. Aided Mol. Des*, 39(1), 12. DOI: 10.1007/s10822-025-00589-1.
25. Pochapsky, T., Kazanis, S., & Dang, M. (2010). Conformational plasticity and structure/function relationships in cytochromes P450. *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(8), 1273–1296. DOI: 10.1089/ars.2010.3109.
26. Prasad, S., & Mitra, S. (2002). Role of protein and substrate dynamics in catalysis by *Pseudomonas putida* cytochrome P450cam. *Biochemistry*, 41(49), 14499–14508. DOI: 10.1021/bi026379e.
27. Brezovsky, J., Kozlikova, B., & Damborsky, J. (2018). Computational analysis of protein tunnels and channels. *In Methods in Molecular Biology*, 16(85), 25–42. DOI: 10.1007/978-1-4939-7366-8_3.
28. Jurcik, A., Bednar, D., & Byska, J. (2018). CAVER Analyst 2.0: Analysis and visualization of channels and tunnels in protein structures and molecular dynamics trajectories. *Bioinformatics*, 34(20), 3586–3588. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty386.
29. Abdelmonem, B. (2024). Decoding the Role of CYP450 Enzymes in Metabolism and Disease: A Comprehensive Review. *Biomedicines*, 12(7), 467–1473. DOI: 10.3390/biomedicines12071467.
30. Golovenko, M. Ya., Larionov, V. B., & Valivodz, I. P. (2023). Spektralna kharakterystyka tsytokhromu P450 pry vzaiemodii z propoksazepamom ta yoho metabolitom [Spectral characteristics of cytochrome P450 in interaction with propoxazepam and its metabolite]. *Medical and Clinical Chemistry*, 25(2), 14–19. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13854.
31. Mingzhe, Zhao (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*, 22(23), 128–139. DOI: 10.3390/ijms222312808.

Адреса для листування: n.golovenko@gmail.com

MODERNIZATION OF CYTOCHROME P450 CLASSIFICATION BASED ON A STRUCTURE-FUNCTION APPROACH

Summary

Introduction. Cytochromes P450 (CYPs) are key enzymes involved in the metabolism of xenobiotics and endogenous compounds. Traditionally, they are classified according to genetic origin, amino acid sequence, and family affiliation. However, rapid advancements in structural bioinformatics, pharmacophore modeling, and metabolomics offer a new perspective in which enzymes are viewed as structure-functional units of chemical recognition.

Objective. To critically analyze the updated classification of CYPs, taking into account current data on their spatial organization and dynamic properties, which determine ligand interaction specificity, catalytic mechanisms, and the variability of substrate and metabolite transport channels.

Methods. A comprehensive analysis of scientific publications focused on CYP classification, structural features, and functional characteristics was conducted. Sources of information included peer-reviewed articles from databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, as well as structural data from the Protein Data Bank (PDB), patent literature, and open-access chemical and biological databases (ChEMBL, DrugBank).

Results and Discussion. The study confirms the necessity for an updated classification that incorporates a functional CYP system characterizing the enzyme's catalytic reactions. The structural component of this system categorizes CYPs based on molecular architecture, topology, conformational flexibility, oligomerization mechanisms, membrane interactions, and structure-determined functions.

Conclusions. Existing publications and models highlight the potential of a structure-function-based classification to enhance the integration of structural, biochemical, and evolutionary data, thereby creating a more objective and informative system that goes beyond traditional sequence-based analysis of CYPs. This approach is expected to become a valuable tool in pharmacology and personalized medicine.

KEY WORDS: cytochromes P450; classification; structure-function approach; ligands; specificity; pharmacology; toxicology; biotechnology.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ ОКА КРОЛІВ З МЕХАНІЧНОЮ ТРАВМОЮ РОГІВКИ І ЗА ЇЇ КОРЕКЦІЇ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ

Вступ. Дослідження в області офтальмології показали значну роль цитокінів як ключових біорегуляторів запальних і репаративних процесів у патогенезі захворювань очей.

Мета дослідження – вивчення змін показників клітинного імунітету і цитокінового профілю у крові та водянистій волозі передньої камери ока кролів, яким моделювали механічну непроникаючу травму рогівки і проводили корекцію із застосуванням Корнерегелю і мезенхімальних стовбурових клітин (МСК).

Методи дослідження. Тваринам наносили епітеліальну насічку на верхню частину рогівки за допомогою трепана, після чого видаляли епітелій разом із переднім шаром стріми рогівки. Анестезія здійснювалася місцево за допомогою 0,5 % розчину алкаїну та 2 % розчину лідокаїну. Для корекції використовували препарат Корнерегель і мезенхімальні стовбурові клітини, отримані із пулового канатика. Рівень CD4+ і CD8+ цитометричним методом. Концентрації фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Розраховували також імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) та індекс запальної активності ((TNF- α) + (IL-1 β) + (IL-6)) / (IL-10).

Результати й обговорення. Після моделювання механічної травми спостерігалось нерівномірне підвищення рівня Т-хелперів і Т-супресорів, що призвело до достовірного зниження імунорегуляторного індекса, а також значне зростання прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Концентрація проти-запального цитокіна (IL-10) зростала менш інтенсивно на початкових етапах і знизилася до 28-ї доби, що призвело до достовірного зростання індекса запальної активності, Використання коригуючих чинників супроводжувалось менш виразним зростанням показників клітинного імунітету і нормалізацією їх співвідношення, а також значно меншим зростанням рівня прозапальних і протизапального цитокінів із нормалізацією до 28-ої доби індекса запальної активності.

Висновки. За умов механічної травми рогівки уведення мезенхімальних стовбурових клітин ефективно модулює імунну відповідь в оці, знижує рівні прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та підвищує рівень протизапального цитокіна IL-10, тим самим нормалізуючи рівень запальної активності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: травма рогівки; корекція; Корнерегель; стовбурові клітини; імунна система; цитокіни.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВСТУП. Офтальмологічні травми, що виникають як у мирний, так і у воєнний періоди, є значною медичною і соціальною проблемою, позаяк часто стають причиною зниження гостроти зору, амаврозу або евісцерації очного яблука [1]. Актуальність цієї патології в сучасній офтальмології зумовлена її високою епідеміологічною поширеністю, тяжкістю клінічного перебігу та поліморфізмом маніфестацій. У структурі загального травматизму питома вага уражень органу зору є суттєвою і варіює в межах 3–8 %. Аналіз захворюваності органу зору за останні десятиліття свідчить про домінування травматичних уражень як причини первинної інвалідності (22,8 % серед усіх первинних інвалідів та 30 % серед осіб працездатного віку) [2–4]. В Україні наслідки травм ока також посідають одне з провідних місць у структурі первинної очної інвалідності,

становлячи 25,5 % [5]. Серед різноманітних уражень переднього відділу ока захворювання та травми рогівки є одним із ключових етіологічних складників незворотної втрати зору, варіюючи від 6,6 % до 39,3 % у світовій статистиці сліпоти [4–6].

У патогенезі запальної реакції травмованого ока імунна система відіграє ключову роль, причому розвиток та динаміка клітинно-опосередкованих імунних відповідей тісно корелює з характером перебігу захворювання. Імунна привілейованість органу зору та його резистентність до екзогенних та ендогенних шкідливих факторів визначається особливостями його локальної організації та системними механізмами антиген-специфічної відповіді [76]. Найявні дані свідчать про те, що постконтузійний стрес може індукувати розвиток імунодефіцитних станів, що супроводжуються змінами місцевого імунітету у разі травми органу зору [7; 8].

Дефекти епітелію рогівки та надмірне загоєння ран можуть призвести до серйозних ускладнень [9]. Оскільки стовбурові клітини можуть нескінченно самовідновлюватися, вони є перспективним рішенням для стимулювання регенерації та лікування важких ушкоджень епітелію рогівки [10].

Стратегії відновлення рогівки на основі клітин зазвичай використовуються для регенерації епітелію та ендотелію рогівки [11]. Кілька досліджень показали, що різні стовбурові клітини рогівки та інші стовбурові клітини можна використовувати для регенерації епітелію рогівки. Терапевтичні методи на основі клітин є найбільш часто використовуваним методом заміни пошкоджених епітеліальних клітин рогівки та регенерації поверхні ока [12; 13].

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є плюрипотентними. МСК володіють чудовою здатністю відновлювати пошкоджені тканини, брати участь у самовідновленні та диференціюватися в різні типи клітин. Виділяючи протизапальні цитокіни, МСК регулюють імунну систему, що робить їх перспективним джерелом клітин для терапії на основі стовбурових клітин у регенерації рогівки. Потенціал дорослих МСК диференціюватися в епітеліальні клітини рогівки привернув значну увагу дослідників для їх застосування в інженерії епітеліальної тканини рогівки. Мезенхімальні стовбурові клітини пуповини (UC-MSC) є багатofункціональними стовбуровими клітинами, які знаходяться в неонатальній тканині пуповини. Вони безперервно проліферують і диференціюються в один або кілька типів клітин за певних умов [84]. Мезенхімальні стовбурові клітини пуповини людини (HUC-MSC) можна отримати за допомогою неінвазивних методів, вони мають низьку імуногенність. Таким чином, вони зручні для клінічного застосування [14–16].

Мета дослідження – вивчити особливості клітинної ланки імунної системи у кролів з механічною травмою рогівки та ефективність застосування очного гелю Корнерегель і мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих із пуповини, для корекції викликаних порушень.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведені на статевозрілих кролях породи «Шиншила» масою тіла 2,5–3 кг відповідно до вимог Женевської конвенції “International Guiding principles for Biochemical research involving animals” (Geneva, 1990) та згідно із загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі

з біоетики (Київ, Україна, 2001) [17; 18]. На час проведення експерименту тварини утримувались на стандартному раціоні віварію.

Розподіл тварин у групи відбувався методом випадкової вибірки. Піддослідні тварини були розділені на 4 групи: група № 1 – тварини без змодельованої патології (інтактні); група № 2 – тварини, яким моделювали непроникаючу механічну травму рогівки; група № 3 – тварини, яким моделювали непроникаючу травму рогівки і проводили корекцію з використанням препарату «Корнерегель»; група № 4 – тварини, яким моделювали проникаючу механічну травму рогівки і проводили корекцію препаратом «Крнерегель» і мезенхімальними стовбуровими клітинами. Дослідження проводили через 3, 7, 14 та 28 діб після нанесення травми.

Стовбурові клітини отримували із пуповини. В асептичних умовах тканина пуповини була поділена на менші фрагменти і піддана ферментації за допомогою 0,1 % колагенази I (Sigma-Aldrich, USA), розведеної в середовищі DMEM/F12 Advanced (Gibco, USA). Далі суспензію клітин піпетували і центрифугували 5 хв при 1610 g. Отриману пелету резуспензували у клітинному середовищі з додаванням 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) і розсаджували на культуральні флакони. Ізольовані МСК вирощували в інкубаторі при 37 °C і концентрації CO₂ 5 %. Отриману первинну культуру назвали пасажем 0. Пасажування проводили за допомогою трипсинізації ферментом TrypLE (Gibco, USA) при досягненні 90–100 % конфлюенту.

Отримані МСК імунофенотипували за допомогою проточної цитометрії BD Accuri™ C6 Plus Personal проточним цитометром (Becton Dickinson, USA) та мишачими моноклональними антитілами проти CD73, CD90, CD105, CD34 і CD45 (Invitrogen, USA). МСК були характеризовані як CD73+, CD90+, CD105+, CD34-, CD45-. МСК культивували з використанням середовища Advanced DMEM/F12 medium (Gibco, USA) із додаванням 10 % FBS, 1 % розчину L-глутаміну–пеніциліну–стрептоміцину (Sigma, USA) і гепарину (240 мкг/л) (Sigma, USA). Клітини вирощували при температурі 37 °C і концентрації CO₂ 5 %. Для експерименту використовувалися МСК на пасажі 10. Готували суспензію з розрахунку 4,35 млн МСК в 1 мл фізіологічного розчину натрію хлориду на 1 г Корнерегелю.

Механічну травму моделювали шляхом нанесення концентричної епітеліальної насічки трепаном діаметром 7 мм у верхній половині рогівки, в межах якої одноразовим

офтальмологічним скальпелем видаляли епітелій разом із переднім шаром строми рогівки (викроювали клапот товщиною до 0,2 мм) (рис. 1 А) [19].

Контроль відтворення ерозії здійснювали методом фарбування рогівки 0,5 % розчином флюоресцеїну (рис. 1 Б). Експериментальна модель пошкодження рогівки відтворювалась на обох очах кроля під місцевою епібульбарною анестезією 0,5 % розчином алкаїну та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну 1,0 мл.

Кров для дослідження забирали з крайової вени вуха. Водянисту вологу (humor aquosus) передньої камери отримували в асептичних умовах шляхом проколу лімбальної частини рогівки стерильною туберкуліновою голкою, приєднаною до інсулінового шприца у кількості 0,25–0,3 мл з одного ока [20].

Стан клітинного імунітету визначали методикою, що базується на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флюоресцентною міткою, з поверхневими антигенами лімфоцитів. Зразки аналізували за допомогою проточної цитометрії BD Accuri™ C6 Plus Personal проточним цитометром (Becton Dickinson, USA).

Стан системного та місцевого запального процесу оцінювали за параметрами TNF- α , IL-1 β , IL-6 та IL-10. Концентрацію цитокинів вивчали методом твердофазового імуоферментного аналізу з використанням наборів реагентів «ELISA Kit for Rabbits Uscl, Life Science Inc» (США) згідно з інструкціями фірми-виробника на імуоферментному аналізаторі Multiskan FC357. Концентрацію TNF- α , IL-1 β , IL-6 та IL-10 виражали у пг/мл. Розраховували індекс запальної активності (ІЗА) за формулою:

$$\text{ІЗА} = (\text{TNF-}\alpha) + (\text{IL-1}\beta) + (\text{IL-6}) / (\text{IL-10}).$$

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» (Microsoft, США) та «STATISTICA» 10.0. («Statsoft», США) з використанням непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали методом варіаційної статистики з використанням критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналізуючи показники клітинного імунітету у досліджуваних групах кролів, ми виявили суттєві відмінності як між групами тварин, так і в динаміці змодельованого патологічного процесу (табл. 1). Нанесення піддослідним тваринам механічної травми рогівки спричинило виникнення різних за спрямованістю змін показників клітинного імунітету. Зокрема, на 3-тю добу від моменту травмування рогівки показник CD4+ склав 172,9 % від рівня здорових, а CD8+ – 259,8 %, що призвело до зменшення показника імуnoreгуляторного індекса на 34,6 % відносно аналогічного показника тварин без змодельованої патології. Достовірні зміни мали місце і на 7-му добу після нанесення травми: показник CD4+ склав 159,3 % від норми, CD8+ – 211,7 %. Такі зміни виражалися у зростанні імуnoreгуляторного індекса відносно попереднього терміну спостереження, однак стосовно тварин без змодельованої патології він склав 75,3 %. До 14-ої доби показники CD4+ і CD8+ знижувались і становили відповідно 146,5 % і 173,8 % від норми. Це супроводжувалось подальшим зростанням імуnoreгуляторного індекса, однак він не досягав рівня тварин без змодельованої патології (84,3 %). До 28-ої доби

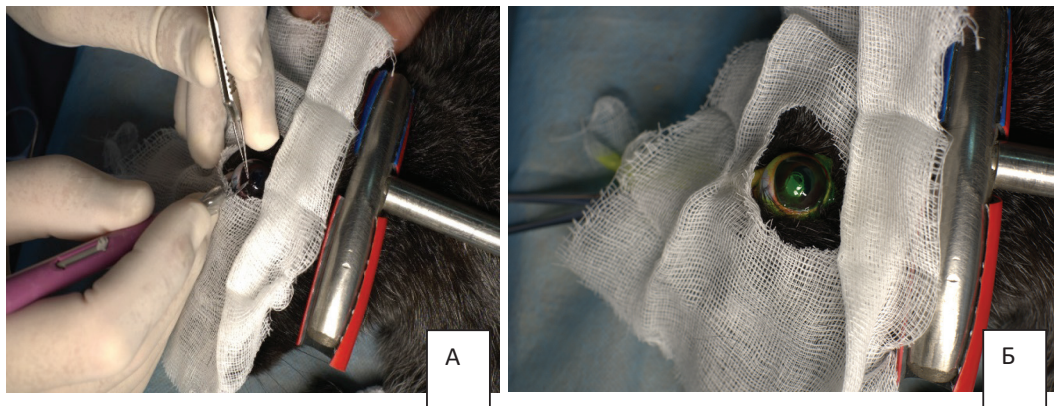


Рис. 1. Моделювання механічної травми рогівка (А) та контроль відтворення ерозії (Б)

Таблиця 1 – Показники клітинної ланки імунітету у крові тварин з механічною травмою рогівки та за її корекції, М±m

Група тварин / показник		CD4+, %	CD8+, %	CD4+/CD8+
Без змодельованої патології, (n = 8)		35,41 ± 0,38	21,32 ± 0,56	1,66 ± 0,06
Механічна травма рогівки, (n = 6)	3-я доба	61,24 ± 0,45*	55,38 ± 0,34*	1,16 ± 0,07*
	7-а доба	56,42 ± 0,71*	45,14 ± 0,42*	1,25 ± 0,06*
	14-а доба	51,87 ± 0,92*	37,05 ± 0,38*	1,40 ± 0,08*
	28-а доба	45,54 ± 0,69*	29,76 ± 0,42*	1,53 ± 0,05*
Механічна травма рогівки + Корнерегель, (n = 6)	3-я доба	56,23 ± 0,47 ^m	42,92 ± 0,24 ^{*#}	1,31 ± 0,05 ^{*#}
	7-а доба	51,35 ± 0,72 ^{*#}	36,16 ± 0,31 ^{*#}	1,42 ± 0,04 ^{*#}
	14-а доба	47,64 ± 0,71 ^{*#}	32,41 ± 0,22 ^{*#}	1,47 ± 0,05 ^{*#}
	28-а доба	41,52 ± 0,61 ^{*#}	26,78 ± 0,25 ^{*#}	1,55 ± 0,04 ^{*#}
Механічна травма рогівки + Корнерегель + МСК, (n = 6)	3-я доба	50,65 ± 0,38 ^{*#^}	33,54 ± 0,25 ^{*#^}	1,51 ± 0,06 ^{*#^}
	7-а доба	47,16 ± 0,41 ^{*#^}	30,23 ± 0,25 ^{*#^}	1,56 ± 0,06 ^{*#^}
	14-а доба	42,74 ± 0,68 ^{*#^}	26,38 ± 0,25 ^{*#^}	1,62 ± 0,06 ^{*#^}
	28-а доба	37,18 ± 0,54 ^{*#^}	22,13 ± 0,25 ^{*#^}	1,68 ± 0,06 ^{*#^}

Примітки: тут і у наступних таблицях

- * – різниця достовірна відносно тварин без змодельованої патології;
- # – різниця достовірна щодо тварин з механічною травмою рогівки і корекцією Корнерегелем відносно тварин з механічною травмою рогівки без корекції у відповідні терміни спостереження;
- ^ – різниця достовірна щодо тварин з механічною травмою рогівки і корекцією Корнерегелем і МСК відносно тварин з механічною травмою рогівки і корекції Корнерегелем у відповідні терміни спостереження.

ми зафіксували подальше зростання досліджуваних показників, а також співвідношення CD4+/CD8+, яке становило 92,2 % від норми. Отже, за умов нанесення механічної травми рогівки у крові досліджуваних тварин виявляється суттєве зростання основних показників клітинної ланки імунної системи, однак виникає порушення співвідношення основних субпопуляцій лімфоцитів (CD4+ і CD8+), що супроводжується достовірним зниженням імунорегуляторного індекса. Сьогодні рівень імунорегуляторного індекса оцінюють у зіставленні з фазою імунної відповіді. У період найвищої активності запального процесу імунорегуляторний індекс сягає високих значень за рахунок великого відсоткового вмісту Т-хелперів (CD4+ Т-клітин). У період реконвалесценції значення показника зменшується у зв'язку з наростанням рівня CD8+ Т-клітин (кілерів). Порушення цієї закономірності свідчить про неадекватність імунної реакції та про можливість хронізації процесу через неповну ерадикацію збудника.

Застосування Корнерегелю з метою корекції нанесеної механічної травми рогівки супроводжувалось менш виразним зростанням досліджуваних показників відносно тварин, яким корекцію не проводили. Зокрема, максимальна концентрація CD4+ склала 158,8 % від рівня тварин без змодельованої травми, а CD8+ – 202,2 %, що достовірно менше, ніж у тварин з травмою рогівки у цей же період. Імунорегуляторний індекс протягом усього експерименту був вищим, ніж у тварин з травмою рогівки, однак до кінця експерименту не досягнув рівня тварин без травми рогівки,

склавши 93,4 %. Отже, Корнерегель дещо зменшує ступінь запальної реакції при механічній травмі рогівки, однак не забезпечує ефективного впливу на ці процеси.

Більш ефективним виявилось застосування стовбурових клітин із Корнерегелем. Так, показник CD4+ на 3-тю добу спостереження зростав відносно тварин без патології на 43 %, однак був на 29,9 % меншим, ніж у тварин без патології, та на 11 % меншим, ніж у тварин з механічною травмою, яким проводили корекцію Корнерегелем. Концентрація CD8+ лімфоцитів також була вищою від норми на 57,3 %, проте порівняно з тваринами з механічною травмою рогівки вона була меншою на 28 %. Імунорегуляторний індекс при цьому склав 1,51, що становить 90,9 % від аналогічного показника тварин без змодельованої патології. У подальші терміни спостереження ми відмічали зниження Т-хелперів і Т-супресорів, а також відновлення співвідношення цих клітин. До 28-ої доби показник CD4+ склав 104,9, а CD8+ – 103,8 % від тварин без патології, при цьому співвідношення CD4+/CD8+ також майже нормалізувалось і імунорегуляторний індекс становив 1,68. Отже, застосування стовбурових клітин було значно ефективнішим щодо відновлення нормального перебігу запальної реакції і нормалізації показників клітинної ланки імунітету.

Ми також дослідили стан клітинної ланки імунітету у водянистій волозі передньої камери ока. Ми зафіксували такі тенденції (табл. 2).

На 7-му добу після нанесення механічної травми рогівки показник CD4+ склав 278,7 % від рівня тварин, яким травму не завдавали.

При цьому показник CD8+ зріс у 4,2 раза, що спричинило зниження імунорегуляторного індекса у 1,5 раза відносно тварин без змодельованої патології. До 28-ої доби показники суттєво зменшились, причому рівень CD8+ знижувався більш виразно, ніж CD4+. Внаслідок цього імунорегуляторний індекс зріс відносно 7-ої доби на 37,9 %, проте залишався на 29,6 % меншим, ніж у тварин без патології.

Як зазначено в дослідженнях [7], око володіє так званим «іммунним привілеєм» – системою комплексних імунних реакцій, яка включає клітинні та гуморальні механізми, спрямовані на запобігання розвитку запальних і дистрофічних процесів в оболонках і внутрішньоочних середовищах. Це явище дістало назву «синдром імунного відхилення, асоційованого з передньою камерою ока» (ACAID, anterior chamber associated immune deviation). На відміну від загальної циркуляції, в тканинах ока відбувається цілеспрямована активація Т-кілерів за рахунок секреції трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) фібробластоподібними клітинами, що, зокрема, локалізуються в рогівці. У разі механічного пошкодження рогівки індукція цього синдрому зумовлена «оголенням» антигенних детермінант рогівкової тканини, що призводить до надмірної продукції CD8+ Т-клітин та зниження регуляторного індексу.

Застосування Корнерегелю супроводжувалося частковими зниженням обох досліджуваних показників, однак навіть до 28-мої доби рівень CD-4 склав 214,4 а CD8+ – 220,4 % від показників тварин без змодельованої патології. Показник імунорегуляторного індекса також зростав, однак був на 9,8 % нижчим від норми.

Корекція з використанням Корнерегелю і стовбурових клітин була найбільш ефективною. Зокрема, до 28-ої доби концентрація CD4+ на 37,9 % перевищувала рівень тварин без патології і була на 55,7 % вищою від аналогічного показника тварин, яким проводили

корекцію Корнерегелем. Імунорегуляторний індекс при цьому склав 1,56 і достовірно не відрізнявся від аналогічного показника тварин без змодельованої патології.

Нами проведено також дослідження цитокінового профілю крові і внутрішньоочної рідини тварин з механічною травмою рогівки і за її корекції. Проведені дослідження показали, що порушення цілісності епітеліального шару рогівки супроводжується високою продукцією прозапальних цитокінів (табл. 3). Концентрація основних прозапальних цитокінів – TNF- α , IL-1 β , IL-6 – на 3-тю добу після нанесення травми достовірно зростала відповідно у 3,2; 3,8, і 7 разів відносно тварин, яким травму не моделювали. Надалі рівні прозапальних цитокінів знижувались, однак навіть до 28-ої доби до норми не приходили і перевищували показник тварин без патології в 1,7; 1,9 і 3,8 раза відповідно. Застосування Корнерегелю дещо зменшувало активність продукування прозапальних цитокінів, однак в усі терміни спостереження їхня концентрація перевищувала аналогічні показники тварин, яким травму рогівки не моделювали. Зокрема, на 28-му добу спостереження рівень TNF- α перевищував показник тварин без травми рогівки на 36,8 %, IL-1 β – на 92,1 %, IL-6 – у 3,9 раза.

Корекція із застосуванням стовбурових клітин та Корнерегелю більш ефективно зменшувала рівень продукування прозапальних цитокінів, ніж використання лише Корнерегелю. Так, концентрація TNF- α на 3-тю добу спостереження була на 31,6 %, IL-1 β – на 38,9 %, IL-6 – на 85,9 % меншою, ніж у групі, в якій проводили корекцію Корнерегелем. Аналогічна тенденція спостерігалась і в наступні терміни спостереження: рівень прозапальних цитокінів був достовірно нижчим, ніж у тварин, яким корекції не проводили або ж застосовували лише Корнерегель. Визначення протизапального цитокіна IL-10 показує його

Таблиця 2 – Показники клітинної ланки імунітету у внутрішньоочній рідині передньої камери ока тварин з механічною травмою рогівки та за її корекції, М \pm m

Група тварин/показник		CD4+, %	CD8+, %	CD4+/CD8+
Без змодельованої патології, (n = 10)		35,26 \pm 0,24	22,76 \pm 0,28	1,59 \pm 0,05
Механічна травма рогівки, (n = 6)	7-а доба	98,27 \pm 0,49*	95,42 \pm 0,34*	1,03 \pm 0,04*
	28-а доба	82,66 \pm 0,52*	58,21 \pm 0,42*	1,42 \pm 0,09*
Механічна травма рогівки + Корнерегель, (n = 6)	7-а доба	80,57 \pm 0,38**	62,94 \pm 0,24**	1,28 \pm 0,011**
	28-а доба	75,72 \pm 0,44**	51,52 \pm 0,22**	1,47 \pm 0,010**
Механічна травма рогівки + Корнерегель + МСК, (n = 6)	7-а доба	69,71 \pm 0,56** \wedge	48,41 \pm 0,25** \wedge	1,44 \pm 0,009** \wedge
	28-а доба	48,63 \pm 0,42** \wedge	31,17 \pm 0,29** \wedge	1,56 \pm 0,008** \wedge

Таблиця 3 – Концентрація цитокінів у сироватці крові кролів з механічною травмою рогівки і за її корекції (M±m)

Показник/група		Без патології (n=8)	3-тя доба (n=6)	7-ма доба (n=6)	14-та доба (n=6)	28-ма доба (n=6)
TNF-α, пг/мл	Механічна травма рогівки	1,14 ± 0,06	3,65 ± 0,22*	2,62 ± 0,19*	2,09 ± 0,15*	1,95 ± 0,13*
	Механічна травма рогівки + корнерегель		2,87 ± 0,16*#	2,35 ± 0,13*#	1,84 ± 0,14*#	1,56 ± 0,11*#
	Механічна травма рогівки + корнерегель_МСК		2,18 ± 0,14*#^	1,83 ± 0,11*#^	1,56 ± 0,13*#^	1,32 ± 0,08*#^
IL-1β, пг/мл	Механічна травма рогівки	1,39 ± 0,07	5,33 ± 0,14*	4,52 ± 0,12	3,17 ± 0,10*	2,58 ± 0,11*
	Механічна травма рогівки + корнерегель		4,50 ± 0,08*#	3,89 ± 0,07*#	3,41 ± 0,08*#	2,67 ± 0,07*#
	Механічна травма рогівки + корнерегель_МСК		3,24 ± 0,10*#^	2,46 ± 0,06*#^	2,21 ± 0,06*#^	1,64 ± 0,05*#^
IL-6, пг/мл	Механічна травма рогівки	0,56 ± 0,03	3,95 ± 0,11*	3,26 ± 0,09*	2,76 ± 0,08*	2,12 ± 0,05*
	Механічна травма рогівки + корнерегель		3,31 ± 0,08*#	2,86 ± 0,08*#	2,34 ± 0,06*#	2,17 ± 0,06#
	Механічна травма рогівки + корнерегель_МСК		1,78 ± 0,07*#^	1,22 ± 0,06*#^	1,55 ± 0,05*#^	1,48 ± 0,04*#^
IL-10, пг/мл	Механічна травма рогівки	1,56 ± 0,08	1,73 ± 0,11*	1,92 ± 0,14*	2,34 ± 0,08*	2,86 ± 0,13*
	Механічна травма рогівки + корнерегель		1,86 ± 0,12*#	2,32 ± 0,11*#	2,85 ± 0,14*#	2,24 ± 0,08*#
	Механічна травма рогівки + корнерегель_МСК		2,16 ± 0,07*#^	2,24 ± 0,08*#^	2,07 ± 0,06*#^	2,18 ± 0,07*#^
ІЗА	Механічна травма рогівки	1,98 ± 0,09	7,47 ± 0,12*	5,42 ± 0,11*	3,43 ± 0,09*	3,57 ± 0,10*
	Механічна травма рогівки + корнерегель		5,74 ± 0,14*#	4,05 ± 0,12*#	2,81 ± 0,11*#	2,16 ± 0,09*#
	Механічна травма рогівки + корнерегель_МСК		3,33 ± 0,11*#^	2,46 ± 0,10*#^	2,57 ± 0,12*#^	2,03 ± 0,06#^

незначне зростання після нанесення механічної травми рогівки з позитивною динамікою до 28-ої доби. Застосування Корнерегелю супроводжувалось більш виразним його зростанням у початкові терміни після нанесення механічної травми і зменшенням до 28-ої доби. Аналогічна, проте більш виразна тенденція спостерігалась і у разі застосування стовбурових клітин і Корнерегелю. На 3-тю добу експерименту концентрація IL-10 зросла на 16,1 % відносно тварин, яким застосовували лише Корнерегель, і була на 24,9 % вищою, ніж у тварин без корекції. Після незначного підвищення на 7-му добу, у подальші терміни спостереження рівень IL-10 зменшувався, однак до 28-ої доби складав 140,4 % від рівня тварин, яким травму не моделювали. Розрахований нами

індекс запальної активності вказує на значне зростання після нанесення механічної травми рогівки (у 3,8 раза на 3-тю добу спостереження) з подальшим зниженням до 28-ої доби. Застосування Корнерегелю дещо зменшувало цей показник, а введення стовбурових клітин із Корнерегелем було найбільш ефективним, і до 28-ої доби ІЗА достовірно не перевищував відповідний показник тварин без змодельованої патології.

Дослідження цитокінового профілю у внутрішньоочній рідині виявило значне зростання концентрації прозапальних цитокінів, особливо у ранні терміни після нанесення механічної травми рогівки (табл. 4). Зокрема, на 7-му добу рівень TNF-α зріс у 11,7 раза, IL-1β – у 16,6 раза, IL-6 – у 12,1 раза відносно тварин,

Таблиця 4 – Вміст про- і протизапальних цитокінів у внутрішньоочній рідині тварин з механічною травмою рогівки та за її корекції, M±m

Група тварин		TNF- α , пг/мл	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	I3A
Інтактні, (n = 8)		0,534 \pm 0,048	0,483 \pm 0,036	0,422 \pm 0,028	0,488 \pm 0,044	2,95 \pm 0,06
Механічна травма рогівки, (n = 6)	7-а доба	6,242 \pm 0,081*	8,042 \pm 0,094*	5,084 \pm 0,064*	2,208 \pm 0,036*	8,77 \pm 0,11*
	28-а доба	3,854 \pm 0,074*	4,624 \pm 0,066*	4,317 \pm 0,053*	2,253 \pm 0,061*	5,67 \pm 0,09*
Механічна травма рогівки + Корнерегель, (n = 6)	7-а доба	4,658 \pm 0,067*#	6,132 \pm 0,108*#	4,195 \pm 0,042*#	2,954 \pm 0,052*#	5,07 \pm 0,08*#
	28-а доба	2,564 \pm 0,051*#	3,839 \pm 0,096*#	2,244 \pm 0,056*#	2,287 \pm 0,061*	3,78 \pm 0,07*#
Механічна травма рогівки + Корнерегель + МСК, (n = 6)	7-а доба	1,736 \pm 0,057*#^	2,236 \pm 0,086*#^	2,173 \pm 0,052*#^	2,015 \pm 0,067*#^	3,05 \pm 0,06*#^
	28-а доба	1,154 \pm 0,048*#^	1,178 \pm 0,042*#^	1,326 \pm 0,038*#^	1,217 \pm 0,074*#^	3,01 \pm 0,07*#^

яким травму не моделювали. До 28-ої доби показники суттєво зменшились, однак достовірно перевищували рівень тварин без патології.

Застосування Корнерегелю частково знижувало ступінь зростання прозапальних цитокінів, однак навіть до 28-ої доби їх нормалізації не спостерігалось. Використання стовбурових клітин з Корнерегелем мало найбільш виразний ефект. Зокрема, на 7-му добу зростання TNF- α , IL-1 β , IL-6 було відповідно у 3,6, 1,9 та 1,6 рази меншими, ніж у тварин без корекції, а також достовірно меншими, ніж у групі з корекцією Корнерегелем.

Рівень протизапального цитокіна IL-10 у тварин з механічною травмою рогівки також достовірно зростає, однак ступінь збільшення рівня прозапальних цитокінів буз значно вищим, що призвело до достовірного підвищення I3A у 2,9 рази. Застосування коригуючих чинників сприяло суттєвому зростанню концентрації IL-10, а показник I3A знижувався і до 28-ої доби за корекції Корнерегелем перевищував аналогічний показник тварин без корекції на 28 %, а за використання стовбурових клітин із Корнерегелем достовірно не відрізнявся від нього.

Отримані результати демонструють, що механічна травма рогівки у кролів викликає швидку та інтенсивну місцеву запальну реакцію, що характеризується масивною інфільтрацією нейтрофілами та макрофагами, а також високою продукцією прозапальних цитокінів TNF- α та IL-1 β . Ці дані узгоджуються з попередніми дослідженнями, які показують ключову роль цих клітин та медіаторів у патогенезі посттравматичного запалення

та рубцювання рогівки [22–24]. Тривале збереження прозапального мікросередовища в групі контролю травми може призвести до ускладнень, зокрема помутніння рогівки та розвитку неоваскуляризації, що є несприятливими наслідками для зорової функції.

Застосування алогенних МСК мало виражений позитивний вплив на перебіг запального процесу та загоєння рогівки. Значне зниження рівнів прозапальних цитокінів TNF- α та IL-1 β свідчать про потужну протизапальну дію МСК. Важливим є спостереження про підвищення рівня протизапального цитокіну IL-10 у групі, що отримувала МСК. IL-10 відомий своєю здатністю пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів, обмежувати активацію макрофагів та сприяти поляризації макрофагів у протизапальний M2 фенотип [23]. Цей зсув цитокінового балансу в бік протизапальної відповіді, ймовірно, є одним із ключових механізмів терапевтичної дії МСК. Паракринна активність МСК, що включає секрецію факторів росту та інших біоактивних молекул, ймовірно, також відіграє важливу роль у стимуляції відновлювальних процесів [25]. Механізми, за допомогою яких МСК модулюють імунну відповідь в оці, є комплексними. Вони можуть включати пряму взаємодію з імунними клітинами, секрецію розчинних факторів, що впливають на міграцію, активацію та функцію імуніцитів, а також індукцію утворення регуляторних клітин [14–16]. Наші дані про зниження кількості лімфоцитів, а також зміну профілю цитокінів підтверджують імуномодулюючий потенціал МСК в умовах травми рогівки.

Отже, механічна травма рогівки запускає складний і багатоетапний процес клітинної

імунної відповіді. Хоча ця відповідь спрямована на захист та відновлення тканини, її надмірна або неконтрольована активація може призвести до значних ускладнень, таких як хронічне запалення, рубцювання та втрата прозорості рогівки. Розуміння тонких механізмів взаємодії різних імунних клітин та медіаторів є ключовим для розробки нових терапевтичних підходів, спрямованих на збереження зору після травматичних ушкоджень рогівки.

ВИСНОВКИ. 1. Механічна травма рогівки у кролів індукує розвиток вираженої місцевої

запальної реакції, що характеризується інтенсивною інфільтрацією нейтрофілами та макрофагами, підвищеною продукцією прозапальних цитокінів TNF- α та IL-1 β , що може призводити до тривалого помутніння та неоваскуляризації рогівки.

2. Уведення аlogenних мезенхімальних стовбурових клітин одразу після травми ефективно модулює імунну відповідь в оці: значно зменшує інфільтрацію рогівки запальними клітинами, знижує рівні прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β) та підвищує рівень протизапального IL-10.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Domingo E., Moshirfar M., Zeppieri M. та ін. Corneal Abrasion. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025 Jan [оновлено 2024 Jan 8]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532960/>.
2. Aalam W., Barry M., Alharbi M., Tamur S., Wazzan A., Edward D.P. Diagnosis and Management of Corneal Abrasion Perception of (Primary Health Care Physicians and Emergency Physicians) and its Determinants in Saudi Arabia – A Survey. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021 Jul-Sep. Т. 28, № 3. С. 151–158.
3. Wipperman J. L., Dorsch J. N. Evaluation and management of corneal abrasions. *Am Fam Physician*. 2013 Jan 15. Т. 87, № 2. С. 114–120.
4. Smith D., Keith W., Stack L. The Epidemiology and Diagnosis of Penetrating Eye Injuries. *Acad. Emerg. Med*. 2002. Т. 9, № 3. С. 209–213.
5. Gavrylyak I., Zhaboiedov D., Greben N., Tykhomyrov A. Tear lactoferrin and ceruloplasmin levels in patients with traumatic and recurrent corneal erosions. *J. ophthalmol. (Ukraine)* [Internet]. 2024 Feb 29 [цит. 2024 Apr 10]. № 1. С. 8–14.
6. Wilson S. E. Corneal wound healing. *Exp Eye Res*. 2020. Т. 197. С. 108089. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108089.
7. Streilein J. Immune regulation and the eye: a dangerous compromise. *FASEB J*. 1987. Т. 1, № 3. С. 199–208.
8. Нестерук С., Кліщ І. Особливості змін показників гуморального та клітинного імунітету в крові кролів за умов механічної непроникаючої травми рогівки. *Експерим. клін. мед*. 2020. Т. 78, № 1. С. 46–51.
9. Sharif Z., Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol*. 2019. Т. 63, № 1. С. 15–22.
10. Lopez-Paniagua M., Mesia R., Khandhadia S. Immunologic response of the rabbit cornea to xenogenic and allogeneic mesenchymal stem cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009. Т. 50, № 6. С. 2872. DOI: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2364193>.
11. Mohan R. R., Kempuraj D., D'Souza S., Ghosh A. Corneal stromal repair and regeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2022. Т. 91. С. 101090 DOI: 10.1016/j.preteyeres.2022.101090.
12. Dong C., He M., Hu Y., Liang Y. Ex vivo cultivated retinal pigment epithelial cell transplantation for the treatment of rabbit corneal endothelial dysfunction. *Eye Vis*. 2023. Вип. 10. С. 17. DOI: 10.1186/s40662-023-00351-4.
13. Arnalich-Montiel F., Pastor S., Blázquez-Martínez A., Fernández-Delgado J., Nistal M., Aliy J.L. Adipose-derived stem cells are a source for cell therapy of the corneal stroma. *Stem Cells*. 2008. Т. 26, № 2. С. 570–579. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0552.
14. Nicula C., Szabo I., Ivan O. Stem cells treatment in the ocular surface regeneration. *Rom J Ophthalmol*. 2017. Т. 61, № 4. С. 239–243.
15. Call M., Elzarka M., Kunesh M., Hura N., Birk D. E., Kao W. W. Therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for the treatment of congenital and acquired corneal opacity. *Mol Vis*. 2019. № 25. С. 415–426.
16. Yao L., Li Z. R., Su W. R., Li Y. P., Lin M. L., Zhang W. X., Liu Y., Wan Q., Liang D. Role of mesenchymal stem cells on cornea wound healing induced by acute alkali burn. *PLoS One*. 2012. Т. 7, № 2. С. e30842. DOI: 10.1371/journal.pone.0030842.
17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes / Council of Europe. *Strasbourg: Council of Europe*, 1986. № 123. С. 52.
18. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.
19. Шмир С. М., Кліщ І. М. Цитокіновий статус сироватки крові кролів з механічною непроникаючою травмою рогівки та корекція з використанням строми ксенорогівки, отриманої методом децелюляризації. *Med. Clin. Chem*. 2023. № 2. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13968.
20. Rihawi S., Frentz M., Schrage N. F. Emergency treatment of eye burns: which rinsing solution should we choose? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006. Т. 244, № 7. С. 845–854.
21. Турчин М. В., Кліщ І. М. Особливості імунологічної реактивності за умови експери-

ментальної механічної непроникаючої травми рогівки при консервативному і хірургічному лікуванні. *Journal of Health Sciences*. 2014. Т. 4, № 11. С. 397–402.

22. Torres P., Kijlstra A. The role of cytokines in corneal immunopathology. *Ocular Immunol. Inflamm.* 2009. С. 9–24.

23. Boehm N. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Investig. Ophthalmol.* 2011. Т. 52. С. 7725–7730.

REFERENCES

1. Domingo, E., Moshirfar, M., & Zeppieri, M. (2024). Corneal abrasion. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532960/>

2. Aalam, W., Barry, M., Alharbi, M., Tamur, S., Wazzan, A., & Edward, D. P. (2021). Diagnosis and Management of Corneal Abrasion Perception of (Primary Health Care Physicians and Emergency Physicians) and its Determinants in Saudi Arabia – A Survey. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 28(3), 151–158. DOI: https://doi.org/10.4103/meajo.meajo_33_21

3. Wipperman, J. L., & Dorsch, J. N. (2013). Evaluation and management of corneal abrasions. *American Family Physician*, 87(2), 114–120.

4. Smith, D., Keith, W., & Stack, L. (2002). The epidemiology and diagnosis of penetrating eye injuries. *Academic Emergency Medicine*, 9(3), 209–213.

5. Gavrylyak, I., Zhaboiedov, D., Greben, N., & Tykhomyrov, A. (2024). Tear lactoferrin and ceruloplasmin levels in patients with traumatic and recurrent corneal erosions. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*, 1, 8–14. DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20241814>

6. Wilson, S. E. (2020). Corneal wound healing. *Experimental Eye Research*, 197, 108089. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108089>

7. Streilein, J. W. (1987). Immune regulation and the eye: a dangerous compromise. *The FASEB Journal*, 1(3), 199–208.

8. Nesteruk, S., & Klishch, I. (2020). Osoblyvosti zmin pokaznykiv humoral'noho ta klitynnoho imunitetu v krovі kroliv za umov mekhanichnoyi nepronyknoyi travmy rohivky [Features of changes in indicators of humoral and cellular immunity in the blood of rabbits under conditions of mechanical non-penetrating corneal injury]. *Експериментальна і клінічна медицина*, 78(1), 46–51. DOI: <https://doi.org/10.33464/exp-clin-med-2020-01-08> [in Ukrainian].

9. Sharif, Z., & Sharif, W. (2019). Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Romanian Journal of Ophthalmology*, 63(1), 15–22.

10. Lopez-Paniagua, M., Mesia, R., & Khandhadia, S. (2009). Immunologic response of the rabbit cornea to xenogenic and allogeneic mesenchymal stem cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(6), 2872. Retrieved from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2364193>

24. Шмир С., Кліщ І. Показники прозапальних цитокінів у водянистій волозі передньої камери ока кролів з механічною травмою рогівки та використанні строми ксенорогівки свині, отриманої методом децелюляризації для корекції. *Grail of Science*. 2023. Т. 32. С. 390–391. DOI: [10.36074/grail-of-science.13.10.2023.074](https://doi.org/10.36074/grail-of-science.13.10.2023.074).

25. Kumar A., Yun H., Funderburgh M. L., Du Y. Regenerative therapy for the Cornea. *Prog Retin Eye Res*. 2022. Т. 87. С. 101011. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2021.101011](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101011).

11. Mohan, R. R., Kempuraj, D., D'Souza, S., & Ghosh, A. (2022). Corneal stromal repair and regeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 91, 101090. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101090>

12. Dong, C., He, M., Hu, Y., & Liang, Y. (2023). Ex vivo cultivated retinal pigment epithelial cell transplantation for the treatment of rabbit corneal endothelial dysfunction. *Eye and Vision*, 10, Article 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40662-023-00351-4>

13. Arnalich-Montiel, F., Pastor, S., Blázquez-Martínez, A., Fernández-Delgado, J., Nistal, M., & Aliy, J. L. (2008). Adipose-derived stem cells are a source for cell therapy of the corneal stroma. *Stem Cells*, 26(2), 570–579. DOI: <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0552>

14. Nicula, C., Szabo, I., & Ivan, O. (2017). Stem cells treatment in the ocular surface regeneration. *Romanian Journal of Ophthalmology*, 61(4), 239–243. DOI: <https://doi.org/10.22336/rjo.2017.43>

15. Call, M., Elzarka, M., Kunesh, M., Hura, N., Birk, D. E., & Kao, W. W. (2019). Therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for the treatment of congenital and acquired corneal opacity. *Molecular Vision*, 25, 415–426.

16. Yao, L., Li, Z. R., Su, W. R., Li, Y. P., Lin, M. L., Zhang, W. X., Liu, Y., Wan, Q., & Liang, D. (2012). Role of mesenchymal stem cells on cornea wound healing induced by acute alkali burn. *PLoS One*, 7(2), e30842. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030842>

17. Council of Europe. (1986). *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. European Treaty Series, 123.

18. Kozhemyakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., & Sayfedinova, G. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsiyi z utrymannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy* [Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them]. Avicenna. [in Ukrainian].

19. Shmyr, S. M., & Klishch, I. M. (2023). Tsytokinovyvy status syrovatky krovі kroliv z mekhanichnoyi nepronyknoyi travmoyu rohivky ta korektsiya z vykorystannyam stromy ksenorohivky, otrymanoyi metodom detselyulyaryzatsiyi. [Cytokine status of blood serum of rabbits with mechanical non-penetrating corneal trauma and correction using xenocorneal stroma obtained by decellularization method]. *Medical and Clinical*

Chemistry, 25(2), 79-85. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13968> [in Ukrainian].

20. Rihawi, S., Frentz, M., & Schrage, N. F. (2006). Emergency treatment of eye burns: which rinsing solution should we choose? *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 244(7), 845–854. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0186-8>

21. Turchyn, M. V., & Klishch, I. M. (2014). Osoblyvosti umov imunolohichnoyi reaktyvnosti dlya eksperymental'no-mekhanichnoyi nepronyknoyi travmy rohivky pry konservatyvnomu ta khirurhichnomu likuvanni. [Features of immunological reactivity under experimental mechanical non-penetrating corneal trauma with conservative and surgical treatment]. *Journal of Health Sciences*, 4(11), 397–402. [in Ukrainian].

22. Torres, P. F., & Kijlstra, A. (2009). The role of cytokines in corneal immunopathology. *Ocular Immunology and Inflammation*, 9(1), 9–24. DOI: <https://doi.org/10.1076/ocii.9.1.9.13969>

23. Boehm, N., Tappeiner, C., Breit, S., & Enk, A. (2011). Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(10), 7725–7730. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7521>

24. Shmyr, S. M., & Klishch, I. M. (2023). Pokaznyky prozapal'nykh tsytokiniv u vodyanystiy volozhi peredn'oyi kamery oka kroliy z mekhanichnoyu travmoyu rohivky ta vykorystannya stromy ksenorohivky svyni, otrymanoyi metodom detselyulyaryzatsiyi dlya korektsiyi. [Indicators of proinflammatory cytokines in the aqueous humor of the anterior chamber of the eye of rabbits with mechanical corneal injury and the use of porcine xenocorneal stroma obtained by the decellularization method for correction]. *Grail of Science*, (32), 390–391. DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.13.10.2023.074> [in Ukrainian].

25. Kumar, A., Yun, H., Funderburgh, M. L., & Du, Y. (2022). Regenerative therapy for the Cornea. *Progress in Retinal and Eye Research*, 87, 101011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101011>

Адреса для листування: bidzilya.mr@gmail.com

M. R. Bidzilya, I. M. Klishch

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

FEATURES OF THE OCULAR IMMUNE RESPONSE IN RABBITS WITH MECHANICAL CORNEAL INJURY AND ITS CORRECTION WITH STEM CELLS

Summary

Introduction. Research in ophthalmology has shown the significant role of cytokines as key bioregulators of inflammatory and reparative processes in the pathogenesis of eye diseases.

Aim of the Study. The aim of our study was to investigate the changes in cellular immunity indicators and the cytokine profile in the blood and aqueous humor of the anterior chamber of rabbits' eyes following a simulated mechanical non-penetrating corneal injury and treatment with Corneregel and mesenchymal stem cells (MSCs).

Methods. An epithelial incision was made on the superior part of the cornea using a trephine, after which the epithelium was removed along with the anterior layer of the corneal stroma. Anesthesia was administered locally using a 0.5 % Alcaine solution and a 2 % lidocaine solution. For treatment, the preparation Corneregel and mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord were used. The levels of CD4 and CD8 were determined by flow cytometry. The concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10) were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The immunoregulatory index (CD4/CD8) and the inflammatory activity index ((TNF- α) + (IL-1 β) + (IL-6) / (IL-10)) were also calculated.

Results and Discussion. After simulating the mechanical injury, a disproportionate increase in the levels of T-helper and T-suppressor cells was observed, leading to a significant decrease in the immunoregulatory index, as well as a significant increase in pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6). The concentration of the anti-inflammatory cytokine (IL-10) increased less intensively in the initial stages and had decreased by day 28, which resulted in a significant increase in the inflammatory activity index. The use of corrective agents was accompanied by a less pronounced increase in cellular immunity indicators and the normalization of their ratio, as well as a significantly smaller increase in the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, with the inflammatory activity index normalizing by day 28.

Conclusion. In the context of mechanical corneal injury, the administration of mesenchymal stem cells effectively modulates the immune response in the eye, reduces the levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6), and increases the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10, thereby normalizing the level of inflammatory activity.

KEY WORDS: corneal injury; correction; Corneregel; stem cells; immune system; cytokines.

Н. Д. Бойків, Т. А. Іваніцька, Г. В. Максимюк, О. І. Мартянова,
О. П. Цимбала, Л. Є. Порохнавець
ДНП «ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО»

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ІНТЕГРАЛЬНИХ ГЕМОЦИТОМЕТРИЧНИХ ІНДЕКСІВ КРОВІ ПРИ ТРАНЗИТОРНИЙ ІШЕМІЧНИЙ АТАЦІ ТА ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Вступ. Відомо, що за етіологією і патогенезом транзиторні ішемічні атаки (ТІА) не відрізняються від завершеного інсульту. Між ними існує різниця лише в тривалості та оборотності неврологічного дефіциту. Діагноз ТІА встановлюють за умови зникнення розладів мозкових функцій протягом 24 годин. Проте швидке розмежування між ішемічним інсультом (ІІ) та ТІА є дуже важливим, оскільки допомагає вчасно розпочати необхідне лікування хворих на ІІ.

Ішемічне ураження головного мозку викликає запальну реакцію, що включає активацію резидентних клітин мозку з активним залученням до процесу лейкоцитів. Не менш важливою є роль тромбоцитів у цих механізмах, оскільки вони не тільки виконують гемостатичну функцію, а й тісно взаємодіють з лейкоцитами, модулюючи запальні та імунні реакції.

Загальний аналіз крові є доступним та швидким дослідженням, яке дозволяє оцінити імунний статус організму за кількісними змінами різних субпопуляцій лейкоцитів у периферичній крові. Також в останні роки для оцінки системної відповіді організму на uszkodження застосовують інтегральні гемоцитометричні індекси (ІГІ), які враховують співвідношення різних форм лейкоцитів, а також тромбоцитів і лейкоцитів.

Мета дослідження – виявити особливості змін лейкоцитарних показників крові та інтегральних гемоцитометричних індексів у пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою та ішемічним інсультом.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 26 пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою віком $49 \pm 5,8$ років та 58 пацієнтів з ішемічним інсультом віком $54,5 \pm 6,7$ років. Групу контролю склали 28 практично здорових осіб без тяжкої соматичної патології та порушень мозкового кровообігу в анамнезі віком $49,3 \pm 6,6$ років.

Дослідження показників загального клінічного аналізу крові проводилось на першу добу захворювання. Оцінювали абсолютну кількість лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, тромбоцитів. Підраховували ІГІ: нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, індекс відповіді на системне запалення, нейтрофільно-тромбоцитарне співвідношення, тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення та тромбоцитарно-моноцитарне співвідношення.

Результати і обговорення. У хворих на ІІ вміст лейкоцитів та нейтрофільних гранулоцитів був вірогідно вищим порівняно з показниками хворих на ТІА та здоровими людьми. При ТІА спостерігалось зростання вмісту нейтрофілів у крові, проте досліджувані ІГІ не відрізнялись від показників контрольної групи. При ІІ виявлено вірогідно вищі нейтрофільно-лімфоцитарний, нейтрофільно-тромбоцитарний індекси та індекс відповіді на системне запалення порівняно з ТІА та здоровими людьми.

Висновки. Значне зростання лейкоцитів, нейтрофілів та моноцитів, а також таких ІГІ, як нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, нейтрофільно-тромбоцитарний індекс та індекс відповіді на системне запалення, може вказувати на розвиток вогнища інфаркту при ішемії мозку та допомогти у вчасній диференційній діагностиці ІІ та ТІА.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічний інсульт; транзиторна ішемічна атака; інтегральні гемоцитометричні індекси.

ВСТУП. Проблема цереброваскулярної патології зберігає надзвичайне медикосоціальне значення як в Україні, так і в усьому світі. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі близько 20 млн людей хворіють на інсульт,

із них 5 млн помирають. У країнах Західної Європи в середньому захворюваність на ТІА становить 50 на 100 тис. населення, захворюваність на інсульт – 200 на 100 тис. населення. Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками захворюваності на гострі порушення мозкового кровообігу [1; 2]. У зв'язку з цим пошук новітніх широкодоступних діагностичних та прогностичних маркерів привертає постійну увагу науковців.

© Н. Д. Бойків, Т. А. Іваніцька, Г. В. Максимюк,
О. І. Мартянова, О. П. Цимбала,
Л. Є. Порохнавець, 2025

Ішемічний інсульт (інфаркт мозку) розвивається внаслідок різкого обмеження притоку крові до головного мозку. Ступінь ушкоджувальної дії ішемії визначається насамперед глибиною та тривалістю зниження мозкового кровообігу. Ділянка з найбільш вираженою олігемією незворотно ушкоджується, що призводить до некрозу паренхіми мозку [3, 4].

В індукованому ішемією пошкодженні мозку задіюються різноманітні процеси, в тому числі і запалення. У цих механізмах беруть участь мікроглія та різні субпопуляції лейкоцитів [5; 6]. Відомо, що, зокрема, нейтрофіли досягають паренхіми мозку вже через 30 хв від моменту ішемії та, згідно з даними різноманітних досліджень, можуть посилювати ушкодження мозкових клітин шляхом індукування утворення та вивільнення вільних кисневих радикалів. Моноцити та нейтрофільні гранулоцити можуть також бути джерелом матриксної металопротеїнази-9, посилюючи запальний процес [7; 8].

Тромбоцити, окрім гемостатичної функції, також відіграють важливу роль у механізмах запальної відповіді, тісно взаємодіючи з лейкоцитами [9; 10; 11]. Зокрема, підвищена кількість тромбоцитів і утворення лейкоцитарно-тромбоцитарних комплексів сприяє підвищенню раннього ризику інсульту у пацієнтів із симптоматичним каротидним стенозом [12]. Виявлено, що тромбоцити сприяють рекрутуванню нейтрофілів у паренхіму мозку, взаємодія між цими клітинами може збільшувати утворення активних форм кисню та посилювати пошкодження судин [13].

Натепер відомо, що з точки зору етіології та патогенезу II та TIA принципово не відрізняються. Тривалість та оборотність неврологічного дефіциту – єдина ознака, за якою диференціюють II та TIA. Відповідно до стандартів ВООЗТІА, це клінічний синдром, що гостро виникає, зумовлений порушенням кровопостачання головного мозку або сітківки ока, який проявляється осередковими чи дифузними розладами мозкових функцій або короткочасною втратою зору на одне око тривалістю менше ніж 24 год після їх виникнення [14]. Проте терапевтичні підходи при ішемічному інсульті та TIA відрізняються. Саме тому дуже важливо вчасно провести диференційну діагностику між цими захворюваннями.

Загальний клінічний аналіз крові – це доступне дослідження, яке дозволяє оцінити імунний статус організму за кількісними змінами різних субпопуляцій лейкоцитів у периферичній крові. З метою комплексної оцінки

взаємодії між різними клітинами крові протягом останніх років активно розглядаються інтегральні гемоцитометричні індекси (ІГІ), розрахунок яких можна виконати завдяки отриманим параметрам із загальноклінічного аналізу крові. Це лейкоцитарні співвідношення, завдяки яким можна оцінити баланс і напруженість специфічних і неспецифічних імунних реакцій, та тромбоцитарно-лейкоцитарні співвідношення, які вказують на задіяння тромбоцитів у процесах імунної відповіді [15].

Є багато наукових досліджень, які демонструють діагностичне та прогностичне значення ІГІ [16; 17; 18]. Проте порівняння особливостей змін показників лейкоцитарних і лейкоцитарно-тромбоцитарних індексів у хворих на II та TIA на 1-шу добу від початку захворювання, наскільки нам відомо, ще не проводилось.

Мета дослідження – виявити особливості змін лейкоцитарних показників крові та інтегральних гемоцитометричних індексів у пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою та ішемічним інсультом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проведено обстеження 26 пацієнтів з TIA віком $49 \pm 5,8$ років та 58 пацієнтів з ішемічним інсультом віком $54,5 \pm 6,7$ років, які потрапили до відділення неврології і судинної нейрохірургії лікарні Святого Пантелеймона м. Львова. Характер ураження мозку визначали за допомогою рентгенівської комп'ютерної томографії.

Групу контролю склали 28 практично здорових осіб без тяжкої соматичної патології та порушень мозкового кровообігу в анамнезі віком $49,3 \pm 6,6$ років.

Визначення показників загального аналізу крові проводили в перший день від початку захворювання за допомогою гематологічного аналізатора ErbaH360 з подальшим підрахунком лейкоцитарної формули. Досліджували венозну кров, отриману шляхом пункції серединної ліктьової вени. Забір проводився у стандартні вакуумні пробірки (антикоагулянт етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА)). Оцінювали абсолютну кількість лейкоцитів (WBC), нейтрофілів (Neu), лімфоцитів (Lym), моноцитів (Mon) та тромбоцитів (PLT). Підраховували такі інтегральні гемоцитометричні індекси [15; 18]: нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (neutrophyl-to-lymphocyte ratio (NLR=Neu/Lym)); індекс відповіді на системне запалення (systemic inflammation response index

(SIRI=Neu/ChMon/Lym)); нейтрофільно-тромбоцитарне співвідношення (neutrophil-to-platelet ratio (NPR=Neu/PLT \times 100)); тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення (platelet-to-lymphocyte ratio (PLR=PLT/Lym)); тромбоцитарно-моноцитарне співвідношення (platelet-to-monocyte ratio (PMR=PLT/Mon)).

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 8 software (StatSoft, USA). Відмінність визначали за допомогою критерію Mann – Whitney. Істотність отриманих результатів оцінювали на рівні вірогідності не менше 95 % ($p < 0,05$). Виразували медіану та 25 % і 75 % квантилі. Результати виражено у вигляді: Me [25 %; 75 %].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У процесі оцінки лейкоцитарних показників крові у хворих на ТІА виявлено, що вірогідно вищим порівняно зі здоровими людьми був вміст нейтрофільних гранулоцитів (таблиця 1). У хворих на ІІ вірогідно вищими порівняно з контрольною групою були показники вмісту лейкоцитів і нейтрофільних гранулоцитів. Такі результати дослідження узгоджуються з даними інших дослідників щодо важливої ролі запалення в патогенезі ішемічного ураження головного мозку [5; 6].

Порівняння показників крові у двох досліджуваних групах виявило, що у хворих на ІІ вірогідно вищою були загальна кількість лейкоцитів, нейтрофілів та моноцитів. Це підтверджує дані інших дослідників, що пошкодження тканин внаслідок запалення відіграє важливу роль у патології ІІ [7; 8], на відміну від ТІА, яка є тимчасовим епізодом індукованої ішемією неврологічної дисфункції без розвитку вогнища ураження.

Під час підрахунку інтегральних гемокітометричних індексів (таблиця 2) у хворих на ІІ виявлено значне зростання нейтрофільно-лімфоцитарного, нейтрофільно-тромбоцитарного індексів та індексу відповіді на системне запалення. Такі результати дослідження вказують на наявність лейкоцитарно-тромбоцитарних, насамперед нейтрофільно-тромбоцитарних, асоціацій та перевагу неспецифічних імунних реакцій у найгострішому періоді ішемічного інсульту. У пацієнтів з ТІА інтегральні гемокітометричні індекси не відрізнялись від показників здорових людей.

Під час порівняння результатів підрахунку ІГІ в двох групах дослідження нами виявлено, що у хворих на ІІ були вірогідно вищими нейтрофільно-лімфоцитарний, нейтрофільно-тромбоцитарний індекси та індекс відповіді на системне запалення порівняно з пацієнтами, яким встановили діагноз ТІА. Хоча вірогідної різниці у кількості лімфоцитів між двома групами не спостерігалось, проте показник тромбоцитарно-лімфоцитарного співвідношення був вірогідно нижчим у хворих на ТІА порівняно з хворими на ІІ. Отримані результати можна пояснити тим, що, на противагу нейтрофілам та моноцитам, деякі лімфоцити можуть відігравати захисну роль після ішемії мозку, пригнічуючи та регулюючи місцеву запальну реакцію. Наводяться дані щодо негативного прогностичного значення зменшення кількості лімфоцитів у гострому періоді ІІ [19]. Отже, показник тромбоцитарно-лімфоцитарного співвідношення є чутливішим порівняно з вмістом лімфоцитів у периферичній крові щодо вираженості протизапальних та цитопротекторних реакцій при ТІА порівняно з ІІ.

Таблиця 1 – Показники загального аналізу крові у пацієнтів з ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою (Me [25 %; 75 %])

Показник	ТІА (n=26)	ІІ (n=58)	Контрольна група (n=28)
WBC, Г/л	6,86 [5,7; 7,8]	8,7 [7,1; 10,1] $p^* \leq 0,05$ $p^{\#} \leq 0,05$	5,9 [5,5; 6,4]
Neu, Г/л	3,58 [3,2; 5,3] $p^* \leq 0,05$	5,63 [4,65; 7,23] $p^* \leq 0,01$ $p^{\#} \leq 0,01$	3,20 [2,77; 3,40]
Lym, Г/л	2,43 [2,06; 2,70]	1,75 [1,38; 2,50]	2,16 [1,79; 2,52]
Mon, Г/л	0,31 [0,27; 0,55]	0,46 [0,35; 0,74] $p^{\#} \leq 0,05$	0,43 [0,35; 0,57]
PLT, Г/л	199 [185; 243]	201 [173; 254]	234 [197; 258]

Примітки: 1) p^* – вірогідність відмінності показників хворих та контрольної групи; 2) $p^{\#}$ – вірогідність відмінності показників хворих на ішемічний інсульт та транзиторну ішемічну атаку.

Таблиця 2 – Зміни інтегральних гемоцитометричних індексів у пацієнтів з ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою (Me [25 %; 75 %])

Показник	ТІА (n=26)	ІІ (n=58)	Контрольна група (n=28)
NLR	1,68 [1,28; 2,23]	3,1 [2,1; 5,4] p*≤0,01 p#≤0,01	1,48 [1,24; 1,93]
SIRI	0,49 [0,35; 0,93]	1,44 [0,92; 2,23] p*≤0,01 p#≤0,01	0,48 [0,35; 0,92]
NPR	1,87 [1,39; 2,72]	2,80 [2,24; 4,14] p*≤0,01 p#≤0,05	1,31 [1,20; 1,45]
PLR	87,6 [70,7; 101,6]	112,1 [89,8; 165,6] p#≤0,05	110 [81,4; 125,0]
PMR	536,1 [393,1; 867,6]	389,8 [283,2; 634,5]	609 [432; 646]

Примітки: 1) p* – вірогідність відмінності показників хворих та контрольної групи; 2) p# – вірогідність відмінності показників хворих на ішемічний інсульт та транзиторну ішемічну атаку.

ВИСНОВКИ. При ТІА спостерігається зростання вмісту нейтрофільних гранулоцитів у крові. Проте при ІІ загальна кількість лейкоцитів, нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів є вірогідно вищою порівняно з ТІА, що свідчить про більшу інтенсивність запальної реакції при цій патології внаслідок розвитку вогнища інфаркту мозку.

1. На відміну від ТІА, при ІІ виявлено значне зростання нейтрофільно-лімфоцитарного, нейтрофільно-тромбоцитарного індексів та індексу відповіді на системне

запалення, що вказує на вираженість неспецифічних імунних реакцій при інфаркті мозку та може бути використане з метою диференційної діагностики ІІ та ТІА протягом першої доби від початку захворювання.

2. Тромбоцитарно-лімфоцитарний індекс вірогідно нижчий у хворих на ТІА порівняно з хворими на ІІ за рахунок вищого вмісту лімфоцитів у крові, що вказує на можливість негативного прогностичного значення зростання показника PLR при ішемічному ураженні мозку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Теренда Н. О., Фарійон Н. Я., Теренда О. А. . Медико-соціальне значення мозкових інсультів та фактори ризику їх розвитку. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2021. № 1. С. 70–77. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2021.1.12150>.

2. Бойків Н. Д., Цимбала О. П. . Динаміка фактора росту ендотелію судин при геморагічному інсульті залежно від ступеня тяжкості захворювання. *Український журнал лабораторної медицини*. 2024. № 2 (1). С. 4–8. DOI: <https://doi.org/10.62151/2786-9288.2.1.2024.01>.

3. Interleukins and ischemic stroke / Н. Zhu, S. Hu, Y. Li [et al.]. *Front Immunol*. 2022. № 13. P. 1–18. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447>.

4. Moskowitz M. A., Lo E. H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuro*. 2010. № 67 (2). P. 181–198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.07.002>.

5. The immunology of acute stroke. *Nature reviews* / Б. Chamorro, A. Meisel, A. M. Planas [et al.]. *Neurology*. 2012. № 8 (7). P. 401–410. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>.

6. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature medicine*. 2011. № 17 (7). P. 796–808. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2399>.

7. Ceulemans A. G., Zgavc T., Kooijman R. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. *Journal of neuroinflammation*. 2010. № 7. P. 74. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-74>.

8. Matrix metalloprotein-9 activation under cell-to-cell interaction between endothelial cells and monocytes: possible role of hypoxia and tumor necrosis factor- α / Y. Yamamoto, T. Osanai, F. Nishizaki [et al.]. *Heart and vessels*. 2012. № 27 (6). P. 624–633. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0214-5>.

9. Myeloid cells as therapeutic targets in neuroinflammation after stroke: Specific roles of neutrophils and neutrophil-platelet interactions / A. Garcia-Culebras, V. Durón-Laforet, Peca-Martinez [et al.]. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2018. № 38 (12). P. 2150–2164. DOI: <https://doi.org/10.1177/0271678X18795789>.

10. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation / J. Rossaint, A. Margraf, A. Zarbock [et al.]. *Frontiers in immunology*. 2018. № 9. P. 2712. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02712>.

11. Показники лейкоцитарної та тромбоцитарної ланки крові в динаміці госпітального періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда: можливість використання для оцінювання ризику розвитку віддалених ускладнень // О. М. Пархоменко, О. В. Шумаков, Т. В. Талаєва [та ін.]. *Український кардіологічний журнал*. 2022. Т. 2. № 5. P. 9–23. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.5.923.8>.

12. Increased platelet count and leucocyte-platelet complex formation in acute symptomatic compared with asymptomatic severe carotid stenosis / D. J. McCabe, P. Harrison, I. J. Mackie [et al.]. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005. № 76(9). P. 1249–1254. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.051003>.

13. Neutrophil CD40 enhances platelet-mediated inflammation / P. Vanichakarn, P. Blair, C. Wu [et al.]. *Thrombosis research*. 2008. № 122 (3). P. 346–358. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.12.019>.

14. Віничук С. М., Фартушна О. Є. Термінологічні позначення та визначення транзиторних ішемічних атак. Історичний екскурс. *International neurological journal*. 2017. № 4 (90). P. 17–20. DOI: [10.22141/2224-0713.4.90.2017.107257](https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.90.2017.107257).

15. Термінологічні позначення та визначення транзиторних ішемічних атак / Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська, І. Є. Дзісь [та ін.]. *Українські медичні вісті*. 2023. № 3–4. P. 131–134. URL: <https://umv.com.ua/index.php/journal/article/view/21814>.

16. The impact of admission neutrophil-to-platelet ratio on in-hospital and long-term mortality in patients with infective endocarditis / X. B. Wei, Y. H. Liu, P. C. He [et al.]. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2017. № 55 (6). P. 899–906. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0527>.

17. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism / H. Kundi, A. Balun, H. Cicekcioglu [et al.]. *Heart & lung: the journal of critical care*. 2015. № 44 (4). P. 340–343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.04.007>.

18. The Predictive Role of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in the Prognosis of Stroke Patients / Y. Zhang, Z. Xing, K. Zhou [et al.]. *Clinical interventions in aging*. 2021. № 16. P. 1997–2007. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S339221>.

19. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke / E. Suri-Payer, C. Veltkamp, H. Doerr [et al.]. *Nature medicine*. 2009. № 15 (2). P. 192–199. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.1927>.

REFERENCES

1. Terenda, N. O., Fariyon, N. Y., & Terenda, O. A. (2021). Medyko-sotsialne znachennia mozkovykh insultiv ta faktory ryzyku yikh rozvytku [Medical and social significance of stroke and risk factors of their development]. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*, (1), 70–77. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2021.1.12150> [in Ukrainian].

2. Vojkiv, N. D., & Tsymbala, O. P. (2024). Dynamika faktora rostu endoteliiu sudyn pry hemorahichnomu insulti zalezyno vid stupenia tiazhkosti zakhvoriuvannia. [Dynamics of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic stroke depending on the disease severity]. *Ukrainian Journal of Laboratory Medicine*, 2(1), 4–8. DOI: <https://doi.org/10.62151/2786-9288.2.1.2024.01> [in Ukrainian].

3. Zhu, H.Y., Hu, S., Li, Y., & Sheng, Q. (2022). Interleukins and ischemic stroke. *Front Immunol*, 13, 1–18. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447>.

4. Moskowitz, M. A., Lo, E. H., & Iadecola, C. (2010). The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 67(2), 181–198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.07.002>.

5. Chamorro, B., Meisel, A., Planas, A. M., Urra, X., van de Beek, D., & Veltkamp, R. (2012). The immunology of acute stroke. *Nature reviews. Neurology*, 8(7), 401–410. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>.

6. Iadecola, C., & Anrather, J. (2011). The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature medicine*, 17(7), 796–808. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2399>.

7. Ceulemans, A. G., Zgavc, T., Kooijman, R. (2010). The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. *Journal of neuroinflammation*, 7, 74. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-74>.

8. Yamamoto, Y., Osanai, T., Nishizaki, F., Sukekawa, T., Izumiyama, K., Sagara, S., & Okumura, K. (2012). Matrix metalloprotein-9 activation under cell-to-cell interaction between endothelial cells and monocytes: possible role of hypoxia and tumor necrosis factor- α . *Heart and vessels*, 27(6), 624–633. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0214-5>.

9. Garcna-Culebras, A., Durbn-Laforet, V., Peca-Martnez, C., Ballesteros, I., Pradillo, J. M., Diaz-Guzmn, J., Lizasoain, I., & Moro, M. A. (2018). Myeloid cells as therapeutic targets in neuroinflammation after stroke: Specific roles of neutrophils and neutrophil-platelet interactions. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 38(12), 2150–2164. DOI: <https://doi.org/10.1177/0271678X18795789>.

10. Rossaint, J., Margraf, A., & Zarbock, A. (2018). Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Frontiers in immunology*, 9, 2712. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02712>.

11. Parkhomenko, O. M., Shumakov, V. O., Talaieva, T. V., Tretyak, I. V., Dovhan, O. V. (2022). Pokaznyky leikotsytaranoi ta trombocytaranoi lanky krvi v dynamitsi hospitalnoho periodu u khvorykh z hostryim infarktom miokarda [Leukocyte and platelet markers of blood in the dynamics of the hospital period

in patients with acute myocardial infarction: the ability to predict the development of long-term adverse events]. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 28(5), 9–23. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.5.923> [in Ukrainian].

12. McCabe, D. J., Harrison, P., Mackie, I. J., Sidhu, P. S., Purdy, G., Lawrie, A. S., Watt, H., Machin, S. J., & Brown, M. M. (2005). Increased platelet count and leucocyte-platelet complex formation in acute symptomatic compared with asymptomatic severe carotid stenosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(9), 1249–1254. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.051003>.

13. Vanichakarn, P., Blair, P., Wu, C., Freedman, J. E., & Chakrabarti, S. (2008). Neutrophil CD40 enhances platelet-mediated inflammation. *Thrombosis research*, 122(3), 346–358. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.12.019>.

14. Vynychuk, S., & Fartushna, O. (2022). Vynychuk S. M. Terminolohichni poznachennia ta vyznachennia tranzytornykh ishemichnykh atak. Terminology and definitions of transient ischemic attacks. A historical journey. *International neurological journal*, (4.90), 17–20. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.90.2017.107257> [in Ukrainian].

15. Dzis, Y. I., Tomashevskaya, O. Y., Dzis, I. Y., & Petrukh, A. V. (2023). Terminolohichni poznachennia ta vyznachennia tranzytornykh ishemichnykh atak [System-

atic approach to assessment of integral hemocytometrical indices]. *Ukrainian Medical News*, (3-4), 131–134. Retrieved from: <https://umv.com.ua/index.php/journal/article/view/218> [in Ukrainian].

16. Wei, X. B., Liu, Y. H., He, P. C., Yu, D. Q., Tan, N., Zhou, Y. L., & Chen, J. Y. (2017). The impact of admission neutrophil-to-platelet ratio on in-hospital and long-term mortality in patients with infective endocarditis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 55(6), 899–906. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0527>.

17. Kundi, H., Balun, A., Cicekcioglu, H., Cetin, M., Kiziltunc, E., Cetin, Z. G., Mansuroglu, C., & Ornek, E. (2015). The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Heart & lung: the journal of critical care*, 44(4), 340–343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.04.007>.

18. Zhang, Y., Xing, Z., Zhou, K., & Jiang, S. (2021). The Predictive Role of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in the Prognosis of Stroke Patients. *Clinical interventions in aging*, 16, 1997–2007. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S339221>.

19. Liesz, A., Suri-Payer, E., Veltkamp, C., Doerr, H., Sommer, C., Rivest, S., Giese, T., & Veltkamp, R. (2009). Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nature medicine*, 15(2), 192–199. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.1927>.

Адреса для листування: natabojkiv@gmail.com

N. D. Boikiv, T. A. Ivanitska, H. V. Maksymiuk, O. I. Martianova,
O. P. Tsymbala, L. Ye. Porokhnavets

STATE NON-PROFIT ENTERPRISE "DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY"

FEATURES OF CHANGES IN COMPOSITE HEMOCYTOMETRIC INDICES OF BLOOD IN TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK AND ISCHEMIC STROKE

Summary

Introduction. It is known that transient ischemic attacks (TIAs) and established strokes do not differ in etiology and pathogenesis. The key distinction lies in the duration and reversibility of neurological symptoms. A diagnosis of TIA is made when neurological symptoms resolve within 24 hours. However, prompt differentiation between ischemic stroke (IS) and TIA is essential, as it enables timely initiation of appropriate treatment in IS patients.

Ischemic brain injury triggers an inflammatory response that involves activation of resident brain cells and active participation of leukocytes. Platelets also play a crucial role in these processes, not only through their hemostatic function but also by closely interacting with leukocytes and modulating inflammatory and immune responses.

A complete blood count (CBC) is a rapid and accessible method for evaluating immune status based on quantitative alterations in leukocyte subsets in peripheral blood. In recent years, composite hemocytometric indices (CHIs), which reflect the ratios of various leukocyte types as well as platelet-leukocyte interactions, have been used to assess systemic inflammatory responses.

Objective: to identify characteristic changes in leukocyte parameters and composite hemocytometric indices in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke.

Materials and Methods. The study included 26 patients with TIA (mean age 49 ± 5.8 years) and 58 patients with ischemic stroke (mean age 54.5 ± 6.7 years). The control group consisted of 28 apparently healthy individuals without severe somatic diseases or a history of cerebrovascular disorders (mean age 49.3 ± 6.6 years).

CBC parameters were assessed on the first day of illness. Absolute counts of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets were measured. CHIs were calculated, including the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic inflammatory response index (SIRI), neutrophil-to-platelet ratio (NPR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and platelet-to-monocyte ratio (PMR).

Results and Discussions. Patients with IS had significantly higher leukocyte and neutrophil counts compared to those with TIA and healthy individuals. An increase in neutrophil counts was also observed in TIA patients; however, the studied CHIs did not differ significantly from the control group. In IS patients, the NLR, NPR, and SIRI were significantly elevated compared to both the TIA group and controls.

Conclusions. Marked increases in leukocytes, neutrophils, and monocytes, as well as elevated CHIs such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-platelet ratio, and systemic inflammatory response index, may indicate the development of cerebral infarction in the setting of ischemia and aid in the timely differential diagnosis between IS and TIA.

KEY WORDS: **ischemic stroke; transient ischemic attack; composite hemocytometric indices.**

Н. В. Зигрій, О. О. Шевчук
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА КАРДІОПРОТЕКТОРНОГО ПОТЕНЦІАЛУ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДНЮ

Вступ. Пошук ефективних середників пом'якшення побічної дії протипухлинних препаратів є вкрай актуальним, зважаючи на зростаючу кількість пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Антрациклінові антибіотики – одні з найбільш ефективних лікарських засобів, однак відомі своєю кардіотоксичністю.

Мета дослідження – дослідити кардіопротекторний потенціал молекулярного водню на моделі субхронічної токсичності доксорубіцину (DOX).

Методи дослідження. Дослідження проводили на нелінійних щурах, яких розділили на чотири групи: контроль, тварини другої та третьої груп, які отримували DOX (5 мг/кг один раз на тиждень, кумулятивна доза 20 мг/кг), а тварини третьої та четвертої групи – вживали *ad libitum* збагачену молекулярним воднем воду. Досліджували показники летальності, структурні зміни серця та сироватку крові, у якій визначали вміст лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази-МВ фракції (КФК-МВ) та кардіальний тропонін-І (сTnI).

Результати й обговорення. Доксорубіцин спричинив порушення геометрії серця зі збільшенням та розтягненням стінок лівого шлуночка на 43,7 % ($p < 0,001$), а планіметричний індекс (ПІ) зріс на 40,7 %. Гістологічно – значні альтеративні зміни кардіоміоцитів з ознаками міоцитолізу, зонами контрактур та ділянками фрагментації волокон. Ці зміни супроводжувалися зростанням біомаркерів ураження серцевого м'яза ЛДГ, КФК-МВ та сTnI у 1,55 раза ($p < 0,001$), 1,76 раза ($p < 0,001$) та у 8,3 раза ($p < 0,001$) відповідно.

Вживання збагаченої молекулярним воднем води супроводжувалося зниженням летальності піддослідних тварин з 32 % до 20 %, достовірним зниженням досліджуваних біохімічних показників та частковою нормалізацією морфологічної структури і активацією регенераторних процесів у міокарді, що проявлялося зменшенням інтерстиційного набряку, зон контрактур та міоцитолізу кардіоміоцитів на тлі відновлення стану судин.

Висновки. Отримані результати свідчать, що молекулярний водень демонструє кардіопротекторну дію та сприяє зниженню летальності тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: молекулярний водень; доксорубіцин; кардіотоксичність; біомаркери, структурні зміни; планіметрія серця.

ВСТУП. Захворюваність на злоякісні новоутвори у світі постійно зростає, що, окрім соціальної сторони проблеми, спричиняє значне навантаження на системи охорони здоров'я та надання медичної допомоги й економіку країн в цілому. За даними Global Cancer Statistics від GLOBOCAN 2022 року, майже кожен шостий випадок смерті загальною (16,8 %) та кожен четвертий випадок смерті від неінфекційних захворювань у світі (22,8 %) був спричинений неоплазіями [1]. За даними Eurostat 2022 року, серед населення Євросоюзу злоякісні новоутвори були другою після серцево-судинної патології причиною смертності населення у віковій категорії старших за 65 років (20,6 %, або кожна п'ята смерть). Водночас серед молодших за 65 років все було навпаки: 32,5 % летальних

випадків, або кожна третя смерть, – через неоплазії, а тільки потім – випадки, спричинені ураженням серця та/або судин (https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics_by_age_group&stable=1#Most_frequent_causes_of_death_in_the_EU_in_2022, доступ 01/07/2025). Найбільш розповсюджені нозологічні одиниці відрізняються залежно від статі: у чоловіків найбільш типові локалізації первинного злоякісного процесу у порядку зменшення частоти виявлення – легені, простата, шлунок, колоректальний рак; у жінок – молочна залоза, колоректальний рак, шлунок, яєчники, матка. За даними Національного канцер-реєстру України за 2022–2023 рр., найбільш частою причиною смерті серед чоловіків був рак трахеї, бронхів та легень (20,1 %), а серед жінок – рак грудей (20,6 %) [2].

Протипухлинна комбінована хіміотерапія із застосуванням класичних цитотоксичних антинеопластичних лікарських засобів і досі залишається серед найбільш дієвих методів лікування, що забезпечує продовження тривалості життя пацієнтів, а у певних випадках і повне їх одужання. Антрациклінові антибіотики (доксорубіцин або адриаміцин, даунорубіцин, епірубіцин та інші) завдяки варіативності їхніх механізмів дії застосовують у схемах поліхіміотерапії для лікування різних типів злоякісних новоутворів [3; 4], вони входять до орієнтовного переліку життєво необхідних лікарських засобів, розробленого ВООЗ (<https://www.who.int/publications/item/WHO-MHP-NPS-EML-2023.02>, відвідано 01/07/2025).

Як і типово для класичних цитотоксичних протипухлинних лікарських засобів, антрацикліни впливають на усі клітини, які швидко діляться, тобто уражають не лише пухлинні (атипові), а й здорові клітини / тканини з високим темпом поділу. Саме тому можуть спричиняти цілий ряд серйозних побічних ефектів, таких як пригнічення кровотворення, неврологічні розлади, нефрота гепатотоксичність, мукозити, випадіння волосся тощо [3; 5]. Однак найбільш непередбачуваним є ураження серцевого м'яза з розвитком резистентної до лікування дилатативної кардіоміопатії, для якої характерний високий рівень летальності [6–8]. Хоча точний механізм ушкоджуючої дії залишається й досі не до кінця з'ясованим, кардіотоксичність доксорубіцину (DOX) здебільшого пов'язують насамперед із розвитком надмірного оксидативного стресу, активацією опосередкованого ендоплазматичним ретикулумом апоптозу, а також пошкодженням ДНК / РНК та порушенням кальцієвого гомеостазу [9–13]. Тому пошук середників, які здатні захистити здорові тканини / органи та пом'якшити прояви побічної дії лікарських засобів під час проходження курсів протипухлинної терапії, надзвичайно актуальний.

Останніми роками молекулярний водень став об'єктом активного вивчення науковцями як потенційний терапевтичний агент завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним та цитопротекторним властивостям. З 2007 року постійно зростає кількість публікацій, пов'язаних із дослідженням властивостей молекулярного водню, а на сайті clinicaltrials.gov за пошуком [intervention/treatment "molecular hydrogen"](https://clinicaltrials.gov) зареєстровано уже 560 клінічних досліджень із його застосуванням у здорових людей та за різних патологій.

Три наразі активних клінічних дослідження безпосередньо пов'язані з вивченням можливостей пом'якшення побічної дії хіміотерапії при раковій прямої кишки, раковій голови і шиї та прогресуючих гліомах за допомогою води, насиченої молекулярним воднем ("hydrogen-rich water") (<https://clinicaltrials.gov/search?intr=Hydrogen-rich%20Water%20&cond=Cancer>, відвідано 08/07/2025). Форми застосування молекулярного водню варіюють від вдихання H_2 -газу, споживання водневої води, ін'єкцій водневого фізіологічного розчину до прийому ванн або інгаляцій. Експериментально доведено, що споживання *ad libitum* води, збагаченої воднем, супроводжується нефропротекторним ефектом, пом'якшенням оксидативного стресу, зниженням смертності та втрати маси тіла у мишей, які отримували цисплатин [14]. Такі ж результати були відтворені іншою групою дослідників та підтверджені за допомогою контрастної комп'ютерної томографії на щурах для зменшення нефротоксичних проявів, спричинених цисплатином [15].

Враховуючи унікальні властивості молекулярного водню та його доведену антиоксидантну дію, метою нашої роботи стало дослідження ефектів води, збагаченої воднем на моделі субхронічної токсичності доксорубіцину.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Дослідження проводили на 60 білих нелінійних щурах-самцях масою тіла (200 ± 20) г. За день до введення препаратів усіх тварин було оглянуто кваліфікованим ветеринаром. У дослідження було включено лише здорових тварин, які перебували у типових умовах віварію на стандартному раціоні харчування та природній зміні дня та ночі. Температура повітря підтримувалася в межах $19\text{--}25$ °C, відносна вологість – $50\text{--}70$ %, що реєструвалося щодня.

Тварин методом сліпої вибірки було рандомізовано у такі групи:

1. Контрольна група – здорові щури ($n=10$);
2. Група тварин, що отримували доксорубіцин (DOX) ($n=20$);
3. Тварини, які на тлі введення DOX споживали *ad libitum* воду, насичену молекулярним воднем (H_2 -вода) у концентрації 0,6 ppm ($DOX + H_2$ -вода) ($n=20$);
4. Щури, які споживали лише воду, насичену молекулярним воднем, *ad libitum* у такій же концентрації (H_2 -вода) ($n=10$).

Субхронічну токсичність доксорубіцину моделювали шляхом введення

препарату Doxorubicin Accord (2 mg/ml, Accord Healthcare Limited, Польща) внутрішньочеревинно 1 раз на тиждень з розрахунку 5 мг/кг маси щура чотирикратно (кумулятивна доза 20 мг/кг маси тіла) [16–18]. Тварини контрольної групи отримували інтраперитонеально еквівалентну кількість стерильного ізотонічного фізрозчину. Тварин виводили з експерименту на 29-ту добу. Для досліджень забирали сироватку крові та серце. У сироватці крові визначали маркери ушкодження серця: активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ), вміст тропоніну I (сTn-I). Планіметрію камер серця виконували за методом Г. Г. Автанділова у модифікації Єсипової та співавт. [19], визначали площу ендокардіальної поверхні стінок лівого (ПСЛШ) та правого шлуночків (ПСПШ) піддослідних тварин і планіметричний індекс – їх співвідношення. Кусочки тканини серця брали для гістологічного дослідження, яке проводили у лабораторії кафедри гістології та ембріології ТНМУ (завідувач кафедри д-р біол. наук, проф. З. М. Небесна). Тканини фіксували в 10 % нейтральному буферному розчині формаліну, обробляли в гістопроекторі LOGOSone (Milestone, Італія). Парафінові зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксилином та еозином. Оцінювали гістологічні зміни у структурі міокарда (використали світловий мікроскоп Nikon Eclipse Ci-E (Nikon, Японія) та цифрову камеру Sigeta M3CMOS 14000).

Визначення активності ЛДГ у сироватці крові проводили з використанням тест-систем «Human», Німеччина, КФК-МВ – з використанням реагентів фірми CORMAY (PZ Cormay, Poland) на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі «Master T». Вміст серцевого тропоніну I визначали методом імуноферментного аналізу, відповідно до інструкції виробника Abcam Rat Cardiac Troponin I (сTn-I) ELISA kit. Усі маніпуляції проводилися з дотриманням принципів біоетики відповідно до положення Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях, та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах. Протоколи досліджень і їх результати затверджені рішенням Комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Для статистичної обробки результатів застосовували загальноприйняті методи

варіаційного аналізу з використанням програм OriginPro 2025 (OriginLab Corporation, USA) та Microsoft Excel XP (USA), оцінюючи достовірність на рівні значущості не більше 5 % ($p \leq 0,05$). Дані представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середня величина, а SD – середнє квадратичне відхилення. Для визначення нормальності та гомогенності дисперсії використовували критерій Шапіро-Уїлка та тест Левайна. За умови нормального розподілу та гомоскедастичності вибірок використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA для порівняння груп.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Летальність тварин, які отримували інтраперитонеально доксорубіцин у кумулятивній дозі 20 мг/кг в експериментах коливалася від 25 % до 40 % (у середньому за два проведені експерименти – 32 %). Більшість тварин гинула після третьої та четвертої ін'єкції цитостатика. При виведенні тварин з експерименту у групі DOX були ознаки асцити, зниження рухової активності. Водночас серед тварин, які додатково вживали воду, збагачену молекулярним киснем, показники летальності були меншими від 10 % до 30 %, в середньому – 20 %.

Планіметричний метод, за допомогою якого визначають площі ендокардіальних поверхонь камер серця та співвідношення між ними, дозволяє вивчити особливості зміни розмірів та площі шлуночків серця при різних фізіологічних та патологічних станах (табл. 1).

ПСЛШ – площа ендокардіальної поверхні стінки лівого шлуночка; ПСПШ – площа ендокардіальної поверхні стінки правого шлуночка; ПІ – планіметричний індекс (ПСЛШ / ПСПШ).

Так, на тлі інтоксикації доксорубіцином ендокардіальна площа стінки лівого шлуночка зросла на 43,7 % ($p < 0,001$), а планіметричний індекс (ПІ) зріс на 40,7 % (1,29 vs 0,91, $p < 0,001$). Ендокардіальна площа стінки правого шлуночка залишалася без змін. Це свідчить про ремоделювання камер серця з розширенням камери лівого шлуночка на тлі застосування цитостатика.

У групі тварин, які мали безперешкодний доступ до водневої води, ПСЛШ зменшилася на 11,1 % ($p < 0,05$), а ПІ – на 13,2 % ($p = 0,05$), що вказує на протекторний ефект.

Антрациклінова кардіотоксичність зазвичай проявляється розвитком систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), що врешті-решт призводить до тяжкої серцевої

Таблиця 1 – Площа ендокардіальної поверхні стінок шлуночків на моделі субхронічної токсичності доксорубіцину та при споживанні води, збагаченої воднем (n=10, M ± SD)

Показник	Контрольна група	DOX	DOX + H ₂ вода	H ₂ -вода
ПСЛШ, мм ²	120,0 ± 10,0	172,4 ± 18,37*	153,3 ± 15,44**	119,7 ± 10,07
ПСПШ, мм ²	132,2 ± 13,22	134,8 ± 13,78	137,8 ± 10,29	124,7 ± 14,39
ПІ	0,91 ± 0,111	1,29 ± 0,176*	1,12 ± 0,142**	0,94 ± 0,059

Примітки. Показники достовірно відрізняються порівняно з * – контрольною групою тварин, ** – групою тварин, які отримували доксорубіцин.

недостатності (СН) [20; 21]. Проте також повідомляється про зміни геометрії ЛШ, діастолічну дисфункцію, дисфункцію правого шлуночка (ПШ), а в рідкісних випадках – початкову маніфестацію у вигляді аритмії або навіть раптової смерті [22]. Щоб дослідити вплив вживання збагаченої молекулярним воднем води на стан серцевого м'яза у разі застосування доксорубіцину у кумулятивній дозі 20 мг/кг, ми оцінювали декілька основних біомаркерів кардіотоксичності, а саме активність лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази МВ-фракції та концентрацію кардіального тропоніну I, оскільки йдеться про тривалий вплив токсиканта та розвиток адаптаційних процесів у організмі піддослідних щурів.

Так, у тварин, які отримували доксорубіцин, активність лактатдегідрогенази та креатинфосфокінази МВ фракції зростала у 1,55 раза (p<0,001) та 1,76 раза (p<0,001) відповідно. Найбільш суттєво зростала у сироватці крові концентрація сТп-I – у 8,3 раза (p<0,001) (рис. 1).

Це свідчить про значні ушкодження серцевого м'яза та розвиток кардіотоксичних побічних ефектів, а разом із порушеннями геометрії серця, які свідчать про збільшення площі лівого шлуночка, про розвиток дилатативної кардіоміопатії.

У тварин, які мали необмежений доступ до збагаченої молекулярним воднем води, при одночасному введенні доксорубіцину ми спостерігаємо достовірно зниження показників лактатдегідрогенази на 19,47 % (p<0,05), креатинфосфокінази МВ фракції на 22,56 % (p<0,01), концентрації сТп-I – на 32,24 % (p<0,001). Це свідчить про протективний вплив молекулярного водню.

Отримані нами результати підтверджені і гістологічним дослідженням. Так, у тварин, які отримували доксорубіцин (рис. 4), ми спостерігаємо характерні значні альтеративні зміни порівняно з контролем (рис. 2): судини міокарду нерівномірно повнокровні, переважно венозної ланки з ознаками стазів, сладжів та тромбозів. Їхня стінка витончена,

на деяких ділянках пошкоджена, з формуванням локальних геморагій. Волокна серцевого м'яза деформовані, часто з контрактурними змінами, на значних ділянках – фрагментація, розшарування і виражений міоцитоліз кардіоміоцитів. Вставні диски нечітко контуровані, деструктуризовані. Ядра клітин переважно інтенсивно базofilні, гіперхромні. У гіпергідратованих прошарках сполучної тканини спостерігаються дифузні або локальні гістолейкоцитарні інфільтрати (рис. 4).

Вживання збагаченої воднем води у дослідній групі тварин, яким моделювали токсичне ураження DOX, мікроскопічно досліджено активізацію регенераторних процесів з відновленням впорядкованості та цілісності волокон, зменшенням проявів міоцитолізу та інтрацелюлярного набряку кардіоміоцитів, зони контрактур поодинокі. Набряк сполучної інтерстиційної тканини зменшується, проте ще на значних ділянках зберігається, клітин фібробластичного та лейкоцитарного ряду – помірна кількість. Цілісність стінок судин збережена, однак все ще наявні ознаки периваскулярного набряку (рис. 5).

Щоб переконатися в ефективності способу корекції кардіотоксичних проявів доксорубіцину за допомогою збагаченої молекулярним воднем води, ми додатково ввели у дослід ще одну групу тварин – здорових білих нелійних щурів-самців, які на тлі звичайного раціону мали необмежений доступ до такої води. Як можна побачити з отриманих нами даних, досліджувані біомаркери, дані планіметрії не відрізнялися від показників контрольної групи тварин (табл. 1, рис. 2А, 2Б, 2В). Мікроскопічне вивчення зрізів міокарда групи тварин, які у питному режимі мали збагачену воднем воду (рис. 3), показало, що він структурований як і в контролі з типовим, впорядкованим розміщенням м'язових волокон, що анастомозують між собою. Чітко контурувались вставні диски у ділянках контакту кардіоміоцитів, цитоплазма помірно, рівномірно, оксифільна,

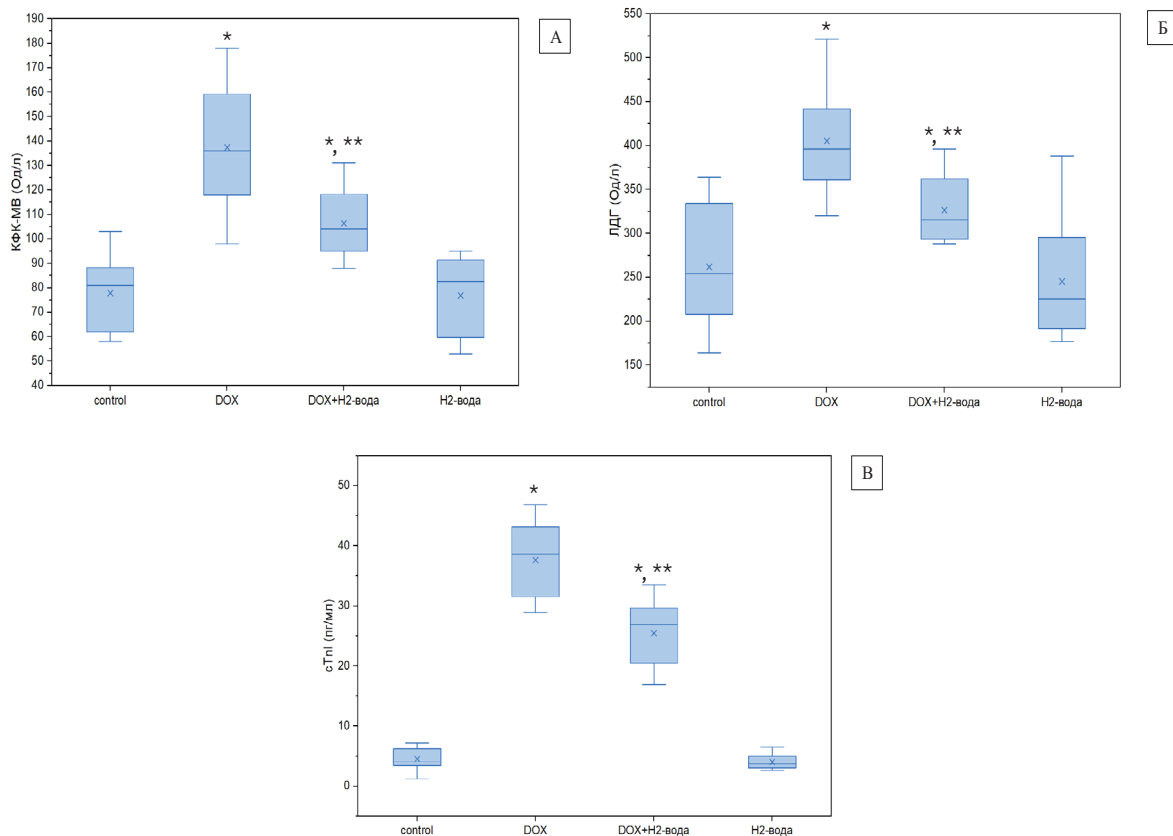


Рис. 1. Біохімічні маркери ураження серця у тварин, які отримали доксорубіцин (кумулятивна доза 20 мг/кг) та при корекції збагаченою молекулярним воднем водою (n=10, M ± SD)

Примітки. А – показники креатинфосфокінази-МВ, Б – лактатдегідрогенази, ЛДГ, В – концентрація кардіального тропоніну I, cTnI.

Показники достовірно відрізняються порівняно з * – контрольною групою тварин, ** – групою тварин, які отримували доксорубіцин.

поперечна посмугованість міофібрил добре виражена. Ядра клітин нормохромні, мали центральне розміщення, чітко контурувалися одне або декілька невеликих ядерць. М'язові волокна розмежовані тонкими прошарками пухкої стромальної сполучної тканини, в яких чітко візуалізувались ядра фібробластичного ряду та судини з помірними просвітами та чітко контурованими стінками. Деяко повнокровнішими порівняно з контрольною групою тварин були гемокапіляри, що розгалужено містилися поміж кардіоміоцитами. Таким чином, немає негативних проявів від вживання води, збагаченої воднем, протягом 28 діб експерименту.

ВИСНОВКИ. Розробка та пошук нових ефективних середників для зменшення тяжкості та частоти побічних ефектів протипухлинної хіміотерапії є одним із пріоритетних напрямів сьогодні. Побічні реакції цитостатиків часто стають причиною переривання

або відтермінування курсів лікування, що негативно впливає на загальну ефективність терапії, погіршує прогноз і знижує рівень виживаності онкологічних пацієнтів.

У групі тварин, які вживали збагачену молекулярним воднем воду, ми спостерігаємо зниження смертності щурів при моделюванні субхронічної токсичності доксорубіцину, зменшення кардіотоксичних проявів протипухлинного антибіотика, про свідчить зменшення показників біомаркерів ураження серця (лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази-МВ та кардіального тропоніну I), дані планіметрії серця та гістологічні зміни у міокарді. Досліджувані показники у групі тварин, які вживали постійно воду, не відрізнялися від контрольної групи.

Отже, нами отримані результати, які дозволяють стверджувати, що молекулярний водень демонструє кардіопротекторну дію при застосуванні доксорубіцину та сприяє зниженню летальності піддослідних тварин.

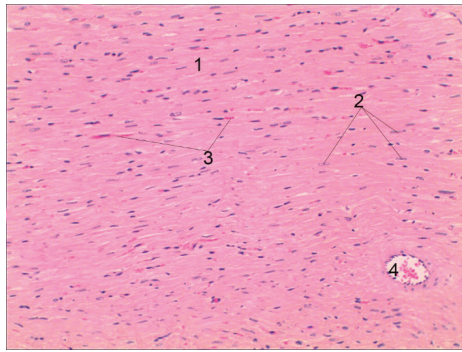


Рис. 2. Гістологічний стан міокарда білого щура контрольної групи. Волокна (1) і ядра (2) кардіоміоцитів, гемокапіляри (3) у тонких прошарках пухкої сполучної тканини, артерія (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100

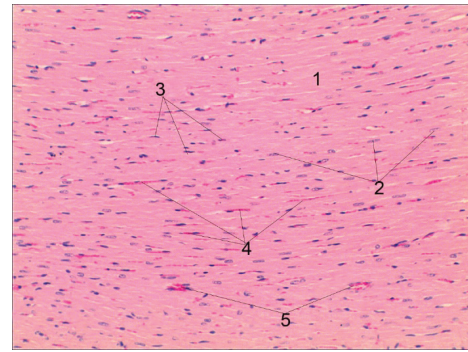


Рис. 3. Мікроскопічний стан міокарда білого щура групи тварин, які отримували в раціоні збагачену воду H₂. Кардіоміоцити (1) в складі волокон, ядра кардіоміоцитів (2), ядра клітин фібробластичного ряду в прошарках сполучної тканини (3), гемокапіляри (4), венули (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200

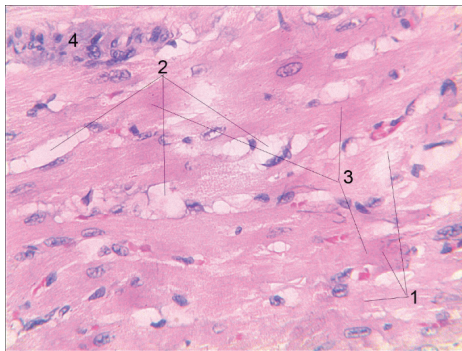


Рис. 4. Гістологічні зміни міокарда білого щура за умов змодельованої субхронічної токсичності DOX. Альтерація та міоцитоліз кардіоміоцитів (1), набряк інтерстиційної сполучної тканини (2), локуси контрактур (3), локальний гістолейкоцитарний інфільтрат (4). Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 200

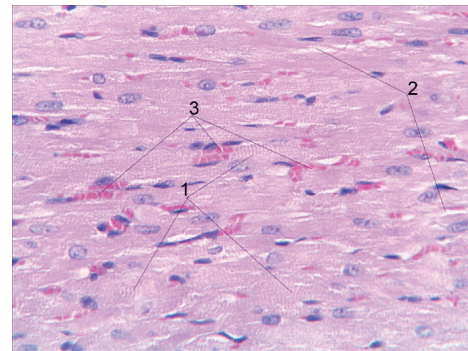


Рис. 5. Мікроскопічні зміни міокарда білого щура за умов змодельованого ураження DOX, які отримували в раціоні збагачену воду H₂. М'язові волокна міокарда з посмугваністю міофібрил (1), незначний набряк інтерстицію (2), помірно повнокровні гемокапіляри (3). Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 200

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024. Vol. 74. Issue 3. P. 229–263. DOI: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21834>.
2. Рак в Україні, 2022–2023 : захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби : бюлетень № 25 / за ред. О. В. Єфіменка ; ДНП «Національний інститут раку». Київ, 2024. 84 с.
3. Mattioli R., Ilari A., Colotti B., Mosca L., Fazi F., Colotti G. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming.

1. *Molecular Aspects of Medicine*. 2023. Vol. 93. P. 101205. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2023.101205>.
4. Kciuk M., Gielecińska A., Mujwar S., Kołat D., Kałuzińska-Kołat Ż., Celik I., Kontek R. Doxorubicin – an Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity. *Cells*. 2023. Vol. 12. Issue 4. P. 659. DOI: <https://doi.org/10.3390/CELLS12040659>.
5. Espñrito Santo S. G., Monte M. G., Polegato B. F., Barbisan L. F., Romualdo G. R. Protective Effects of Omega-3 Supplementation against Doxorubicin-Induced Deleterious Effects on the Liver and Kidneys of Rats. *Molecules*. 2023. Vol. 28, issue 7. P. 3004. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28073004>.
6. Moazeni S., Cadeiras M., Yang E. H., Deng M. C., Nguyen K.-L. Anthracycline induced cardiotoxicity: bio-

markers and Omics technology in the era of patient specific care. *Clinical and Translational Medicine*. 2017. Vol. 6, issue 1. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0148-3>.

7. Weintraub R. G., Semsarian C., Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 2017. Vol. 390. Issue 10092. P. 400–414. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31713-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31713-5).

8. Tanwar S. S., Dwivedi S., Khan S., Sharma, S. Cardiomyopathies and a brief insight into DOX-induced cardiomyopathy. *Egyptian Heart Journal*. 2025. Vol. 77. Issue 1. P. 29. DOI: <https://doi.org/10.1186/S43044-025-00628-0>.

9. Vitale R., Marzocco S., Popolo A. Role of Oxidative Stress and Inflammation in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Brief Account. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024. Vol. 25. Issue 13. P. 7477. DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS25137477>.

10. Li Y., Yan J., Yang P. The mechanism and therapeutic strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Role of programmed cell death. *Cell Stress & Chaperones*. 2024. Vol. 29. Issue 5. P. 666. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CSTRES.2024.09.001>.

11. Szponar J., Ciechanski E., Ciechanska M., Dudka J., Mandziuk S. Evolution of Theories on Doxorubicin-Induced Late Cardiotoxicity-Role of Topoisomerase. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25. Issue 24. P. 13567. DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS252413567>.

12. Kong C. Y., Guo Z., Song P., Zhang X., Yuan Y. P., Tengm T., Yan L., Tang, Q. Z. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *International Journal of Biological Sciences*. 2022. Vol. 18. Issue 2. P. 760. DOI: <https://doi.org/10.7150/IJBS.65258>.

13. Kitakata H., Endo J., Ikura H., Moriyama H., Shirakawa K., Katsumata Y., Sano M. Therapeutic Targets for DOX-Induced Cardiomyopathy: Role of Apoptosis vs. Ferroptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. Vol. 23. Issue 3. P. 1414. DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS23031414>.

14. Nakashima-Kamimura N., Mori T., Ohsawa I., Asoh S., Ohta S. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2009. Vol. 64. Issue 4.

P. 753–761. DOI: <https://doi.org/10.1007/S00280-008-0924-2>.

15. Kitamura A., Kobayashi S., Matsushita T., Fujinawa H., Murase K. Experimental verification of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using dynamic contrast-enhanced CT. *British Journal of Radiology*. 2010. Vol. 83. Issue 990. P. 509–514. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/25604811>.

16. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації. Вінниця : Авіценна, 2001. 528 с. URL: <https://www.twirpx.com/file/537410/>

17. Li M., Zhang Y., Wu B., Qiu R., Zhao C., Chen B., Shang H. Optimizing dose selection for doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice: A comprehensive analysis of single and multiple-dose regimens. *European Journal of Pharmacology*. 2025. Vol. 1003. P. 77883. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2025.177883>.

18. Шевчук О. О. Ефекти ентеросорбції та філгратиму при субхронічній доксорубіцинової токсичності. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2019. № 3. С. 146–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10510>

19. Слабий О. Б. Кількісна морфологія гіпертрофованого серця. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 4. С. 6–9. URL: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-nauk-dos/article/view/8169/7799>.

20. Jain D., Russell R. R., Schwartz R. G., Panjra G. S., Aronow W. Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions. *Current Cardiology Reports*. 2017. Vol. 19. Issue 5. P. 36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0846-x>

21. Dhingra R., Rabinovich-Nikitin I., Rothman S., Guberman M., Gang H., Margulets V., Jassal D. S., Alagarsamy K. N., Dhingra S., Valenzuela Ripoll C., Billia F., Diwan A., Javaheri A., Kirshenbaum L. A. Proteasomal Degradation of TRAF2 Mediates Mitochondrial Dysfunction in Doxorubicin-Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022. Vol. 146. Issue 12. P. 934. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058411>.

22. Balough E., Ariza A., Asnani A., Hoeger C. W. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Cardiology Clinics*. 2025. Vol. 43, Issue 1. P. 111–127. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CCL.2024.08.002>.

REFERENCES

1. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. DOI: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21834>.

2. Efimenko, O. V. (2024). Rak v Ukraini, 2022–2023. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2022 – 2023. Incidence rate, mortality, and performance indicators of the

oncology service]. In *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 25* [In Ukrainian].

3. Mattioli, R., Ilari, A., Colotti, B., Mosca, L., Fazi, F., & Colotti, G. (2023). Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Molecular Aspects of Medicine*, 93, 101205. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2023.101205>.

4. Kciuk, M., Gielecińska, A., Mujwar, S., Kołat, D., Kałuzińska-Kołat, Ż., Celik, I., & Kontek, R. (2023). Doxorubicin – an Agent with Multiple Mechanisms of Anti-cancer Activity. *Cells*, 12(4), 659. DOI: <https://doi.org/10.3390/CELLS12040659>.

5. Espñrito Santo, S. G., Monte, M. G., Polegato, B. F., Barbisan, L. F., & Romualdo, G. R. (2023). Protective Effects of Omega-3 Supplementation against Doxorubicin-Induced Deleterious Effects on the Liver and Kidneys of Rats. *Molecules*, 28(7), 3004. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28073004>.
6. Moazeni, S., Cadeiras, M., Yang, E. H., Deng, M. C., & Nguyen, K.-L. (2017). Anthracycline induced cardiotoxicity: biomarkers and Omics technology in the era of patient specific care. *Clinical and Translational Medicine*, 6(1), 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0148-3>.
7. Weintraub, R. G., Semsarian, C., & Macdonald, P. (2017). Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*, 390(10092), 400–414. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31713-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31713-5).
8. Tanwar, S. S., Dwivedi, S., Khan, S., & Sharma, S. (2025). Cardiomyopathies and a brief insight into DOX-induced cardiomyopathy. *Egyptian Heart Journal*, 77(1), 29. DOI: <https://doi.org/10.1186/S43044-025-00628-0>.
9. Vitale, R., Marzocco, S., & Popolo, A. (2024). Role of Oxidative Stress and Inflammation in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Brief Account. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7477. DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS25137477>.
10. Li, Y., Yan, J., & Yang, P. (2024). The mechanism and therapeutic strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Role of programmed cell death. *Cell Stress & Chaperones*, 29(5), 666. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CSTRES.2024.09.001>.
11. Szponar, J., Ciecanski, E., Ciecanska, M., Dudka, J., & Mandziuk, S. (2024). Evolution of Theories on Doxorubicin-Induced Late Cardiotoxicity-Role of Topoisomerase. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(24), 13567. DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS252413567>.
12. Kong, C. Y., Guo, Z., Song, P., Zhang, X., Yuan, Y. P., Teng, T., Yan, L., & Tang, Q. Z. (2022). Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *International Journal of Biological Sciences*, 18(2), 760. DOI: <https://doi.org/10.7150/IJBS.65258>.
13. Kitakata, H., Endo, J., Ikura, H., Moriyama, H., Shirakawa, K., Katsumata, Y., & Sano, M. (2022). Therapeutic Targets for DOX-Induced Cardiomyopathy: Role of Apoptosis vs. Ferroptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1414. DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS23031414>.
14. Nakashima-Kamimura, N., Mori, T., Ohsawa, I., Asoh, S., & Ohta, S. (2009). Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 64(4), 753–761. DOI: <https://doi.org/10.1007/S00280-008-0924-2>.
15. Kitamura, A., Kobayashi, S., Matsushita, T., Fujiwara, H., & Murase, K. (2010). Experimental verification of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using dynamic contrast-enhanced CT. *British Journal of Radiology*, 83(990), 509–514. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/25604811>.
16. Stefanov, O. V. (2001). Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metodychni rekomendatsiyi [Preclinical studies of medicinal products: methodological recommendations]. *Avicenna* [In Ukrainian]. Retrieved from: <https://www.twirpx.com/file/537410/>
17. Li, M., Zhang, Y., Wu, B., Qiu, R., Zhao, C., Chen, B., & Shang, H. (2025). Optimizing dose selection for doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice: A comprehensive analysis of single and multiple-dose regimens. *European Journal of Pharmacology*, 1003, 177883. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2025.177883>.
18. Shevchuk, O. O. (2019). Efekty enterosorbtsiyi ta filhrastymu pry subkhronichnyi doksorubitsynoviy toksychnosti [Effects of enterosorption and filgrastim in subchronic doxorubicin toxicity]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 3, 146–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10510>.
19. Slaby, O. B. (2017). Kil'kisna morfolohiya hipertrofovanoho sertsya [Quantitative morphology of hypertrophic cardiomyopathy]. *Bulletin of Scientific Research*, 4, 6–9. Retrieved from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-nauk-dos/article/view/8169/7799>.
20. Jain, D., Russell, R. R., Schwartz, R. G., Panjath, G. S., & Aronow, W. (2017). Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions. *Current Cardiology Reports*, 19(5), 36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0846-x>
21. Dhingra, R., Rabinovich-Nikitin, I., Rothman, S., Guberman, M., Gang, H., Margulets, V., Jassal, D. S., Alagarsamy, K. N., Dhingra, S., Valenzuela Ripoll, C., Billia, F., Diwan, A., Javaheri, A., & Kirshenbaum, L. A. (2022). Proteasomal Degradation of TRAF2 Mediates Mitochondrial Dysfunction in Doxorubicin-Cardiomyopathy. *Circulation*, 146(12), 934. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058411>.
22. Balough, E., Ariza, A., Asnani, A., & Hoeger, C. W. (2025). Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Cardiology Clinics*, 43(1), 111–127. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CCL.2024.08.002>.

Адреса для листування: zyhrij_n@tdmu.edu.ua

N. V. Zyhrii, O. O. Shevchuk
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE CARDIOPROTECTIVE POTENTIAL OF MOLECULAR HYDROGEN

Summary

Introduction. The search for effective agents to mitigate the adverse effects of anticancer drugs remains highly relevant, given the growing number of patients with oncological diseases. Anthracycline antibiotics are

among the most effective chemotherapeutic agents; however, their clinical use is often limited due to their known cardiotoxicity.

Aim of the study. To investigate the cardioprotective potential of molecular hydrogen in a model of subchronic doxorubicin (DOX) toxicity.

Materials and Methods. The study was conducted on rats divided into four groups: a control group; groups 2 and 3 received DOX (5 mg/kg once weekly, cumulative dose of 20 mg/kg); and groups 3 and 4 consumed molecular hydrogen-enriched water *ad libitum*. Parameters assessed included mortality rate, cardiac structural alterations, and serum biomarkers such as lactate dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase-MB (CPK-MB), and cardiac troponin I (cTnI).

Results and Discussion. Doxorubicin administration led to marked cardiac remodelling, including a 43.7% ($p < 0.001$) increase in left ventricular wall dilation and a 40.7% rise in planimetric index. Histologically, significant cardiomyocyte alterations were observed, including myocytolysis, contraction band necrosis, and fibre fragmentation. These changes were accompanied by elevated serum levels of LDH (1.55-fold, $p < 0.001$), CPK-MB (1.76-fold, $p < 0.001$), and cTnI (8.3-fold, $p < 0.001$).

Hydrogen-rich water intake reduced animal mortality from 32% to 20%, significantly decreased biochemical markers of cardiac injury, partially restored myocardial morphology, and stimulated regenerative processes. These effects included reduced interstitial oedema, fewer zones of myocytolysis and contraction, and improved vascular integrity.

Conclusions. The results demonstrate that molecular hydrogen exhibits cardioprotective properties and reduces mortality in animals exposed to doxorubicin.

KEY WORDS: molecular hydrogen; doxorubicin; cardiotoxicity; biomarkers; structural changes; heart planimetry.

Ю. Я. Кривко, Л. Д. Сойка, М. М. Щурко, Л. А. Любінець,
Н. О. Нечипор, Н. Б. Сопнева
ЛЬВІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМЕНІ АНДРЕЯ КРУПІНСЬКОГО

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

Вступ. За визначенням ВООЗ, ожиріння є не лише естетичною, а насамперед серйозною медичною проблемою, яка запускає каскад ускладнень: серцево-судинних, метаболічних, запальних, тромботичних і ниркових. Його роль як тригерного механізму розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, інсульту та цукрового діабету 2 типу є незаперечною.

Незважаючи на клінічну значущість, проблема ожиріння часто недооцінюється як самими пацієнтами, так і медичними працівниками. Основна увага зосереджується на лікуванні супутньої патології, тоді як корекція маси тіла залишається поза системною медичною підтримкою. У зв'язку з цим актуальним є підвищення обізнаності щодо ролі ожиріння як одного з ключових чинників у формуванні прогресуванні ХНІЗ, а також пошук ефективних підходів до профілактики та лікування цього стану.

Важливим напрямом сучасних досліджень є оцінка ендокринної регуляції метаболізму, зокрема впливу тиреоїдних гормонів на енергетичний баланс, обмін речовин і масу тіла. У пацієнтів з ожирінням часто виявляють порушення функції щитоподібної залози, які можуть як спричиняти надмірну масу тіла, так і бути її наслідком. Визначення рівня тиротропіну (ТТГ), трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) є необхідним етапом обстеження таких хворих для своєчасного виявлення субклінічного або маніфестного гіпотиреозу, що дозволяє оптимізувати тактику лікування ожиріння та запобігти його ускладненням.

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз рівня тиреоїдних гормонів у пацієнтів з ожирінням та без нього.

Методи дослідження. Обстежено 60 пацієнтів, які проходили амбулаторне лікування. Зокрема, з них 20 практично здорові (контрольна група), 20 – пацієнти з гіпотиреозом (група 1) та решта 20 пацієнтів з гіпотиреозом в поєднанні з ожирінням (група 2). Середній вік пацієнтів – 55 ± 3 роки.

Дослідження рівня вільного трийодтироніну (FT3, референтний інтервал 1,3–3,1 нмоль/л) у плазмі крові, а також визначення концентрації (FT4, нормативні величини 66.9–160.9 нмоль/л) у крові визначали за допомогою імуноферментного аналізатора Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Результати й обговорення. Згідно з результатами досліджень рівень Т4 у крові пацієнтів 1-ї групи ($65,3 \pm 0,44$) ммоль/л) в 1,07 рази був нижче від контрольної групи ($70,2 \pm 0,35$) ммоль/л $p < 0,05$). Середня його концентрація у сироватці крові пацієнтів 2-ї групи становила ($50,1 \pm 0,46$) ммоль/л, що в 2,3 рази менше за контрольне значення. Рівень Т4 у крові 2-ї групи був нижчий від показників групи 1-ї в 1,3 рази ($p < 0,05$) (рис. 1).

За результатами досліджень рівень Т3 у крові пацієнтів 1-ї групи ($1,9 \pm 0,54$) ммоль/л) в 1,1 рази був нижчий, ніж у контрольній групі ($2,1 \pm 0,11$) ммоль/л $p < 0,05$). Середня його концентрація у сироватці крові пацієнтів 2-ї групи становила ($0,9 \pm 0,25$) ммоль/л, що в 2,3 рази менше за контрольне значення. Рівень Т3 у крові 2-ї групи був нижчий від показників групи 1-ї у 2,1 рази ($p < 0,05$) (рис. 2).

Висновки. У пацієнтів з ожирінням спостерігається негативна кореляція між ІМТ та рівнями вільних Т3 і Т4. Зниження тиреоїдних гормонів, навіть при нормальному ТТГ, може бути адаптивною реакцією організму, проявом тиреоїдної резистентності або наслідком порушення дії лептину. Моніторинг функції щитоподібної залози при ожирінні є важливим для своєчасного виявлення субклінічного гіпотиреозу та корекції метаболічних порушень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тироксин; трийодтиронін; ожиріння; гіпотиреоз.

ВСТУП. Ожиріння нині є серйозною глобальною медико-соціальною проблемою, що відіграє ключову роль у розвитку хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ). Ще у 2011 році ООН офіційно визнала епідемію ХНІЗ, а за прогнозами ВООЗ до

2030 року смертність від цих захворювань сягне 52 млн осіб щороку. На ХНІЗ припадає 82,8 % усіх випадків смертності в Україні, зокрема 62,4 % – серед працездатного населення. Особливо тривожними є дані щодо чоловіків та жінок віком 30–44 роки, смертність серед яких у кілька разів перевищує середні показники (у чоловіків – у 4,9 рази, у жінок – у 3,2) [1; 2].

© Ю. Я. Кривко, Л. Д. Сойка, М. М. Щурко,
Л. А. Любінець, Н. О. Нечипор, Н. Б. Сопнева, 2025

Серед ХНІЗ особливе місце займає метаболічний синдром (МС), який ВООЗ визнає як пандемію. За даними Національного центру медичної статистики США, його виявляють у 25–35 % дорослого населення, а серед осіб віком понад 50 років – у 44 %. До 2025 року, за прогнозами Міжнародної діабетологічної федерації, кількість хворих на МС може досягти 500 млн. Його поширення вже вдвічі перевищує поширення цукрового діабету, а до 2035 року очікується його зростання ще на 50 %.

Незмінним та центральним компонентом МС залишається ожиріння. Цей стан ВООЗ класифікує як одне з найбільш серйозних і водночас ігнорованих захворювань сучасності. Ожиріння не лише порушує обмін речовин, але й виступає потужним пусковим механізмом розвитку численних ускладнень – серцево-судинних, метаболічних, запальних, ниркових, а також тромботичних. Саме воно формує передумови для виникнення артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, інсульту, цукрового діабету 2 типу, ниркової недостатності, а інколи навіть раптової смерті [3].

Попри очевидну небезпеку, ожиріння часто не сприймається серйозно ані пацієнтами, ані деякими лікарями. Медики зосереджуються переважно на лікуванні супутніх хвороб, тоді як боротьба із самою надмірною масою тіла обмежується рекомендацією «схуднути», без достатнього інформування чи підтримки. Пацієнти своєю чергою схильні розглядати ожиріння лише як естетичну проблему, ігноруючи його глибокі патофізіологічні наслідки [4].

Таким чином, для ефективного подолання наслідків ожиріння необхідна мультидисциплінарна стратегія, яка включає просвітницьку роботу, раннє виявлення, мотивацію до зміни способу життя та професійний супровід пацієнтів із надмірною масою тіла [5].

Останніми роками зростає інтерес до вивчення ролі ендокринної системи, зокрема функції щитоподібної залози, у патогенезі ожиріння. Щитоподібна залоза відіграє центральну роль у регуляції обміну речовин, впливаючи на основний енергетичний обмін, термогенез, ліпідний та вуглеводний обмін. Порушення секреції тиреоїдних гормонів (тироксину – Т4, трийодтироніну – Т3) або рівня тиреотропного гормону (ТТГ) можуть як сприяти набору маси тіла, так і бути наслідком ожиріння [6; 7; 8].

Субклінічні порушення функції щитоподібної залози нерідко трапляються в осіб з надмірною вагою, при цьому гіпотиреоз, навіть у прихованій формі, може ускладнювати перебіг супутньої патології та знижувати ефективність лікування. Своєю чергою, ожиріння саме по собі може впливати на метаболізм тиреоїдних гормонів, змінюючи їх концентрацію та спричиняючи зміни у зворотному зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі [9; 10; 11; 12].

У зв'язку з цим оцінка рівнів тиреоїдних гормонів у пацієнтів з ожирінням є важливим діагностичним інструментом, який дозволяє не лише виявити порушення функції щитоподібної залози, але й краще зрозуміти особливості патофізіології ожиріння у конкретного пацієнта. Такий підхід сприяє індивідуалізації терапії та підвищенню її ефективності [13].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ. Провести порівняльний аналіз рівня тиреоїдних гормонів у пацієнтів з ожирінням та без нього.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 60 пацієнтів, які проходили амбулаторне лікування. Зокрема, з них 20 практично здорові (контрольна група), 20 – пацієнти з гіпотиреозом (група 1) та решта 20 пацієнтів з гіпотиреозом у поєднанні з ожирінням (група 2). Середній вік пацієнтів – 55 ± 3 роки.

Визначення показників тиреоїдного профілю включало імунохімічне з електрохемилюмінесцентною детекцією дослідження рівня вільного трийодтироніну (FT3, референтний інтервал 1,3–3,1 нмоль/л) у плазмі крові, а також визначення концентрації (FT4, нормативні величини 66.9–160.9 нмоль/л) у крові за допомогою імуноферментного аналізатора Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою одержаних даних із використанням методів математичної статистики за допомогою програми STATISTICA 8,0 (Statsoft, USA).

Результати представлені у вигляді середнього значення й стандартного відхилення. Вірогідними вважали значення при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У процесі аналізу отриманих результатів лабораторних досліджень крові пацієнтів виявлено вірогідні відмінності показників різних груп (таблиця 1).

Таблиця 1 – Показники тироксину – Т4, трийодтироніну – Т3 у пацієнтів досліджуваних груп

Групи обстежених		
Контрольна група (n=20)	Група 1 (n=20)	Група 2 (n=20)
Т4, нмоль/л		
70,2 ± 0,35	65,3 ± 0,44*	50,1 ± 0,46*#
Т3, нмоль/л		
2,1 ± 0,11	1,9 ± 0,54*	0,9 ± 0,25*#

Примітки:

1) * – вірогідність відмінності порівняно з показниками контрольної групи (p < 0,05);

2) # – вірогідність відмінності порівняно з показниками групи 1 (p < 0,05).

Згідно з результатами досліджень рівень Т4 у крові пацієнтів 1-ї групи ((65,3 ± 0,44) нмоль/л) у 1,07 раза був нижчий, ніж контрольної групи ((70,2 ± 0,35) нмоль/л p<0,05). Середня його концентрація у сироватці крові пацієнтів 2-ї групи становила (50,1 ± 0,46) нмоль/л, що в 2,3 раза менше за контрольне значення. Рівень Т4 у крові 2-ї групи був нижчий від показників групи 1-ї у 1,3 раза (p<0,05) (рис. 1).

За результатами досліджень рівень Т3 у крові пацієнтів 1-ї групи

((1,9 ± 0,54) нмоль/л) у 1,1 раза був нижчий від контрольної групи ((2,1 ± 0,11) нмоль/л p<0,05). Середня його концентрація у сироватці крові пацієнтів 2-ї групи становила (0,9 ± 0,25) нмоль/л, що в 2,3 раза менше за контрольне значення. Рівень Т3 у крові 2-ї групи був нижчий від показників групи 1-ї у 2,1 раза (p<0,05) (рис. 2).

Виявлено, що у пацієнтів з вищим ІМТ частіше спостерігаються знижені рівні Т3 та Т4, особливо вільних фракцій, навіть при нормальному ТТГ.

Рівень Т4, нмоль/л

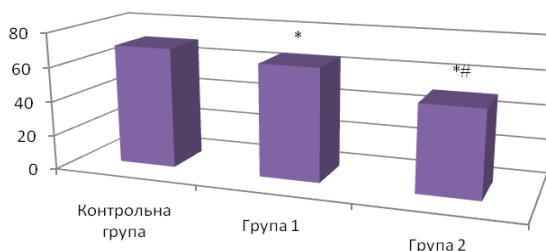


Рис. 1. Зміни рівня Т4 в крові досліджуваних груп

Примітки: 1) * – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками контрольної групи (p<0,05); 2) # – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками групи 1 (p<0,05).

Рівень Т3, нмоль/л

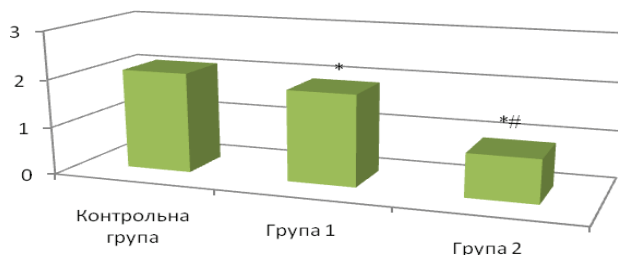


Рис. 2. Зміни рівня Т3 в крові досліджуваних груп

Примітки: 1) * – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками контрольної групи (p<0,05); 2) # – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками групи 1 (p<0,05).

Тому чим вища маса тіла, тим нижчі рівні Т3/Т4, що вказує на негативну кореляцію. У пацієнтів з ожирінням часто виявляються субклінічні порушення функції щитоподібної залози, зокрема незначне зниження рівня вільного Т3 і Т4. Це патогенетично пов'язано з такими механізмами:

1. Адаптивна реакція організму – зменшення секреції тиреоїдних гормонів може бути механізмом зниження основного обміну, що сприяє збереженню енергії при надлишковій вазі.

2. Резистентність тканин до тиреоїдних гормонів – аналогічно до інсулінорезистентності, у пацієнтів з ожирінням може розвиватися тиреоїдна резистентність, що зменшує ефективність Т3 на периферії.

3. Вплив лептину – гормон жирової тканини лептин може стимулювати секрецію ТТГ, а також впливати на активність дейодиназ – ферментів, які конвертують Т4 у Т3. При ожирінні цей механізм може бути порушений.

Ожиріння часто асоціюється зі зниженим рівнем тиреоїдних гормонів, особливо Т3, що може бути як наслідком адаптації до підвищеної маси тіла, так і фактором ризику

подальшого зниження метаболізму. Моніторинг функції щитоподібної залози при ожирінні є важливим для своєчасного виявлення субклінічного гіпотиреозу.

ВИСНОВКИ. Отримані дані свідчать про наявність негативної кореляції між рівнем тиреоїдних гормонів (вільних Т3 і Т4) та індексом маси тіла. У пацієнтів з ожирінням часто виявляються субклінічні порушення функції щитоподібної залози, що супроводжуються незначним зниженням тиреоїдної активності при нормальному рівні ТТГ. Такий стан може бути зумовлений адаптивними механізмами, зокрема зниженням основного обміну для збереження енергії, розвитком тиреоїдної резистентності та порушенням лептинзалежного регулювання конверсії тиреоїдних гормонів. Урахування тиреоїдного статусу в пацієнтів з надмірною масою тіла є доцільним з огляду на потенційний ризик субклінічного гіпотиреозу та його роль у подальшому порушенні енергетичного метаболізму. Своєчасне виявлення і корекція цих змін можуть покращити ефективність лікування ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних розладів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. C. A. Curat, V. Wegner, C. Sengenès. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2023. Vol. 49. P. 644–647.
2. Alevizaki M., Saltiki K., Voidonikola P. et al. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur. J. Endocrinol.* 2021. Vol. 16. P. 469–465.
3. Antonelli A., Fallahi P., Ferrari S.M. et al. 3,5-diiodoL-thyronine increases resting metabolic rate and reduces body weight without undesirable side effects / *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2011. Vol. 25. P. 655–660.
4. Bastemir M., Akin F., Alkis E. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss. Med. Wkly*. 2020. Vol. 137. P. 29–33.
5. Baxter J. D., Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021. Vol. 8. P. 318–320.
6. Boeving A., Paz-Filho G., Radominski R.B. et al. Lownormal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid*. 2020. Vol. 21. P. 354–360.
7. Celi F.S., Zemskova M., Linderman J.D. et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothy-

ronine versus levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 96. P. 3445–3475.

8. De Pergola G., Ciampolillo A., Paolotti S., Trerotoli P., Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2023. Vol. 67. P. 265–269.
9. Garber J. R., Cobin R. H., Gharib H. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.* 2022. Vol. 11. P. 1–117.

10. Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema / *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 96. P. 98–102.
11. Kaptein E. M., Beale E., Chan L. S. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review / *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 94. P. 3653–3665.

12. Ladenson P. W., Kristensen J. D., Ridgway E. C. et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia / *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 362. P. 910–915.
13. Lu S., Guan Q., Liu Y. et al. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis.* 2022. Vol. 11. P. 19.

14. Ortega F. J., Moreno-Navarrete J. M., Ribas V. et al. Subcutaneous fat shows higher thyroid hormone

receptor-alpha1 gene expression than omental fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2021. Vol. 17. P. 2114–2131.

REFERENCES

1. Curat, C. A., Wegner, V., & Sengenès, C. (2023). Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*, 49, 644–647.

2. Alevizaki, M., Saltiki, K., Voidonikola, P. et al. (2021). Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur. J. Endocrinol*, 16, 469–465.

3. Antonelli, A., Fallahi, P., Ferrari, S.M. et al. (2021). 3,5-diiodoL-thyronine increases resting metabolic rate and reduces body weight without undesirable side effects. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 25, 655–660.

4. Bastemir, M., Akin, F., Alkis, E. et al. (2020). Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss. Med. Wkly*, 137, 29–33.

5. Baxter, J. D., Webb, P. (2021). Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Drug. Discov*, 8, 318–320.

6. Boeving, A., Paz-Filho, G., Radominski, R. B. et al. (2020). Lownormal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid*, 21, 354–360.

7. Celi, F. S., Zemskova, M., Linderman, J. D. et al. (2021). Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 96, 3445–3475.

8. De Pergola, G., Ciampolillo, A., Paolotti, S., Trerotoli, P., Giorgino, R. (2021). Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 67, 265–269.

9. Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H. et al. (2022). Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract*, 11, 1–117.

10. Karmisholt, J., Andersen, S., Laurberg, P. (2021). Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 96, 98–102.

11. Kaptein, E. M., Beale, E., Chan, L. S. (2021). Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 94, 3653–3665.

12. Ladenson, P. W., Kristensen, J. D., Ridgway, E. C. et al. (2020). Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N. Engl. J. Med*, 362, 910–915.

13. Lu, S., Guan, Q., Liu, Y. et al. (2022). Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis*, 11, 19.

14. Ortega, F. J., Moreno-Navarrete, J. M., Ribas, V. et al. (2021). Subcutaneous fat shows higher thyroid hormone receptor-alpha1 gene expression than omental fat, *Obesity (Silver Spring)*, 17, 2114–2131.

Адреса для листування: moyseyivna@ukr.net

**Yu. Ya. Kryvko, L. D. Soyka, M. M. Shchurko, L. A. Liubinets,
N. O. Nechypor, N. B. Sopneva**
ANDREI KRUPYNSKYI LVIV MEDICAL ACADEMY

DIAGNOSTIC VALUE OF THYROID HORMONES IN PATIENTS WITH OBESITY

Summary

Introduction. According to the WHO, obesity is not merely an aesthetic issue but a serious medical condition that triggers a cascade of complications: cardiovascular, metabolic, inflammatory, thrombotic, and renal. Its role as a triggering factor in the development of arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure, stroke, and type 2 diabetes mellitus is well established.

Despite its clinical significance, obesity is often underestimated by both patients and healthcare providers. The main focus is typically on treating comorbid conditions, while weight correction remains outside the scope of systematic medical support. Therefore, increasing awareness of obesity as a key factor in the development and progression of noncommunicable diseases (NCDs), as well as the search for effective approaches to prevent and treat this condition, is of great relevance.

An important direction in current research is the assessment of endocrine regulation of metabolism, particularly the influence of thyroid hormones on energy balance, metabolic processes, and body weight. Patients with obesity often have thyroid dysfunctions, which may either cause excessive body weight or result from it. Determining levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), and thyroxine (T4) is a necessary step in

the evaluation of such patients to timely detect subclinical or overt hypothyroidism. This allows for optimizing treatment strategies for obesity and preventing its complications.

Aim of the study. To conduct a comparative analysis of thyroid hormone levels in patients with and without obesity.

Methods. Sixty patients receiving outpatient treatment were examined. Among them, 20 were practically healthy, 20 had hypothyroidism, and the remaining 20 had hypothyroidism combined with obesity. The average age of patients was 55 ± 3 years.

The levels of free triiodothyronine (FT3; reference interval: 1.3–3.1 nmol/L) and free thyroxine (FT4; reference range: 66.9–160.9 nmol/L) in plasma were measured using the Cobas 6000 immunoassay analyzer with Roche Diagnostics test kits (Switzerland).

Results and discussion. According to the study results, the T4 level in patients of group 1 (65.3 ± 0.44 nmol/L) was 1.07 times lower than in the control group (70.2 ± 0.35 nmol/L, $p < 0.05$). The mean serum concentration in group 2 was 50.1 ± 0.46 nmol/L, which was 2.3 times lower than the control value. T4 levels in group 2 were also 1.3 times lower than in group 1 ($p < 0.05$) (Figure 1).

T3 levels in group 1 patients (1.9 ± 0.54 nmol/L) were 1.1 times lower than those in the control group (2.1 ± 0.11 nmol/L, $p < 0.05$). In group 2, the mean serum T3 concentration was 0.9 ± 0.25 nmol/L, which was 2.3 times lower than the control value. T3 levels in group 2 were 2.1 times lower than in group 1 ($p < 0.05$) (Figure 2).

Conclusions. In patients with obesity, a negative correlation is observed between BMI and free T3 and T4 levels. A decrease in thyroid hormones, even with normal TSH, may represent an adaptive response, thyroid hormone resistance, or impaired leptin signaling. Monitoring thyroid function in obese patients is essential for early detection of subclinical hypothyroidism and correction of metabolic disturbances.

KEY WORDS: thyroxine; triiodothyronine; obesity; hypothyroidism.

T. I. Pyatkovskyy¹, O. V. Pokryshko¹, H. Ya. Zahrychuk¹, S. O. Danylkov²¹ IVAN HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE² BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

KINETICS OF ELECTROLYTIC OZONE GENERATION AND DECOMPOSITION IN FRESH WATER: INFLUENCE OF BACTERIAL CONTAMINATION AND WATER SOURCE

Introduction. Microbial contamination of water, especially from domestic wastewater, poses significant public health risks. Ozone, a potent oxidant, offers an alternative to conventional disinfectants due to its strong antimicrobial activity. Electrolytic ozonation has gained interest as a safer, more practical approach for generating aqueous ozone without handling gaseous forms.

The aim of the study. To evaluate the efficiency of ozone generation via electrolysis in different water types and to investigate ozone decay kinetics in clean and bacteria-contaminated water.

Research Methods. Ozonated water was generated electrolytically in tap and spring water. Ozone concentration was measured in real time over 15 minutes. Ozone stability was tested in clean water and in the presence of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Ozone levels were monitored over 60 minutes, and all experiments were conducted in triplicate. Data were analyzed using the Student's t-test.

Results and Discussion. Ozone generation was significantly higher in tap water (2.98 ± 0.59 mg/L) compared to spring water (2.00 ± 0.42 mg/L), likely due to higher mineral content enhancing electrolysis efficiency. In decomposition experiments, ozone degraded faster in the presence of *S. aureus*, confirming that microbial and organic presence accelerates ozone consumption.

Conclusions. Electrolytic ozonation is an effective method for producing aqueous ozone, with higher efficiency in mineralized water. However, the presence of bacteria significantly accelerates ozone decomposition, underscoring the importance of immediate application after generation in disinfection protocols.

KEY WORDS: aqueous ozone; bacterial contamination; electrolytic ozonation; portable ozonator; ozone decomposition.

INTRODUCTION. Microbial contamination of water sources due to human activity, particularly faecal pollution, remains a serious public health concern, especially in densely populated areas. Water bodies are often affected by microorganisms of both human and animal origin, with domestic wastewater being a significant contributor. Such wastewater contains a variety of microorganisms potentially hazardous to human health [1]. Water treatment processes must ensure the inactivation of these pathogens, and chlorination remains the most commonly used method [2]. Ozone, a powerful oxidizing agent, also possesses strong bactericidal properties and is considered a viable alternative to conventional disinfectants [3]. Due to its oxidative capacity, ozone inactivates microorganisms by denaturing proteins, oxidizing fatty acids, and damaging nucleic acids [4]. Its effectiveness has been demonstrated against planktonic bacterial cells, bacterial biofilms, and even bacterial spores [5]–[7]. Traditionally, ozone is introduced into water via bubbling,

using devices that generate gaseous ozone from air or oxygen [1]. This method, however, involves handling gaseous ozone, which poses health risks such as respiratory and ocular irritation [8]. An alternative approach is electrolytic ozonation, where ozone is generated directly in water without the gaseous phase [9]. This technique has gained popularity due to the availability of affordable, portable household ozone generators. Ozone generated through bubbling is relatively unstable in aqueous solution, with a half-life of approximately 30 minutes [10]. As such, freshly ozonated water is recommended for each use [11]. However, our previous studies have shown that electrolytic ozonation results in a more stable solution, with measurable ozone levels persisting for several days [12].

The aim of the present study was to evaluate the efficiency of ozone generation via electrolysis and to examine the kinetics of ozone decay in clean water and in the presence of bacteria, using the reference strain *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

RESEARCH METHODS. The *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 strain, commonly

© T. I. Pyatkovskyy, O. V. Pokryshko, H. Ya. Zahrychuk, S. O. Danylkov, 2025

used for disinfectant efficacy testing [13], was obtained from the culture collection of the Laboratory of Microbiological and Parasitological Research at the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. A bacterial suspension was prepared from a 24-hour culture grown in meat-peptone broth. The culture was centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes using an 80-2 Benchtop Universal Laboratory Centrifuge (Jiangsu Jinyi Instrument Technology Co., Changzhou, China). The pellet was resuspended in sterile saline, and the centrifugation step was repeated once to remove residual culture medium. The final pellet was resuspended in sterile saline. Suspension turbidity was standardized to 0.5 McFarland units (approximately $8 \log \text{ CFU/mL}$) using a DEN-1 densitometer (BioSan SIA, Riga, Latvia).

Aqueous ozone solutions were prepared by direct electrolysis of two types of freshwater: tap water (Ternopil city, microdistrict "Center") and spring water (Hai-Hrechynski village, Ternopil district), using a commercial portable water ozonator based on electrolytic ozone generation (ShenZhen BoRun Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China). For each experiment, 500 mL of water was used, in accordance with the manufacturer's recommended volume for this device. Ozone generation was performed at room temperature ($21 \pm 1^\circ\text{C}$).

The mineral content of the water samples was assessed by measuring total dissolved solids (TDS) using a HI98301 conductivity meter (Hanna Instruments, Smithfield, Rhode Island, USA). Before measurement, the electrodes were rinsed with distilled water at room temperature and then immersed in the test sample. The pH of the water samples was determined using a 913 pH meter (Metrohm AG, Herisau, Switzerland).

The concentration of dissolved ozone was quantified using a PoolLab 1.0 photometer (Water-i.d., Eggenstein, Germany), which detects changes in color resulting from the reaction between ozone and N, N-diethyl-p-phenylenediamine sulfate. The measurement was performed photometrically by comparing the light absorbance of the reacted sample with that of an untreated control. Absorbance was assessed at specific wavelengths (530 nm and 620 nm), with the device utilizing internal calibration data to calculate ozone concentrations with the detection range of 0–4 mg/L. Tablet-form reagents were used during the measurement procedure.

To evaluate the efficiency of electrolytic ozone generation, ozone concentration was

measured in real time over a 15-minute period. Measurements were taken every minute by withdrawing 10 mL of water from the container and immediately analyzing it photometrically for ozone concentration as previously described.

To assess the decomposition of ozone in the presence of bacteria, 9 ml of freshly ozonated water was mixed with 1 ml of *S. aureus* suspension ($\sim 8 \log \text{ CFU/mL}$). After mixing, the samples were centrifuged at 3000 rpm for 3 minutes to separate bacterial cells, and the ozone concentration was measured in the resulting supernatant. Identical measurements were performed in parallel using sterile distilled water instead of the bacterial suspension as a control. In both cases, measurements were taken every 5 minutes during the first 30 minutes, followed by 10-minute intervals over the next 30 minutes. The first time point was recorded immediately after mixing (designated as 0 minutes in the graph), although due to centrifugation and handling, the actual measurement occurred approximately 6 minutes after sample preparation.

All experiments were conducted in triplicate. Means were compared using the Student's t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION. Ozone concentration increased progressively during the 15-minute electrolysis period in both tap and spring water samples. However, the generation was significantly more efficient in tap water, reaching $2.98 \pm 0.59 \text{ mg/L}$, compared to $2.00 \pm 0.42 \text{ mg/L}$ in spring water ($p < 0.05$). This difference may be attributed to the significantly higher ($p < 0.01$) mineral content of tap water (TDS $446.7 \pm 3.5 \text{ mg/L}$ compared to $421.0 \pm 3.6 \text{ mg/L}$). The pH values of the two water sources were similar (7.44 vs. 7.41). A combined graph illustrating ozone accumulation in both water types over time is presented in Figure 1.

The higher efficiency of ozone generation observed in tap water compared to spring water can be attributed to its higher mineralization, as reflected by the TDS values. Since electrolytic ozone production relies on ionic conductivity, the greater concentration of dissolved salts in tap water likely enhanced the electrolysis process, resulting in a higher yield of aqueous ozone. Another possible explanation for the lower ozone concentration observed in spring water is the presence of organic matter, including native microbial contamination. Previous research demonstrated that untreated spring water may

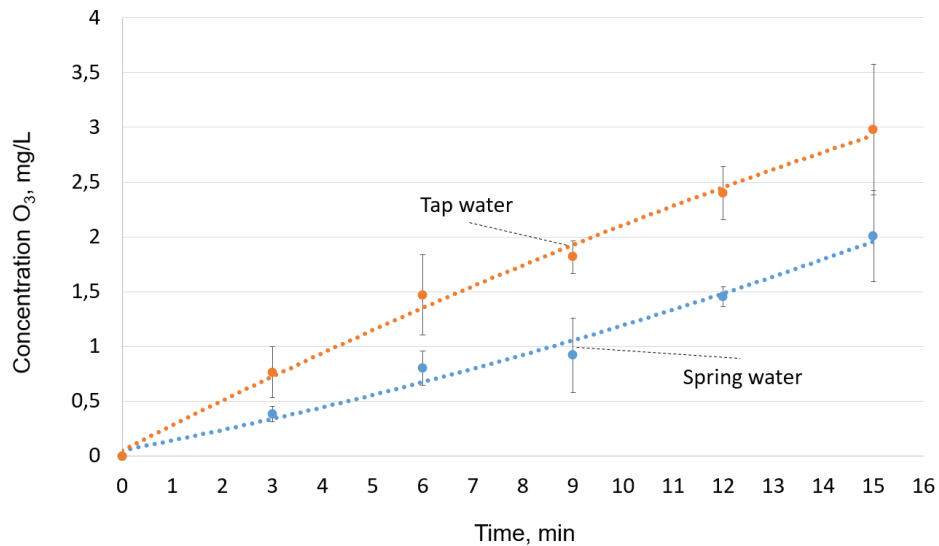


Fig. 1. Ozone concentration in tap and spring water during 15 minutes of electrolytic ozonation. Each point represents the mean \pm standard deviation

contain up to ~ 2.7 log CFU/mL of microbial load [12]. Ozone is a highly reactive oxidant and readily reacts with organic compounds, including bacterial cells, extracellular polymers, and dissolved organic substances. These reactions not only accelerate ozone decomposition but may also reduce the efficiency of ozone accumulation during the generation process. In contrast, tap water, typically treated and filtered, contains fewer organic contaminants, potentially allowing more ozone to remain stable and detectable during generation. This is in line with the studies that have indicated that higher ionic strength, associated with increased TDS, can enhance the efficiency of electrolytic ozone generation [14], [15]. In traditional bubbling-based ozonation systems, it has been shown that higher mineral content in water can accelerate ozone decomposition, resulting in lower measured ozone concentrations. The authors stated that this effect is attributed to the catalytic role of dissolved ions and metal species, which promote ozone breakdown through complex radical-mediated mechanisms [16]. The influence of organic matter on ozone decomposition in ozonated water was investigated in the next experiment.

In clean water, the concentration of electrolytically generated aqueous ozone declined gradually over 60 minutes, starting at 3.98 mg/L and decreasing to 3.52 mg/L. When a suspension of *Staphylococcus aureus* was added, the initial ozone concentration was slightly lower at 3.88 mg/L and declined more rapidly, reaching 2.69 mg/L after 60 minutes. The effect of microbial presence was evident early in the

experiment: by the 5-minute mark, the ozone concentration in the bacterial suspension had dropped to 3.71 mg/L, compared to 3.88 mg/L in clean water. After 20 minutes, the difference between the two samples widened to 0.62 mg/L, indicating accelerated ozone consumption in the presence of bacteria. This trend continued over time, with the largest difference of 0.83 mg/L observed at 60 minutes. These insights align with findings from previous studies. For instance, research has shown that dissolved organic matter can significantly accelerate ozone decomposition in water, reducing its stability and effectiveness as a disinfectant [9], [17], [18].

CONCLUSIONS. The higher efficiency of ozone generation observed in tap water compared to spring water is likely due to its greater mineral content and higher purity. The accelerated decomposition of ozone in the presence of *S. aureus* suggests that microbial cells and associated organic matter actively contribute to ozone consumption. This has important practical implications for optimizing ozone-based disinfection processes: real-world microbial loads may significantly reduce the effective contact time of active ozone in water. Understanding these dynamics is essential for adjusting ozone dosing and exposure strategies to maintain antimicrobial efficacy. Future studies will expand on this preliminary work by investigating a broader range of microbial species, varying biomass concentrations, and exploring the correlation between ozone decay and microbial inactivation efficiency.

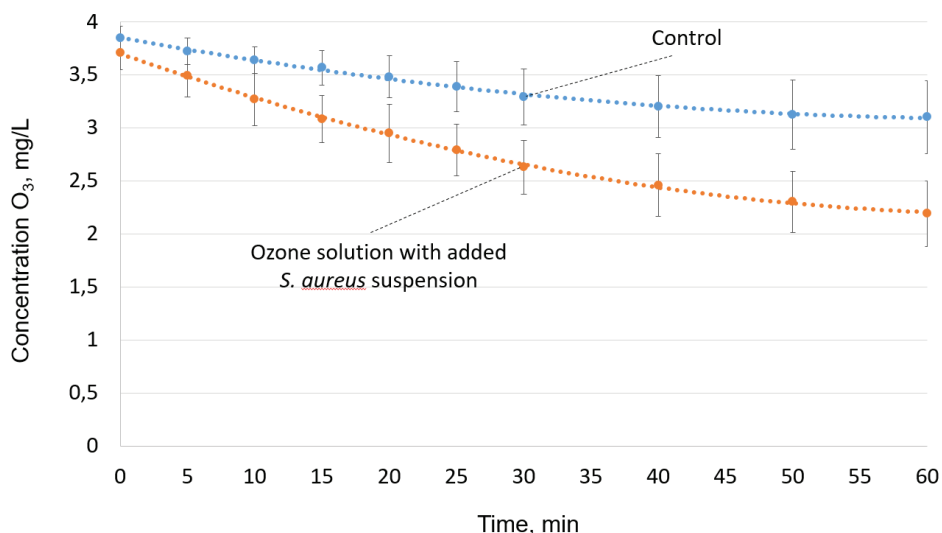


Fig. 2. Ozone decomposition rate in clean water and water mixed with *S. aureus* suspension. Each point represents the mean \pm standard deviation

BIBLIOGRAPHY

- Gorito A. M. et al. Ozone-based water treatment (O₃, O₃/UV, O₃/H₂O₂) for removal of organic micropollutants, bacteria inactivation and regrowth prevention. *J. Environ. Chem. Eng.* 2021. Vol. 9. No. 4. P. 10–14. DOI: 10.1016/j.jece.2021.105315.
- Gomes J., Matos A., Gmurek M., Quinta-Ferreira R. M., and Martins R. C. Ozone and photocatalytic processes for pathogens removal from water: A review. *Catalysts*. 2019. Vol. 9, No. 1. P. 1–23. DOI: 10.3390/catal9010046.
- Yuliana T., Prihastanti E., and Nurchayati Y. Potential of aqueous ozone for the in vitro sterilization procedure of solanaceae. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* Aug. 2020. P. 138–141. DOI: 10.22159/ajpcr.2020.v13i10.38945.
- Sivaranjani S., Prasath V. A., Pandiselvam R., Kothakota A., and Mousavi Khaneghah A. Recent advances in applications of ozone in the cereal industry. *LWT*. Jul. 2021. Vol. 146. DOI: 10.1016/j.lwt.2021.111412.
- Baghal Asghari F. et al. Performance evaluation of ozonation for removal of antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* and genes from hospital wastewater. *Sci. Rep.* Dec. 2021. Vol. 11, No. 1. P. 24519. DOI: 10.1038/s41598-021-04254-z.
- Ziyaina M. and Rasco B. Inactivation of microbes by ozone in the food industry: A review. *African J. Food Sci.* Mar. 2021. Vol. 15, No. 3. P. 113–120. DOI: 10.5897/ajfs2020.2074.
- Marino M., Maifreni M., Baggio A., and Innocente N. Inactivation of foodborne bacteria biofilms by aqueous and gaseous ozone. *Front. Microbiol.* Aug. 2018. Vol. 9. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02024.
- Subiksha P. S. Ozone and its uses in root canal therapy – A review. *J. Pharm. Sci. Res.* 2016. Vol. 8, No. 9. P. 1073–1076.
- Heebner A. and Abbassi B. Electrolysis catalyzed ozonation for advanced wastewater treatment. *J. Water Process Eng.* 2022. Vol. 46. P. 102638.
- Hirahara Y., Iwata K., and Nakamuro K. Effect of Citric Acid on Prolonging the Half-life of Dissolved Ozone in Water. *Food Saf.* 2019. Vol. 7, No. 4. P. 90–94. DOI: 10.14252/foodsafetyfscj.d-19-00005.
- Rice R. G. Applications of ozone for industrial wastewater treatment – A review. *Ozone: Science and Engineering*. 1996. Vol. 18, No. 6. Taylor and Francis Inc. P. 477–515. DOI: 10.1080/01919512.1997.10382859.
- Pyatkovskyy T., Pokryshko O., and Danylov S. Exploring water disinfection through electrolytic ozonation for application in wartime conditions. *Bull. Med. Biol. Res.* 2024. Vol. 6, No. 1. P. 43–51. DOI: 10.61751/bmbr/1.2024.43.
- Makarova O., Johnston P., Walther B., Rolff J., and Roesler U. Complete Genome Sequence of the Disinfectant Susceptibility Testing Reference Strain *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* ATCC 6538. *Genome Announc.* May 2017. Vol. 5, No. 19. P. e00293-17. DOI: 10.1128/genomeA.00293-17.
- Okada F. and Nay K. Electrolysis for Ozone Water Production. in *Electrolysis*, InTech. 2012. P. 243–272. DOI: 10.5772/51945.
- Epelle E. I. et al. Stabilisation of Ozone in Water for Microbial Disinfection. *Environ – MDPI*. 2022, Vol. 9, No. 4. DOI: 10.3390/environments9040045.
- Andoyo R. et al. Retention time of ozone at various water condition. *J. Phys. Conf. Ser.* 2018. Vol. 1080, No. 1. P. 012033. DOI: 10.1088/1742-6596/1080/1/012033.

17. Gardoni D., Vailati A., and Canziani R. Decay of Ozone in Water: A Review. *Ozone: Science and Engineering*. Jul. 2012. Vol. 34, No. 4. P. 233–242. DOI: 10.1080/01919512.2012.686354.

REFERENCES

- Gorito, A. M., Pesqueira, J. F. J. R., Moreira, N. F. F., Ribeiro, A. R., Pereira, M. F. R., Nunes, O. C., Almeida, C. M. R., & Silva, A. M. T. (2021). Ozone-based water treatment (O₃, O₃/UV, O₃/H₂O₂) for removal of organic micropollutants, bacteria inactivation and regrowth prevention. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(4), 10–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105315>
- Gomes, J., Matos, A., Gmurek, M., Quinta-Ferreira, R. M., & Martins, R. C. (2019). Ozone and photocatalytic processes for pathogens removal from water: A review. *Catalysts*, 9(1), 1–23. DOI: <https://doi.org/10.3390/catal9010046>
- Yuliana, T., Prihastanti, E., & Nurchayati, Y. (2020). Potential of aqueous ozone for the in vitro sterilization procedure of solanaceae. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 138–141. DOI: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2020.v13i10.38945>
- Sivaranjani, S., Prasath, V. A., Pandiselvam, R., Kothakota, A., & Mousavi Khaneghah, A. (2021). Recent advances in applications of ozone in the cereal industry. *LWT*, 146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111412>
- Baghal Asghari, F., Dehghani, M. H., Dehghanzadeh, R., Farajzadeh, D., Shanehbandi, D., Mahvi, A. H., Yaghmaeian, K., & Rajabi, A. (2021). Performance evaluation of ozonation for removal of antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* and genes from hospital wastewater. *Scientific Reports*, 11(1), 24519. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04254-z>
- Zlyaina, M., & Rasco, B. (2021). Inactivation of microbes by ozone in the food industry: A review. *African Journal of Food Science*, 15(3), 113–120. DOI: <https://doi.org/10.5897/ajfs2020.2074>
- Marino, M., Maifreni, M., Baggio, A., & Innocente, N. (2018). Inactivation of foodborne bacteria biofilms by aqueous and gaseous ozone. *Frontiers in Microbiology*, 9(AUG). DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02024>
- Subiksha, P. S. (2016). Ozone and its uses in root canal therapy – A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(9), 1073–1076.
- Heebner, A., & Abbassi, B. (2022). Electrolysis catalyzed ozonation for advanced wastewater

Correspondence address: pyatkovskyy@tdmu.edu.ua

18. Elovitz M. S., U. von Gunten, and Kaiser H.-P. The Influence of Dissolved Organic Matter Character on Ozone Decomposition Rates and R ct. 2000. P. 248–269. DOI: 10.1021/bk-2000-0761.ch016.

treatment. *Journal of Water Process Engineering*, 46, 102638.

10. Hirahara, Y., Iwata, K., & Nakamuro, K. (2019). Effect of Citric Acid on Prolonging the Half-life of Dissolved Ozone in Water. *Food Safety*, 7(4), 90–94. DOI: <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.d-19-00005>

11. Rice, R. G. (1996). Applications of ozone for industrial wastewater treatment – A review. In *Ozone: Science and Engineering* (Vol. 18, Issue 6, pp. 477–515). *Taylor and Francis Inc.* DOI: <https://doi.org/10.1080/01919512.1997.10382859>

12. Pyatkovskyy, T. O., Pokryshko, and S. Danylkov. (2024). Exploring water disinfection through electrolytic ozonation for application in wartime conditions. *Bull. Med. Biol. Res.*, 6(1), 43–51. DOI: 10.61751/bmbr/1.2024.43.

13. Makarova, O., Johnston, P., Walther, B., Rolff, J., & Roesler, U. (2017). Complete Genome Sequence of the Disinfectant Susceptibility Testing Reference Strain *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* ATCC 6538. *Genome Announcements*, 5(19), e00293-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/genomeA.00293-17>

14. Okada, F., & Nay, K. (2012). Electrolysis for Ozone Water Production. In *Electrolysis* (pp. 243–272). *InTech*. DOI: <https://doi.org/10.5772/51945>

15. Epelle, E. I., Macfarlane, A., Cusack, M., Burns, A., Amaeze, N., Richardson, K., Mackay, W., Rateb, M. E., & Yaseen, M. (2022). Stabilisation of Ozone in Water for Microbial Disinfection. *Environments – MDPI*, 9(4). DOI: <https://doi.org/10.3390/environments9040045>

16. Andoyo, R., Prawitasari, I. A. P., Mardawati, E., Cahyana, Y., Sukarminah, E., Rialita, T., Djali, M., Zaida, Hanidah, I., & Setiasih, I. S. (2018). Retention time of ozone at various water condition. *Journal of Physics: Conference Series*, 1080(1), 012033. DOI: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1080/1/012033>

17. Gardoni, D., Vailati, A., & Canziani, R. (2012). Decay of Ozone in Water: A Review. In *Ozone: Science and Engineering* (Vol. 34, Issue 4, pp. 233–242). DOI: <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.686354>

18. Elovitz, M. S., von Gunten, U., & Kaiser, H.-P. (2000). The Influence of Dissolved Organic Matter Character on Ozone Decomposition Rates and R ct (pp. 248–269). DOI: <https://doi.org/10.1021/bk-2000-0761.ch016>

Т. І. П'ятковський¹, О. В. Покришко¹, Г. Я. Загречук¹, С. О. Данилков²

¹ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

² НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. ОГОМОЛЬЦЯ

КІНЕТИКА ЕЛЕКТРОЛІТИЧНОГО УТВОРЕННЯ ТА РОЗКЛАДАННЯ ОЗОНУ У ПРІСНІЙ ВОДІ: ВПЛИВ БАКТЕРІАЛЬНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ТА ДЖЕРЕЛА ВОДИ

Анотація

Вступ. Мікробне забруднення води, зокрема, внаслідок скидання побутових стічних вод, становить серйозну загрозу громадському здоров'ю. Озон, як потужний окисник, розглядається як ефективна альтернатива традиційним дезінфекційним засобам. Останнім часом електролітичне озонування набуває популярності як безпечний та зручний метод одержання озонуваної води без використання газоподібного озону.

Мета дослідження – оцінити ефективність генерації озону шляхом електролізу в різних типах води та дослідити кінетику його розкладу в стерильній воді та за наявності бактерій.

Методи дослідження. Озонувана вода отримувалася електролітично з водопровідної та джерельної води. Концентрація озону вимірювалася в реальному часі протягом 15 хвилин. Стабільність озону вивчалася у стерильній воді та в присутності *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 протягом 60 хвилин. Усі експерименти проводилися в трикратному повторенні. Статистичний аналіз здійснювався з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Концентрація озону була достовірно вищою у водопровідній воді ($2,98 \pm 0,59$ мг/л), ніж у джерельній ($2,00 \pm 0,42$ мг/л), що пов'язано з вищим вмістом мінералів, які покращують електроліз. У присутності бактерій спостерігалось прискорене зниження концентрації озону, що свідчить про його активний розпад у присутності мікроорганізмів та органічних речовин.

Висновки. Електролітичне озонування є ефективним методом одержання озонуваної води, особливо в умовах підвищеної мінералізації. Водночас наявність мікроорганізмів значно пришвидшує розкладання озону, що слід враховувати у разі застосування озонуваної води для знезараження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: водний озон; бактеріальне забруднення; електролітичне озонування; портативний озонатор; розкладання озону.

О. В. Валовий, В. М. Акімова
ДНП «ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО»

ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Вступ. Тиреоїдна дисфункція є однією з найбільш поширених ендокринних патологій, що можуть значно впливати на різні аспекти метаболічного здоров'я. Численні дослідження останніх років показують, що наявність тиреоїдної дисфункції, зокрема субклінічного гіпотиреозу, тісно корелює з компонентами метаболічного синдрому.

Мета дослідження. Метою цієї статті є оцінка частоти тиреоїдної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Методи дослідження. Для аналізу рівня гормонів щитоподібної залози у сироватці крові використовувались лабораторні методи за стандартами якості. Також проведено порівняння результатів із клінічними даними пацієнтів та статистичний ROC-аналіз.

Результати й обговорення. У хворих на МС встановлено підвищений рівень TSH – на 56 % вищий порівняно з контрольною групою здорових осіб, що може вказувати на порушення регуляції тиреоїдної функції. У 8 % пацієнтів із МС рівень TSH був у межах референтних значень і лише у 12 % обстежених був значно вищим за норму на тлі нормальних значень FT4 та FT3, що може свідчити про розвиток субклінічного гіпотиреозу. Значення FT3/FT4 ($0,36 \pm 0,1$) перебуває на верхній межі норми. Значення TSHI є вірогідно зниженим, а TFI – підвищеним. ROC аналіз встановив, що найбільшу ігностичну цінність для виявлення тиреоїдної дисфункції при МС має TFI.

Висновки. У пацієнтів із МС виявлено нормальні рівні TSH, FT3, FT4 при підвищеному TFI, що свідчить про можливу периферичну резистентність до тиреоїдних гормонів. У 88 % обстежених із МС встановлено стан еутиреозу з присутнім дисбалансом біохімічних показників функціонального стану щитоподібної залози. У 12 % пацієнтів із МС встановлена тиреоїдна дисфункція, яка відповідає субклінічному гіпотиреозу. У результаті ROC-аналізу встановлено, що індекс TFI має найвищу діагностичну ефективність для виявлення метаболічного синдрому серед досліджуваних показників.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тиреотропний гормон; щитоподібна залоза; метаболічний синдром; трийодтиронін; тироксин; тиреоїдні індекси.

ВСТУП. Тиреоїдна дисфункція є однією з найбільш поширених ендокринних патологій, що можуть значно впливати на різні аспекти метаболічного здоров'я. Метаболічний синдром (МС) є комплексним порушенням обміну речовин, яке включає в себе інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію та ожиріння, що значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань та діабету 2-го типу. Численні дослідження останніх років показують, що наявність тиреоїдної дисфункції, зокрема субклінічного гіпотиреозу, тісно корелює з компонентами метаболічного синдрому [1; 2; 3].

Згідно з дослідженнями, тиреоїдні гормони мають велике значення у регуляції метаболічних процесів, таких як ліпідний та вуглеводний обмін [4]. Субклінічний гіпотиреоз, який часто залишається не діагностованим через відсутність явних клінічних проявів, може мати негативний вплив на

метаболізм, сприяючи розвитку інсулінорезистентності та змінюючи ліпідний профіль пацієнтів. Це, своєю чергою, підвищує ризик не лише розвитку серцево-судинних захворювань, але й важких порушень обміну речовин, таких як діабет 2-го типу [5; 6]. Інтегральні індекси, зокрема співвідношення FT3/FT4, TSH Index (TSHI), TFI пропонуються як чутливі маркери для виявлення змін тиреоїдного метаболізму, асоційованих із МС [7; 8].

З огляду на актуальність цієї проблеми, особливо в умовах глобальної епідемії метаболічних розладів, проведення кореляційного аналізу між тиреоїдною дисфункцією та компонентами МС є важливим кроком для поглибленого розуміння механізмів цієї взаємодії. **Метою цієї статті** є оцінка частоти тиреоїдної дисфункції у пацієнтів з МС.

Результати таких досліджень можуть не тільки покращити діагностику та своєчасне виявлення субклінічних форм тиреоїдної дисфункції у пацієнтів із МС, але й допомогти в розробці нових стратегій лікування

та профілактики цього поширеного захворювання.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для оцінки частоти тиреоїдної дисфункції у пацієнтів із МС було проведено дослідження серед пацієнтів, що перебували на амбулаторному лікуванні в ендокринологічному відділенні Комунальної 4-ї міської клінічної лікарні 2 ТМО м. Львів.

У дослідження було включено 65 пацієнтів (71 % чоловіки, 29 % жінки) з МС відповідно до критеріїв Міжнародної діабетичної федерації (IDF), що включають наявність інсулінорезистентності, ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²), артеріальну гіпертензію (АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.) та дисліпідемію (підвищення рівня тригліцеридів або знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності). Пацієнти віком від 40 до 70 років були включені до дослідження за умови, що вони не мали в анамнезі захворювань, які б могли вплинути на функцію щитоподібної залози (онкологічні захворювання, важкі серцево-судинні хвороби, інфекційні процеси в гострій стадії). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб без ознак метаболічного синдрому.

Тиреоїдну функцію оцінювали за допомогою визначення рівнів тиреотропного гормону (TSH), вільного тироксину (FT4) та трийодтироніну (FT3) у сироватці крові методом хімілюмінесцентного імуноаналізу. Еутиреоз визначався за рівнем TSH 0,4–4,0 мкМЕ/мл; субклінічний гіпотиреоз за підвищенням рівня TSH більше за 4,0 мкМЕ/мл при нормальних рівнях T4 і T3, гіпотиреоз (маніфестний) діагностували при знижених рівнях T4 і T3 разом із підвищенням TSH (American Thyroid Association (ATA). Для оцінки периферійного перетворення тиреоїдних гормонів розраховували співвідношення FT3/FT4, Thyroid Function Index (TFI) та Jostel's TSH Index (TSHI) [9].

Для порівняння груп застосовували t-тест для незалежних вибірок або тест Манна-Уїтні для ненормально розподілених змінних. Різниця між групами вважалася статистично значущою при $p < 0,05$. Проведено ROC-аналіз для виявлення оптимальних порогових значень досліджуваних індексів.

Дослідження було проведено відповідно до принципів Гельсінкської декларації та дістало схвалення етичного комітету установи. Усі учасники були проінформовані про мету дослідження та надали письмову згоду на участь у ньому (протокол комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького № 3 від 18 березня 2024 р.).

Основними обмеженнями дослідження є його спостережний характер, обмежена вибірка пацієнтів та можливе недооцінювання випадків субклінічного гіпотиреозу, оскільки деякі пацієнти могли не проходити регулярні перевірки тиреоїдної функції.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Для оцінки тиреоїдної дисфункції у пацієнтів із метаболічним синдромом визначали концентрацію тиреотропного гормону (TSH), вільного тироксину (FT4), вільного трийодтироніну (FT3) та проводили розрахунки деяких індексів. Результати представлені у таблиці 1.

У хворих на МС спостерігається підвищення рівня тиреотропного гормону (TSH), що може вказувати на порушення регуляції тиреоїдної функції. Отримане значення TSH ($3,61 \pm 0,42$ мкМО/мл) є вірогідно на 56 % вищим порівняно з контрольною групою здорових осіб. Тиреотропний гормон є основним показником для оцінки функції щитоподібної залози. Він регулює вивільнення тиреоїдних гормонів (T3 і T4) у крові.

Нашими дослідженнями встановлено, що у 88 % пацієнтів із МС рівень TSH був у межах референтних значень і лише у 12 % обстежених був значно вищим від норми (середнє = 13,84; медіана = 12,8) на тлі

Таблиця 1 – Біохімічні показники функціонального стану щитоподібної залози у хворих на метаболічний синдром, $M \pm m$

Показники	Контрольна група, n = 25	Хворі на МС, n = 25
TSH (мкМО/мл)	$2,31 \pm 0,18$	$3,61 \pm 0,42^*$
FT4 (пмоль/л)	$12,31 \pm 1,41$	$13,83 \pm 0,81$
FT3 (пмоль/л)	$5,97 \pm 0,67$	$4,85 \pm 0,32$
FT3/FT4	$0,31 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,1$
TSHI	$3,52 \pm 0,31$	$2,43 \pm 0,12^*$
TFI	$5,76 \pm 0,32$	$7,91 \pm 0,62^*$

Примітка * – вірогідність відмінності показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

нормальних значень FT4 та FT3, що може свідчити про розвиток субклінічного гіпотиреозу.

Тироїдні гормони, зокрема тироксин (T4) і трийодтиронін (T3), є критично важливими для регуляції метаболічних процесів в організмі. Оцінка рівнів цих гормонів та їх взаємодії дозволяє визначити функціональний стан щитоподібної залози, а також потенційні порушення в метаболізмі тиреоїдних гормонів.

Встановлено дисбаланс гормонів щитоподібної залози у хворих на МС. Рівень FT4 у хворих на МС є вищим на 12 %, а рівень FT3 є на 19 % нижчим порівняно з контролем, однак значення знаходяться в межах нормального діапазону для гормонів. Таким чином, достатні рівні FT3 та FT4 свідчать про адекватні перетворення T4 в активний T3 у периферичних тканинах.

Важливим додатковим показником периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів є співвідношення FT3/FT4, яке у нормі становить 0,25–0,35. Отримане значення FT3/FT4 ($0,36 \pm 0,1$) знаходиться на верхній межі норми і може свідчити про те, що перетворення T4 в T3 в організмі може бути дещо більш ефективним або прискореним. Цей індекс є важливим показником, що допомагає оцінити функціональний стан щитоподібної залози і використовується для розуміння, який із гормонів (FT3 або FT4) переважає в організмі, що може бути важливим для діагностики різних ендокринних порушень. Наші дослідження вказують на певне зниження активності FT3 відносно FT4, що є характерним для станів, коли щитоподібна залоза не виробляє достатньо активного трийодтироніну. Однак якщо порівняти це значення з нормою, то воно може свідчити про деякі порушення в синтезі та активації тиреоїдних гормонів. У дослідженнях Urrunaga-Pastor D. et al визначали зв'язок між рівнями FT3, FT4 та їх співвідношенням (FT3/FT4) з наявністю МС у дорослих з еутиреозом. Було встановлено, що підвищені рівні FT3 та співвідношення FT3/FT4 асоціюються з підвищеним ризиком розвитку МС, навіть у пацієнтів з нормальними рівнями тиреоїдних гормонів. Таким чином, індекс FT3/FT4 може бути корисним маркером для оцінки ризику МС та потребує подальшого вивчення для визначення його клінічного значення [10].

Jostel's TSH Index (TSHI) є кількісним методом оцінки функції передньої частки гіпофіза, яка відповідає за стимуляцію щитоподібної залози через TSH. Цей індекс

дозволяє оцінити ефективність периферичного перетворення тиреоїдних гормонів та чутливість гіпофіза до змін у рівнях гормонів щитоподібної залози. Згідно з літературними даними, нормальний діапазон TSHI становить від 1,3 до 4,1. Значення, що виходять за ці межі, можуть свідчити про порушення в системі регуляції щитоподібної залози. TSHI також є важливим інструментом для оцінки ефективності та чутливості тканин до тиреоїдних гормонів і відображає ступінь периферичної резистентності до тиреоїдних гормонів [11].

Отримані результати досліджень свідчать про значну різницю між двома групами. У контрольній групі, яка складалася з осіб без метаболічних порушень, значення індексу TSHI було вищим на 30 % порівняно з хворими на МС. Різниця між цими двома групами є статистично значущою ($p < 0,05$), що вказує на наявність відмінностей у функції щитоподібної залози у пацієнтів із МС порівняно зі здоровими особами. Зниження значення TSHI у хворих на МС може бути пов'язано з порушеннями в метаболізмі тиреоїдних гормонів, що є характерним для пацієнтів з інсулінорезистентністю, ожирінням та іншими метаболічними змінами [11].

Зниження рівня індексу TSHI у хворих на МС може вказувати на порушення у регуляції функції щитоподібної залози, що часто спостерігається у пацієнтів із метаболічними розладами. Це може бути пов'язано з підвищенням периферичної резистентності до тиреоїдних гормонів, порушенням їх метаболізму або зниженням чутливості тканин до гормонів щитоподібної залози.

Таким чином, наші результати підтверджують необхідність моніторингу функції щитоподібної залози у пацієнтів із метаболічним синдромом, оскільки зміни в індексах TSHI можуть слугувати маркерами раннього виявлення тиреоїдних порушень у цій групі осіб. Це може допомогти виявити субклінічні зміни функції щитоподібної залози, що важливо для своєчасного коригування лікування та зниження ризику розвитку супутніх захворювань [12].

За наявності підвищеного TSHI та нормальних рівнів TSH, FT3 і FT4 може бути підозра на периферичну резистентність до тиреоїдних гормонів, що може бути частиною клінічної картини субклінічного гіпотиреозу. У таких випадках, навіть при нормальних значеннях TSH і FT3/FT4, пацієнт може мати клінічні симптоми, схожі на гіпотиреоз.

У дослідженні [9] оцінювали індекси чутливості до тиреоїдних гормонів, включаючи

TSHI, FT3/FT4. Встановлено, що TSHI є корисним інструментом для оцінки периферичної чутливості до тиреоїдних гормонів. Збільшення значення TSHI може свідчити про знижену чутливість тканин до тиреоїдних гормонів, навіть при нормальних рівнях FT3 та FT4. Такі зміни можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та інших метаболічних порушень.

У нашому дослідженні також було проведено аналіз індексу TFI (Thyroid Function Index). Отримані результати свідчать про підвищення значення індексу TFI у пацієнтів із МС порівняно з особами контрольної групи. Підвищення TFI може вказувати на порушення регуляції функціональної активності щитоподібної залози, що супроводжує метаболічні порушення [11].

Зростання значення TFI у хворих на МС, ймовірно, пов'язане з компенсаторною активацією тиреоїдної системи на тлі інсулінорезистентності, ожиріння та хронічного запалення [12]. Це узгоджується з даними літератури, де повідомляється про зміну чутливості тканин до тиреоїдних гормонів та зміну їхньої метаболічної дії за наявності компонентів МС [11; 13].

Таким чином, підвищення індексу TFI у пацієнтів з метаболічним синдромом може слугувати маркером дисфункції щитоподібної залози на ранніх етапах розвитку метаболічних порушень. Це підкреслює важливість оцінки тиреоїдної функції у комплексній діагностиці та веденні пацієнтів з МС.

Для оцінки діагностичної ефективності тиреоїдних індексів Т було проведено ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic), який дозволяє оцінити ефективність моделей класифікації, порівнюючи їхню здатність правильно ідентифікувати позитивні й негативні випадки. Він будується на основі співвідношення між чутливістю (True Positive Rate) і специфічністю (False Positive Rate) при різних порогах класифікації. Оптимальний поріг визначається як точка на ROC-кривій, де різниця між чутливістю та специфічністю є максимальною, що забезпечує найкраще співвідношення правильних позитивних і негативних результатів для конкретної задачі. Детальні характеристики діагностичної ефективності обчислених індексів подані у таблиці 2 та на рис. 1.

У процесі дослідження було проведено ROC-аналіз для трьох індексів: TSHI, TFI та FT3/FT4 з метою оцінки їхньої діагностичної

Таблиця 2 – Порівняння діагностичних характеристик індексів TSHI, TFI та FT3/FT4 для виявлення МС

Показник	Порогове значення	AUC	Чутливість (%)	Специфічність (%)
FT/FT4	0,34	0,58	55	53
TFI	7,68	0,79	77	75
TSHI	3,04	0,67	68	66

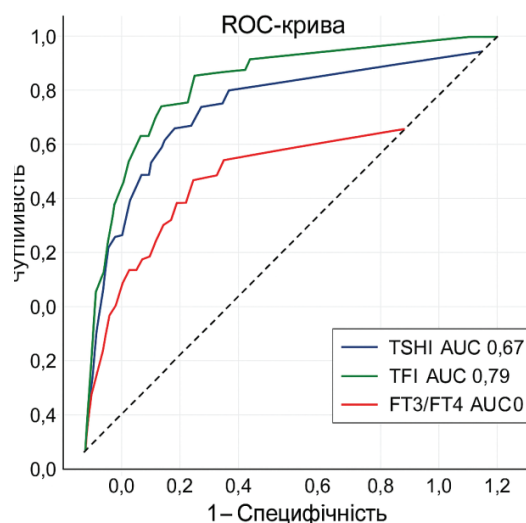


Рис. 1. Оптимальні пороги для діагностики пацієнтів із метаболічним синдромом (МС) на основі ROC-аналізу

ефективності у виявленні МС. Індекс TSHI виявив помірну діагностичну здатність із площею під кривою (AUC) близько 0,67. Оптимальне порогове значення становило 3,04, що забезпечувало чутливість 68 % та специфічність 66 %. Індекс TFI продемонстрував найкращі результати серед трьох показників: AUC склала близько 0,79, порогове значення – 7,68, чутливість – 77 %, специфічність – 75 %. Індекс FT3/FT4 мав найнижчу діагностичну здатність із AUC близько 0,58, що свідчить про обмежену ефективність цього індексу для діагностики МС.

Таким чином, результати нашого дослідження узгоджуються з попередніми даними щодо змін тиреоїдної функції при метаболічних порушеннях [13; 14] і вказують на перспективність використання індексу TFI для раннього виявлення тиреоїдної дисфункції у хворих на метаболічний синдром.

Підтвердженням наших висновків є дані попередніх досліджень [15; 16], які показали значення тиреоїдних індексів у ранньому виявленні тиреоїдної дисфункції при метаболічних порушеннях. Pleić et al. (2023) за допомогою методу менделевої рандомізації підтвердили існування двостороннього зв'язку між порушеннями функції щитоподібної залози і метаболічним синдромом. Це означає, що не лише метаболічні порушення можуть сприяти дисфункції щитоподібної залози, але й порушення тиреоїдної функції можуть посилювати метаболічні проблеми [15].

Так, He et al. (2021) виявили, що функція щитоподібної залози, зокрема рівень тиреоїдних гормонів, тісно пов'язана з компонентами метаболічного синдрому, такими як артеріальний тиск і рівень холестерину. Вони також показали, що лікування порушень щитоподібної залози може бути корисним для покращення метаболічного профілю [16]. Zhong et al. (2024) провели систематичний огляд і метааналіз, де показали, що МС є фактором ризику для розвитку субклінічного гіпотиреозу. Ці дані підтримують теорію, що порушення функції щитоподібної залози можуть бути важливим складником МС, особливо на ранніх стадіях, коли симптоми не є вираженими [17].

У результаті наших досліджень встановлено, що у більшості пацієнтів із МС (88 %) встановлено стан еутиреозу з присутнім дисбалансом біохімічних показників функціонального стану щитоподібної залози. У 12 % пацієнтів з МС встановлена тиреоїдна дисфункція, яка відповідає субклінічному гіпотиреозу: TSH значно підвищений; FT4 і FT3 – в межах референсу або на нижній межі. Результати численних досліджень вказують на високу поширеність субклінічного гіпотиреозу серед пацієнтів з МС. Наприклад, у дослідженні, опублікованому в The Egyptian Journal of Internal Medicine, було встановлено, що 32 % пацієнтів з МС мали тиреоїдну дисфункцію, з яких 21 % – субклінічний гіпотиреоз [1]. Крім того, метааналіз 18 досліджень за участю понад 79 000 осіб показав, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з підвищеним ризиком розвитку МС та його компонентів, таких як ожиріння, гіпертригліцеридемія та низький рівень HDL-холестерину [3].

Таким чином, регулярний скринінг функції щитоподібної залози у пацієнтів із МС є важливим для своєчасного виявлення та корекції тиреоїдної дисфункції, що може покращити загальний прогноз та знизити ризик серцево-судинних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із МС виявлено нормальні рівні гормонів щитоподібної залози TSH, FT3, FT4 зі зниженням значень індексів, що свідчить про можливу периферичну резистентність до тиреоїдних гормонів.

2. У 88 % пацієнтів із МС встановлено стан еутиреозу з присутнім дисбалансом біохімічних показників функціонального стану щитоподібної залози. У 12 % пацієнтів із МС встановлена тиреоїдна дисфункція, яка відповідає субклінічному гіпотиреозу.

3. У результаті ROC-аналізу встановлено, що індекс TFI має найвищу діагностичну ефективність для виявлення метаболічного синдрому серед досліджуваних показників, із площею під кривою (AUC) 0,79, чутливістю 77 % та специфічністю 75 % при оптимальному пороговому значенні 7,68.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abd El-Hay G. A. E.-S., Argoon S. A., Mousa N. M. M. A. Evaluation of the frequency and patterns of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 33, No. 1. P. 24. DOI: 10.1186/s43162-021-00054-z.
2. Shaji B., Joel J. J., Sharma R., Shetty S. Evaluation of the Multifaceted Impact of Hypothyroidism on Metabolic Components and Quality of Life. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2025. Vol. 15, No. 2. P. 397–406. DOI: 10.5530/ijpi.20250019.
3. Yang L., Lv X., Yue F., Wei D., Liu W., Zhang T. The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: An updated meta-analysis of observational studies. *Endocrine Research*. 2020. Vol. 45, No. 3. P. 158–165. DOI: 10.1080/07435800.2020.1758912.
4. Senthil N., Thomas S., Santosh P., Sujatha S. A study of prevalence of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2015. Vol. 3, No. 11. P. 3213–3217. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20151157.
5. Gupta R., Vijayan A. K., Choudhary S. Thyroid dysfunction in patients of metabolic syndrome: A study from a tertiary care center in Indi. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2021. Vol. 12, № 10. P. 47–50. DOI: 10.3126/ajms.v12i10.38313.
6. Azizi F., Hadaegh F., Khalili D., Mehrabi Y., Sheikholeslami F. Thyroid function and metabolic syndrome: A population-based thyroid study. *Hormones*. 2017. Vol. 16, No. 3. P. 253–262. DOI: 10.14310/horm.2002.1742.
7. Ginnaram S. R., Sridevi D., Dambal A. A., Reddy S. Y., Pingle A. R. Prevalence of thyroid dysfunction in metabolic syndrome – A cross-sectional study. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*. 2020. Vol. 7, № 3. P. 374–379. DOI: 10.18231/ijcbr.2020.080.
8. Deng L., Wang L., Zheng X., Shuai P., Liu Y. Women with subclinical hypothyroidism are at higher prevalence of metabolic syndrome and its components compared to men in an older Chinese population. *Endocrine Research*. 2021. Vol. 46, № 4. P. 186–195. DOI: 10.1080/07435800.2021.1928177.
9. Yu G., Liu S., Song C., Ma Q., Chen X., Jiang Y., Duan H., He Y., Wang D., Wan H., Shen J. Association of sensitivity to thyroid hormones with all-cause mortality in euthyroid US adults: a nationwide cohort study. *European Thyroid Journal*. 2024. Vol. 13, № 1. P. e230130. DOI: 10.1530/ETJ-23-0130.
10. Urrunaga-Pastor D., Guarnizo-Poma M., Moncada-Mapelli E., Aguirre L. G., L6zaro-Alc6ntara H., Paico-Palacios S., Pantoja-Torres B., Benites-Zapata V. A. High free triiodothyronine and free-triiodothyronine-to-free-thyroxine ratio levels are associated with metabolic syndrome in a euthyroid population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018. Vol. 12, № 2. P. 155–161. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.12.003.
11. Huang X., Cheng H., Wang S., Liu X. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Lipids in Health and Disease*. 2025. Vol. 24, № 1. P. 1–12. DOI: 10.1186/s12944-025-01879-9.
12. Mane M., Kumar B. R., Nashte A. Thyroid function tests in patients with metabolic syndrome: A comprehensive analysis. *Journal of Advanced Zoology*. 2023. Vol. 44, Special issue 2. P. 1–9. DOI: 10.53555/jaz.v44iS2.666.
13. Duntas L. H., Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Medical Clinics of North America*. 2012. Vol. 96, № 2. P. 269–281. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.01.012.
14. Wang J., Zhuang Z.-H., Shao C.-L., Yu C.-Q., Wang W.-Y., Zhang K., Meng X.-B., Gao J., Tian J., Zheng J.-L., Huang T., Tang Y.-D. Assessment of causal association between thyroid function and lipid metabolism: A Mendelian randomization study. *Chinese Medical Journal*. 2021. Vol. 134, № 9. P. 1064–1069. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001505.
15. Plei6 N., Gunja6a I., Babi6 Leko M., Zemunik T. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023. Vol. 108, № 12. P. 3190–3200. DOI: 10.1210/clinem/dgad371.
16. He J., Lai Y., Yang J., Yao Y., Li Y., Teng W., Shan Z. The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Vol. 12. P. 661160. DOI: 10.3389/fendo.2021.661160.
17. Zhong L., Liu S., Yang Y., Xie T., Liu J., Zhao H., Tan G. Metabolic syndrome and risk of subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2024. Vol. 15. P. 1399236. DOI: 10.3389/fendo.2024.139923.

REFERENCES

1. Abd El-Hay, G. A. E.-S., Argoon, S. A., & Mousa, N. M. M. A. (2021). Evaluation of the frequency and patterns of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 33(1), 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43162-021-00054-z>.
2. Shaji, B., Joel, J. J., Sharma, R., & Shetty, S. (2025). Evaluation of the Multifaceted Impact of Hypothyroidism on Metabolic Components and Quality of Life. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 15(2), 10–18. DOI: <https://doi.org/10.5530/ijpi.20250019>.
3. Yang, L., Lv, X., Yue, F., Wei, D., Liu, W., & Zhang, T. (2020). The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: An updated meta-analysis of observational studies. *Endocrine Research*, 45(3), 158–165. DOI: <https://doi.org/10.1080/07435800.2020.1758912>.
4. Senthil, N., Thomas, S., Santosh, P., & Sujatha, S. (2015). A study of prevalence of thyroid dysfunction

in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 3(11), 3213–3217. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20151157>.

5. Gupta, R., Vijayan, A. K., & Choudhary, S. (2021). Thyroid dysfunction in patients of metabolic syndrome: A study from a tertiary care center in India. *Asian Journal of Medical Sciences*, 12(10), 47–50. DOI: <https://doi.org/10.3126/ajms.v12i10.38313>.

6. Azizi, F., Hadaegh, F., Khalili, D., Mehrabi, Y., & Sheikholeslami, F. (2017). Thyroid function and metabolic syndrome: A population-based thyroid study. *Hormones*, 16(3), 253–262. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1742>.

7. Ginnaram, S. R., Sridevi, D., Dambal, A. A., Reddy, S. Y., & Pingle, A. R. (2020). Prevalence of thyroid dysfunction in metabolic syndrome – A cross-sectional study. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 7(3), 374–379. DOI: <https://doi.org/10.18231/j.ijcbr.2020.080>.

8. Deng, L., Wang, L., Zheng, X., Shuai, P., & Liu, Y. (2021). Women with subclinical hypothyroidism are at higher prevalence of metabolic syndrome and its components compared to men in an older Chinese population. *Endocrine Research*, 46(4), 186–195. DOI: <https://doi.org/10.1080/07435800.2021.1928177>.

9. Yu, G., Liu, S., Song, C., Ma, Q., Chen, X., Jiang, Y., Duan, H., He, Y., Wang, D., Wan, H., & Shen, J. (2024). Association of sensitivity to thyroid hormones with all-cause mortality in euthyroid US adults: a nationwide cohort study. *European Thyroid Journal*, 13(1), e230130. DOI: <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0130>.

10. Urrunaga-Pastor, D., Guarnizo-Poma, M., Moncada-Mapelli, E., Aguirre, L. G., L6zaro-Alc6ntara, H., Paico-Palacios, S., Pantoja-Torres, B., & Benites-Zapata, V. A. (2018). High free triiodothyronine and free-triiodothyronine-to-free-thyroxine ratio levels are associated with metabolic syndrome in a euthyroid population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical*

Research & Reviews, 12(2), 155–161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.003>.

11. Huang, X., Cheng, H., Wang, S., & Liu, X. (2025). The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Lipids in Health and Disease*, 24(1), 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-025-01879-9>.

12. Mane, M., Kumar, B. R., & Nashte, A. (2023). Thyroid function tests in patients with metabolic syndrome: A comprehensive analysis. *Journal of Advanced Zoology*, 44(S2), 1–9. DOI: <https://doi.org/10.53555/jaz.v44iS2.666>.

13. Duntas, L. H., & Brenta, G. (2012). The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 269–281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.012>.

14. Wang, J., Zhuang, Z.-H., Shao, C.-L., Yu, C.-Q., Wang, W.-Y., Zhang, K., Meng, X.-B., Gao, J., Tian, J., Zheng, J.-L., Huang, T., & Tang, Y.-D. (2021). Assessment of causal association between thyroid function and lipid metabolism: A Mendelian randomization study. *Chinese Medical Journal*, 134(9), 1064–1069. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001505>.

15. Pleić, N., Gunjača, I., Babić Leko, M., & Zemunik, T. (2023). Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(12), 3190–3200. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad371>.

16. He, J., Lai, Y., Yang, J., Yao, Y., Li, Y., Teng, W., & Shan, Z. (2021). The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 661160. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.661160>.

17. Zhong, L., Liu, S., Yang, Y., Xie, T., Liu, J., Zhao, H., & Tan, G. (2024). Metabolic syndrome and risk of subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1399236. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1399236>.

Адреса для листування: viorikakimova@gmail.com

V. M. Akimova, O. V. Valovyj

STATE NON-PROFIT ENTERPRISE "DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY"

THE INTEGRAL ASSESMENT OF THYROID FUNCTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Summary

Introduction. *Thyroid dysfunction is one of the most common endocrine disorders that can significantly affect various aspects of metabolic health. In recent years, numerous studies have shown that the presence of thyroid dysfunction, particularly subclinical hypothyroidism, is closely associated with components of metabolic syndrome (MS).*

The Aim of the Study. *The aim of this study is to assess the prevalence of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome.*

Research Methods. *Serum levels of thyroid hormones were analyzed using laboratory methods compliant with quality standards. The results were compared with the clinical data of the patients, and statistical analysis was performed using ROC-analysis.*

Results and Discussion. *Patients with metabolic syndromedemonstrated a 56% higher TSH level compared to the control group, indicating potential thyroid regulatory dysfunction. In 88% of patients with metabolic syndrome, TSH levels remained within reference ranges, while 12% had elevated TSH with normal FT3 and FT4 values, suggesting possible subclinical hypothyroidism. The FT3/FT4 ratio (0.36±0.1) was at the upper limit of normal, TSHI*

was significantly decreased and TFI elevated. ROC analysis showed that the TFI index has the highest diagnostic efficiency for detecting metabolic syndrome, with an AUC of 0.79, sensitivity of 77%, and specificity of 75% at a threshold of 7.68. The TSHI index has moderate discriminatory ability (AUC 0.67), while the FT3/FT4 index demonstrated limited diagnostic value (AUC 0.58), indicating its low effectiveness for metabolic syndrome screening.

Conclusions. Patients with MS showed normal TSH, FT3, and FT4 levels but elevated TSH Index, indicating potential peripheral resistance to thyroid hormones. Elevated TSH Index requires further diagnostics and monitoring to prevent hypothyroidism. TFI is the most promising index for use in the diagnostic algorithm for detection of endocrine disturbances and for personalizing management strategies in metabolic syndrome patients.

KEY WORDS: **thyroid-stimulating hormone; thyroid gland; metabolic syndrome; triiodothyronine; thyroxine; thyroid functional index.**

ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕРХ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ АМЛОДИПІНУ В ТАБЛЕТКАХ З ВИКОРИСТАННЯМ ПІДХОДУ «ЯКІСТЬ ШЛЯХОМ РОЗРОБКИ» (QUALITY BY DESIGN)

Вступ. Для забезпечення безпечності та ефективності лікарських засобів (ЛЗ) потрібні надійні, експресні та прості методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у препаратах. Блокатори кальцієвих каналів (БКК) часто застосовують у протоколах лікування артеріальної гіпертензії, як у монопрепаратах, так і у складі комбінованих ЛЗ. До представників БКК належить амлодипін (АМЛ). Наведені в фармакопеях методики кількісного визначення амлодипіну мають деякі недоліки, тому потребують оптимізації з використанням сучасних підходів.

Метою роботи була розробка експресної, простої та «зеленої» ВЕРХ методики визначення амлодипіну бесилату в лікарських засобах з використанням підходів Quality by Design (QbD).

Методи дослідження. Для виконання дослідження використовували рідинний хроматограф Shimadzu LC-2050 C з діодноматричним детектором, для отримання хроматограм та інтегрування результатів – програмне забезпечення LabSolutions. Хроматографічні колонки: Luna C8 (100 x 4.6 мм 3 мкм), Luna C18 (100 x 4.6 мм 3 мкм), InertClone ODS (150 x 4.6 мм 3.5 мкм), Zorbax SB C8 (150 x 4.6 мм 3.5 мкм) та Zorbax SB Phenyl (150 x 4.6 мм 3.5 мкм). ФСЗ амлодипіну бесилату (АМЛ) (чистота $\geq 98\%$) закуплено в Sigma-Aldrich Chemicals Co. (St. Louis, MO, USA), таблетки амлодипіну бесилату «Амлодипін» 10 мг АТ «Фармак» придбано в місцевій аптеці.

Результати й обговорення. Проведено оптимізацію розробки методики за допомогою QbD з використанням трирівневого факторного дизайну, враховуючи основні фактори методу (співвідношення метанолу (MeOH), триетиламіну (TEA) та значення pH), що впливають на хроматографічний відгук (число теоретичних тарілок (NTP), площа піку (A), час утримування (Rt) та коефіцієнт асиметрії (Tf)). Запропоновані хроматографічні умови базувалися на ізократичному елюванні амлодипіну бесилату рухомою фазою в складі: ацетонітрил (AcN) – MeOH – 0.7 % TEA з доведенням до pH 2.81 за допомогою 88 % фосфорної кислоти у співвідношеннях 30–35–35. Оптиміальні умови хроматографування: температура колонки – 30 °C, швидкість потоку – 1 мл/хв, довжина хвилі детектування – 237 нм, час утримування – до 3 хв. Описані умови були апробовані на різних колонках: Luna C8 (100 x 4.6 мм 3 мкм), Luna C18 (100 x 4.6 мм 3 мкм), InertClone ODS (150 x 4.6 мм 3.5 мкм), Zorbax SB C8 (150 x 4.6 мм 3.5 мкм). Запропонований підхід визначення амлодипіну бесилату є універсальним, адже під час апробації різного типу колонок методика залишається експресною та задовольняє параметрам придатності хроматографічної системи. Одержані результати розширюють можливості використання розробленої методики для лабораторій з невеликим арсеналом хроматографічних колонок, оскільки в роботі показані і різні за ціною політикою колонки (Phenomenex – дешевші, Agilent – дорожчі). Валідацію ВЕРХ методики здійснювали за такими параметрами: лінійність, робастність, правильність та прецизійність відповідно до вимог Міжнародної конференції з гармонізації (ICH). Межа визначення (МВ) та межа кількісного визначення (МКВ) методики становлять 1.39 мкг/мл та 4.21 мкг/мл відповідно. Діапазон застосування знаходився в межах від 10 до 50 мкг/мл. Результати вивчення правильності (99.88–101.35 %) та прецизійності (RSD < 2.0 %) розробленої ВЕРХ методики відповідають критеріям прийнятності. Принципи «зеленої» хімії успішно імплементовано в розроблену ВЕРХ методику, що підтверджено результатами вивчення екологічності інструментами AGREE (0.78) та MOGAPI (79).

Висновки. Розроблено просту, експресну та «зелену» ВЕРХ методику визначення амлодипіну для проведення контролю якості готових лікарських форм, вивчення стабільності готових лікарських форм, вивчення впливу змін на готові лікарські форми у разі запровадження нових виробників допоміжних речовин, у разі зміни технології виготовлення, зміни складу препаратів та інших процесів життєвого циклу готових лікарських форм амлодипіну.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: амлодипіну бесилат; кількісне визначення; ВЕРХ; Quality by Design; таблетки.

ВСТУП. Кожен лікарський засіб (ЛЗ) має свій життєвий цикл, і методики контролю якості можуть переглядатись на відповідність

сучасним вимогам. Це передбачає адаптацію до науково-технологічного прогресу, змін у запитих користувачів, а також до нових регуляторних вимог. Гіпертонічна хвороба

© М. М. Горин, 2025

(ГХ) – хронічне, неінфекційне захворювання серцево-судинної системи. Згідно з даними ВООЗ, чисельність захворювання значно зростає з кожним роком, що пов'язано з умовами життя та супутніми захворюваннями. Низький показник ефективності контролю артеріального тиску може привести до інвалідизації та часто супроводжується смертністю серед осіб працездатного віку. Таким чином, для забезпечення безпечності та ефективності ЛЗ потрібні надійні, експресні та прості методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у препаратах. Блокатори кальцієвих каналів (БКК) часто застосовують у протоколах лікування ГХ, як у монопрепаратах, так і у складі комбінованих ЛЗ. До представників БКК належить амлодипін (АМЛ). За хімічною структурою амлодипін належить до похідних 1,4-дигідропіридину, рKa та Log P становлять 8.6–9.1 та 3 відповідно [1–2]. У Європейській та Американській фармакопеях наведені монографії на субстанцію амлодипіну бесилату та його комбінації [3–4]. Також в Американській фармакопеї представлена монографія на таблетки амлодипіну бесилату. Запропонований підхід кількісного визначення амлодипіну методом ВЕРХ базується на ізократичному елююванні рухомою фазою в складі: метанол (MeOH) – ацетонітрил (ACN) – буферний розчин (7.00 мл ТЕА в 900 мл. води, доведеною до рН 3.0 фосфорною кислотою та до об'єму 1 л. водою) у співвідношенні 35–15–50. Об'єм інжекції – 50 мкл, швидкість потоку – 1.0 мл/хв, детектування за довжини хвилі 237 нм. Станіонарна фаза – хроматографічна колонка L1 (3.9 мм x 15 см, 5 мкм).

Представлена хроматографічна методика визначення амлодипіну бесилату має деякі недоліки: використання великих об'ємів реагентів, що робить методику неекологічною, та значна частка буфера в складі рухомої фази, що негативно впливає на навантаження колонки. Під час аналізу джерел літератури вивчено основні хроматографічні підходи, що представлені в наукових статтях у вигляді розроблених ВЕРХ методик визначення амлодипіну бесилату в моно препаратах та комбінованих ЛЗ [5–18]. Проте натепер підходи до розробки хроматографічних методик дещо змінились: виробниками впроваджено нові хроматографічні колонки, використовуються інші підходи до компонентів рухомих фаз та умов хроматографування, а також змінилися підходи до дизайну дослідження.

Метою роботи була розробка експресної, простої та «зеленої» ВЕРХ методики визначення амлодипіну бесилату в лікарських засобах з використанням підходів Quality by Design (QbD).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для виконання дослідження використовували рідинний хроматограф Shimadzu LC-2050 C з діодноматричним детектором, для отримання хроматограм та інтегрування результатів – програмне забезпечення LabSolutions. Також у роботі використовували: ваги аналітичні електронні лабораторні “RAD WAG AS 200/C”; ультразвукову баню (Elmasonic Easy 40 H, Germany), рН метр (Mettler-Toledo, model LE438, Switherland). Хроматографічні колонки: Luna C8 (100 x 4.6 мм 3 мкм), Luna C18 (100 x 4.6 мм 3 мкм), InertClone ODS (150 x 4.6 мм 3.5 мкм), Zorbax SB C8 (150 x 4.6 мм 3.5 мкм) та Zorbax SB Phenyl (150 x 4.6 мм 3.5 мкм). Для QbD використано програмне забезпечення MiniTab.

ФСЗ амлодипіну бесилату (АМЛ) (чистота $\geq 98\%$) закуплено в Sigma-Aldrich Chemicals Co. (St. Louis, MO, USA), таблетки амлодипіну бесилату «Амлодипін» 10 мг. АТ «Фармак» придбано в місцевій аптеці.

MeOH, ACN та вода ($\geq 99.9\%$ чистоти) отримано від Honeywell, Riedel-de Haen (Німеччина). Фосфорна кислота 88 % (для корегування рН) закуплена в Honeywell Fluka. Триетиламін (ТЕА), калію дигідроген фосфат та трифтороцтова кислота (ТФА) придбано в Scharlab S.L. (Spain). Для фільтрування аналізованих розчинів використовували фільтри RS Membrane (розміром 0.45 мкм, Phenex, Німеччина).

Приготування випробовуваного розчину таблеток амлодипіну бесилату: точну наважку порошку розтертих таблеток еквівалентну 25 мг амлодипіну бесилату поміщають у мірну колбу на 25.00 мл, розчиняють у 15.00 мл MeOH та доводять до мітки тим же розчинником та фільтрують. Після цього 2.50 мл фільтрату поміщають у колбу на 25.00 мл та доводять MeOH до мітки до одержання розчину таблеток амлодипіну бесилату з концентрацією 0.1 мг/мл.

Для дослідження лінійності брали аліквоти амлодипіну бесилату (0.1 мг/мл) від 1.0 до 5.0 мл у колби на 10 мл та доводили об'єм розчину MeOH до мітки для одержання калібрувальних зразків із концентраціями від 10 до 50 мкг/мл.

Детектування проводили за довжини хвилі 237 нм.

Приготування розчину порівняння амлодипіну бесилату: 25 мг ФСЗ амлодипіну бесилату вміщують до мірної колби місткістю 25.00 мл, розчиняють у MeOH та доводять до позначки тим же розчинником, перемішують. Тоді 2.50 мл розчину переносять до мірної колби на 25.00 мл та доводять MeOH до мітки.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У світі зростає інтерес до впровадження принципів QbD у різних галузях науки [19]. Принципи QbD широко застосовуються й для розробки аналітичних методик завдяки раціональному підбору взаємодії різних параметрів (факторів) методу, які впливають на хроматографічний відгук.

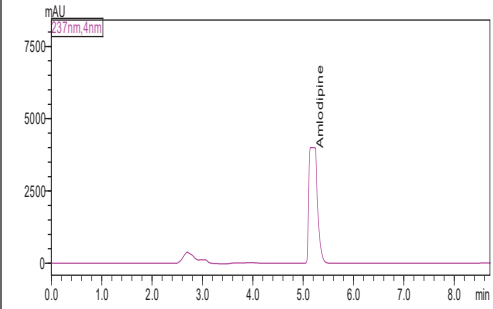
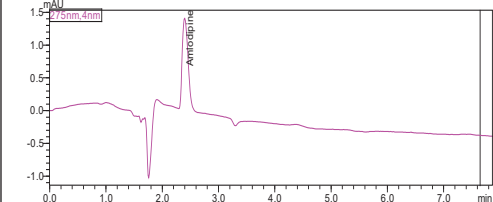
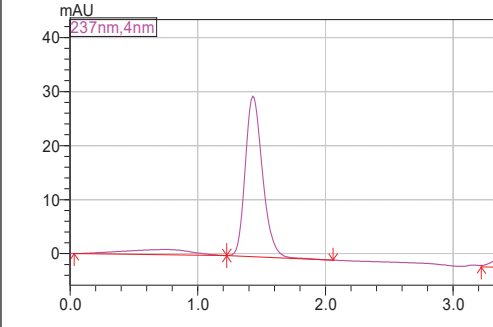
Проте перед використанням QbD потрібно було підібрати оптимальні хроматографічні умови. У процесі попередніх експериментальних досліджень апробовано колонку Luna C8 та різні підходи до компонентів

рухомих фаз. У таблиці 1 зображено підходи з використанням у складі рухомої фази трифтороцтової кислоти, буфера калію дигідрогенфосфату та ТЕА у різних співвідношеннях з органічними компонентами в рухомій фазі. За одержаними результатами ми зацікавились підходом з використанням ТЕА в складі рухомої фази.

Як видно з таблиці 1, підхід із використанням 0.5 % ТЕА у складі рухомої фази забезпечив ефективне розділення амлодипіну, проте з близьким часом утримування до «мертвого» об'єму та несиметричним піком. Тому прийнято рішення збільшити концентрацію до 0.7 % ТЕА у складі рухомої фази, завдяки чому одержали задовільне значення коефіцієнта симетрії (k').

Для отримання відмінних параметрів хроматографічної системи важливим також є співвідношення органічних компонентів у складі рухомої фази, а саме MeOH та ACN. Експериментальним шляхом встановлено

Таблиця 1 – Використання різних підходів до компонентів рухомих фаз визначення амлодипіну бесилату на колонці Luna C8

Підхід	Хроматограма	Висновок
Трифтороцтова кислота (TFA) 0.1 %		Великий час утримування амлодипіну та незадовільні параметри хроматографічної системи (несиметричний пік)
25 mM калію дигідроген фосфат (KH_2PO_4)		Незадовільні параметри хроматографічної системи (великі шуми)
TEA 0.5 %		Несиметричний пік із незадовільними параметрами хроматографічної системи (близько до «мертвого» об'єму)

оптимальну рухому фазу у складі ACN-МеОН – 0.7 % ТЕА рН 2.8 у співвідношеннях 30–35–35 (рис. 1).

Для оптимізації параметрів також вивчали швидкість потоку, температуру та рН, що представлено в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, оптимальними параметрами були: температура колонки – 30 ± 2 °С, швидкість потоку – 1 мл/хв, рН – 2.91, рухома фаза у складі ACN-МеОН – 0.7 % ТЕА (30–35–35). Наступним етапом дослідження був вибір хроматографічної колонки. Апробовано колонки Luna C18, Zorbax C8, InertClone ODS та Zorbax Phenyl.

І ще одна колонка Luna C8 була базовою і описаною вище.

Згідно з таблицею 3 можна зробити висновок, що для розробленої ВЕРХ методики визначення амлодипіну бесилату в ЛЗ можна використовувати різні алкільні колонки в якості нерухомої фази. Використання фенільної колонки (Zorbax SB Phenyl) також можливе, проте за заданих умов параметри придатності хроматографічної системи дещо поступаються вищезгаданим колонкам. Розроблена методика визначення амлодипіну бесилату є універсальною, адже при апробації різного типу колонок методика залишається експресною та задовольняє параметрам придатності хроматографічної системи. Одержані результати розширюють можливості використання розробленої методики для лабораторій з невеликим арсеналом хроматографічних колонок, оскільки в роботі показані і різні за ціною політикою колонки (Phenomenex – дешевші, Agilent – дорожчі).

Оптимізація методики.

Для оптимізаційного дослідження обрано аналіз Vox Venken, який включав три фактори

та загалом 26 експериментів (таблиця 4). Основними факторами було співвідношення об'ємів МеОН, 0.7 % ТЕА в рухомій фазі та рН. Для вивчення й оптимізації найважливіших параметрів проаналізовано такі відгуки: число теоретичних тарілок (NTP), площу піку (A), коефіцієнт асиметрії (Tf) та час утримування (Rt).

Для статистичного аналізу використано безкоштовну пробну версію програмного забезпечення Minitab. Для оцінки значущості моделей, термінів та їх взаємодій – дисперсійний аналіз (ANOVA). Згідно з проведеним аналізом отримано рівняння регресії:

$$NTP = 4803 - 252.8 \text{ рН} - 156 \text{ ТЕА} + 6.08 \text{ ТЕА} \cdot \text{ТЕА}$$

$$TF = 6.90 + 0.0786 \text{ МеОН} - 2.100 \text{ рН} - 0.2394 \text{ ТЕА} - 0.001560 \text{ МеОН} \cdot \text{МеОН} + 0.3781 \text{ рН} \cdot \text{рН} + 0.003260 \text{ ТЕА} \cdot \text{ТЕА} + 0.000780 \text{ МеОН} \cdot \text{ТЕА}$$

$$A = 349196 + 5552 \text{ МеОН} - 18101 \text{ ТЕА} - 209.7 \text{ МеОН} \cdot \text{МеОН} + 160.0 \text{ ТЕА} \cdot \text{ТЕА} + 258.9 \text{ МеОН} \cdot \text{ТЕА}$$

$$Rt = 11.91 - 0.0808 \text{ МеОН} - 2.907 \text{ рН} - 0.3738 \text{ ТЕА} + 0.4500 \text{ рН} \cdot \text{рН} + 0.005080 \text{ ТЕА} \cdot \text{ТЕА} + 0.003540 \text{ МеОН} \cdot \text{ТЕА} + 0.01025 \text{ рН} \cdot \text{ТЕА}$$

Вплив змінних на кількість теоретичних тарілок (NTP)

Вплив факторів методу (МеОН, ТЕА та рН) на відгук число теоретичних тарілок представлено на рис. 2. Як видно з одержаних результатів, найбільший вплив на NTP має ТЕА, тоді як метанол та рН критично не впливають. Зі зростанням ТЕА зростає NTP.

Вплив змінних на коефіцієнт асиметрії (Tf)

Вплив факторів методу (МеОН, ТЕА та рН) на хроматографічний відгук коефіцієнт

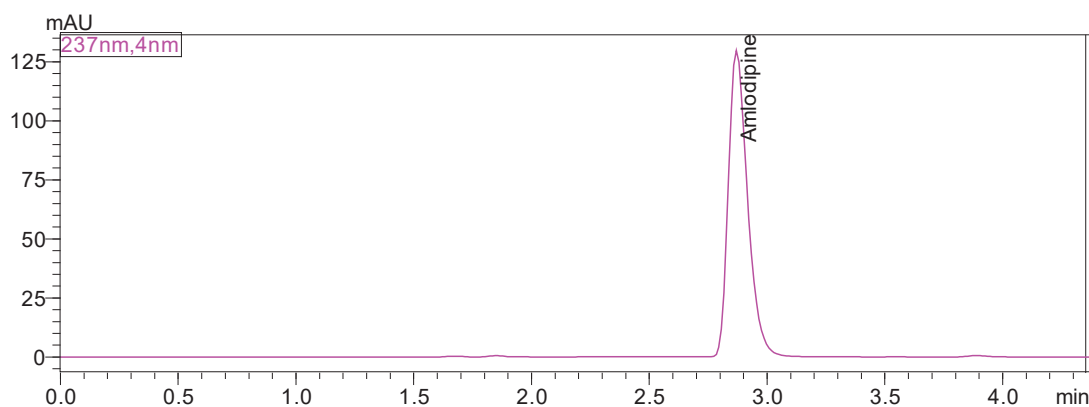


Рис. 1. Хроматограма амлодипіну бесилату (0.1 мг/мл) з рухомою фазою ACN-МеОН – 0.7 % ТЕА рН 2.8 (30–35–35) на колонці Luna C8

Таблиця 2 – Вивчення оптимальних хроматографічних умов

Хроматографічні умови	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 2.91 (35:35:30) T 30 °C, 1 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 2.91 (30:35:35) T 30 °C, 1 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 2.91 (35:30:35) T 30 °C, 1 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 3.06 (30:35:35) T 28 °C, 1 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 3.06 (30:35:35) T 32 °C, 1 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 3.06 (30:35:35) T 30 °C, 0.8 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 3.06 (30:35:35) T 30 °C, 1.2 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 3.06 (30:35:35) T 30 °C, 1.2 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 2.71 (30:35:35) T 32 °C, 1.2 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 2.91 (30:35:35) T 32 °C, 1.2 мл/хв	ACN- MeOH-0.7 % TEA pH 3.06 (30:35:35) T 32 °C, 1.2 мл/хв	Критерії
Параметри	1.37	1.38	1.24	1.35	1.39	1.37	1.35	1.41	1.35	1.43	0.8-1.5	
Коефіцієнт асиметрії (Tf)	0.87	1.15	0.12	1.41	1.27	1.85	0.87	0.89	0.89	0.88	1-10	
Коефіцієнт симетрії (K') («мертвий» об'єм 1.278)	2.40	2.93	1.43	2.99	2.90	3.64	2.40	2.42	2.41	2.40	-	
Час утримування (Rt)	4849	5936	553	6034	6073	6673	5247	5365	5280	5290	>2000	
Число теоретичних тарілок (NTP)												

Таблиця 3 – Апробація різних хроматографічних колонок

Хроматографічна колонка	Характеристики колонки	Хроматограма	Результати
Luna C18 Виробник Phenomenex	Оберненофазовий режим розділення. Розмір: 100 мм x 4.6 мм 3 мкм. Виготовлена з високоочищеного кремнезему з низьким вмістом металу. рН діапазон: 1.5–8.0		Симетричний пік із задовільними параметрами хроматографічної системи (час утримування до 2.5 хв)
Zorbax SB C8 Виробник Agilent Technologies	Оберненофазовий режим розділення. Розмір: 150 мм x 4.6 мм 3.5 мкм. Stable Bond (захищена) рН діапазон 1.0–8.0		Симетричний пік із задовільними параметрами хроматографічної системи (час утримування до 3.0 хв)
InertClone ODS Виробник Phenomenex	Оберненофазовий режим розділення. Розмір: 150 мм x 4.6 мм 3.5 мкм Вуглецеве навантаження – 15.0 %. рН діапазон 2.0–7.5		Симетричний пік із задовільними параметрами хроматографічної системи (час утримування до 3.5 хв)
Zorbax SB Phenyl Виробник Agilent Technologies	Оберненофазовий режим розділення. Розмір: 150 мм x 4.6 мм 3.5 мкм. Stable Bond (захищена) Вуглецеве навантаження – 5.50 %. рН діапазон 1.0–8.0		Несиметричний та вузький пік із незадовільними параметрами хроматографічної системи (час утримування до 2.5 хв)

Таблиця 4 – Матриця експерименту

StdOrder	RunOrder	PtType	Blocks	MeOH	рН	TEA	NTP	A	Tf	Rt
1	1	2	1	30	2.7	32.5	5499	161539	1.37	2.5
2	2	2	1	35	2.7	32.5	5417	161884	1.375	2.659
3	3	2	1	30	3.1	32.5	5305	160211	1.398	2.502
4	4	2	1	35	3.1	32.5	5335	162394	1.412	2.668
5	5	2	1	30	2.9	30	4845	160049	1.396	2.276
6	6	2	1	35	2.9	30	4881	159782	1.4	2.41
7	7	2	1	30	2.9	35	6045	159755	1.369	2.739
8	8	2	1	35	2.9	35	6076	165748	1.399	2.961
9	9	2	1	32.5	2.7	30	4888	162441	1.415	2.352

10	10	2	1	32.5	3.1	30	4911	160117	1.432	2.365
11	11	2	1	32.5	2.7	35	6071	167394	1.393	2.851
12	12	2	1	32.5	3.1	35	6120	166265	1.438	2.888
13	13	0	1	32.5	2.9	32.5	5569	160150	1.382	2.559
14	14	2	1	30	2.7	32.5	5505	161977	1.368	2.496
15	15	2	1	35	2.7	32.5	5535	161681	1.379	2.66
16	16	2	1	30	3.1	32.5	5297	160485	1.403	2.501
17	17	2	1	35	3.1	32.5	5394	161168	1.41	2.667
18	18	2	1	30	2.9	30	4828	160931	1.402	2.276
19	19	2	1	35	2.9	30	4898	159905	1.411	2.411
20	20	2	1	30	2.9	35	6044	160016	1.379	2.733
21	21	2	1	35	2.9	35	6113	165673	1.401	2.957
22	22	2	1	32.5	2.7	30	4934	161679	1.391	2.35
23	23	2	1	32.5	3.1	30	4794	161675	1.452	2.363
24	24	2	1	32.5	2.7	35	6101	164710	1.395	2.845
25	25	2	1	32.5	3.1	35	5985	165546	1.44	2.875
26	26	0	1	32.5	2.9	32.5	5473	160631	1.386	2.557

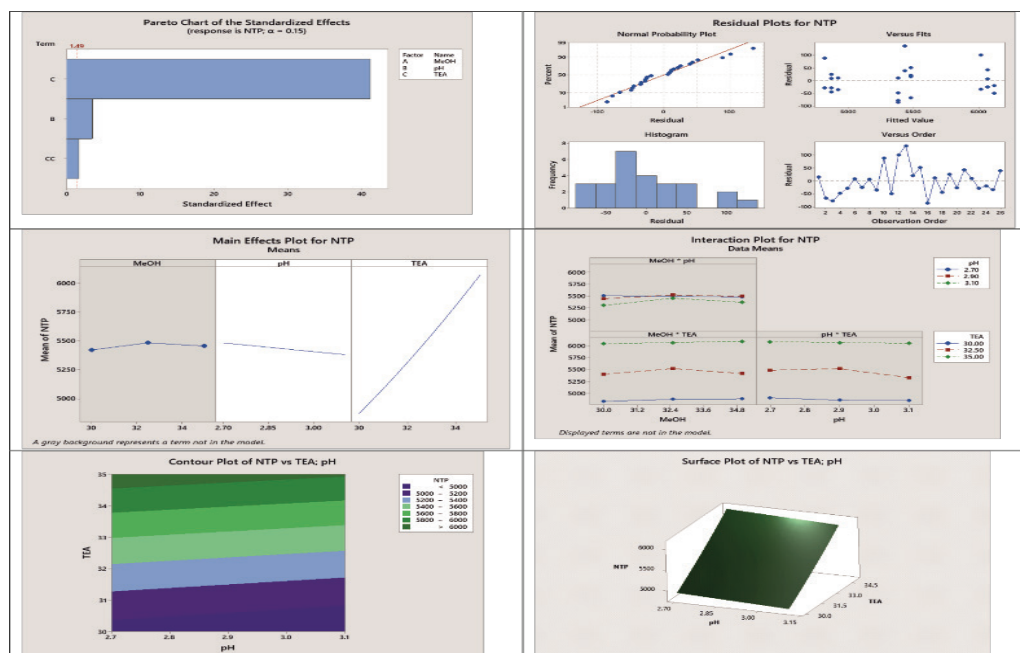


Рис. 2. Результати вивчення хроматографічного відгуку NTP

асиметрії представлено на рис. 3. Як видно з одержаних результатів, найбільший вплив на T_f має рН. Зі зростанням значення рН збільшується T_f .

Вплив змінних на площу піку (A)

Вплив факторів методу (MeOH, TEA та рН) на хроматографічний відгук площа піку представлено на рис. 4. Як видно з одержаних результатів найбільший вплив на A має

TEA, MeOH та їх взаємодія. Зі зростанням TEA зростає A.

Вплив змінних на площу піку (R_t)

Вплив факторів методу (MeOH, TEA та рН) на хроматографічний відгук час утримування представлено на рис. 5. Як видно з одержаних результатів, найбільший вплив на R_t має TEA, MeOH. Зі зростанням TEA зростає R_t .

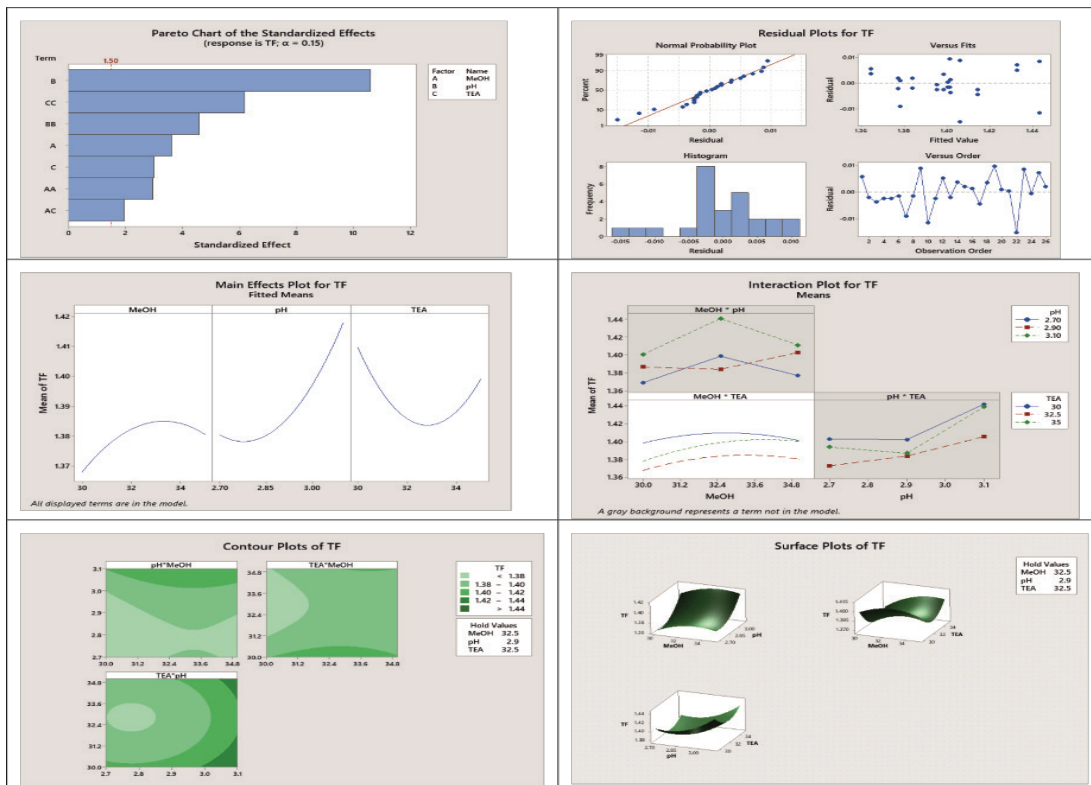


Рис. 3. Результати вивчення хроматографічного відгуку Tf

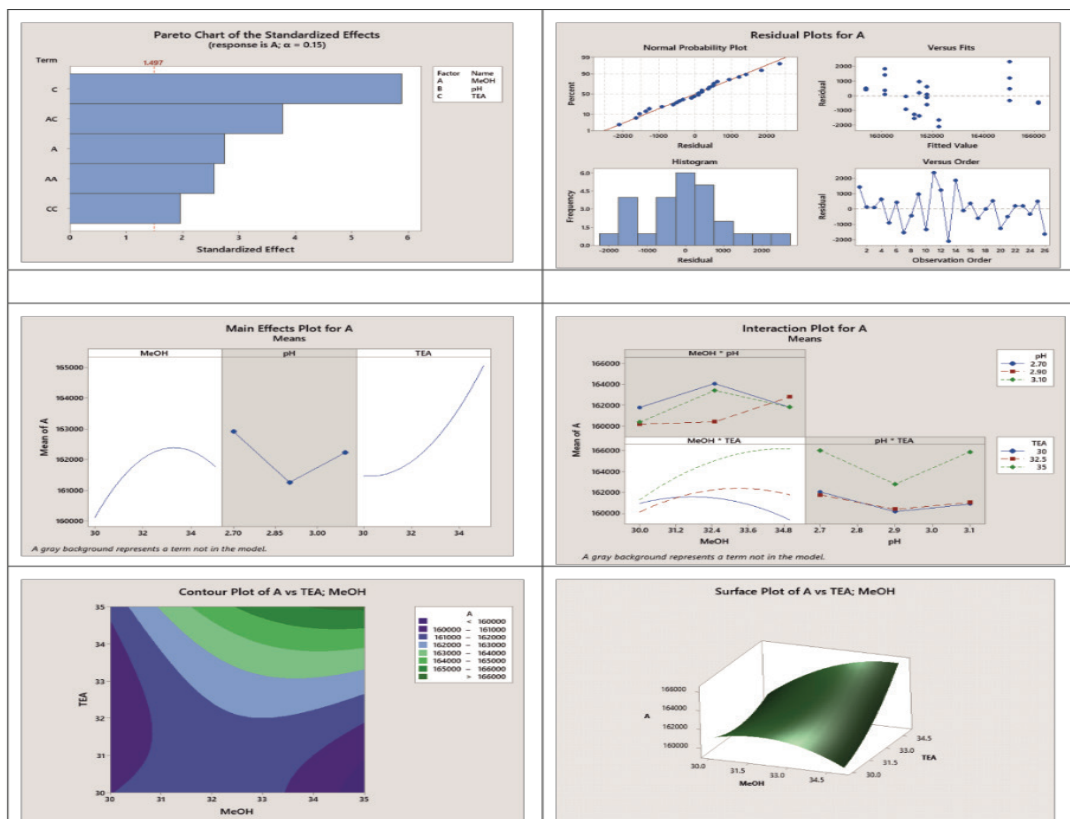


Рис. 4. Результати вивчення хроматографічного відгуку A

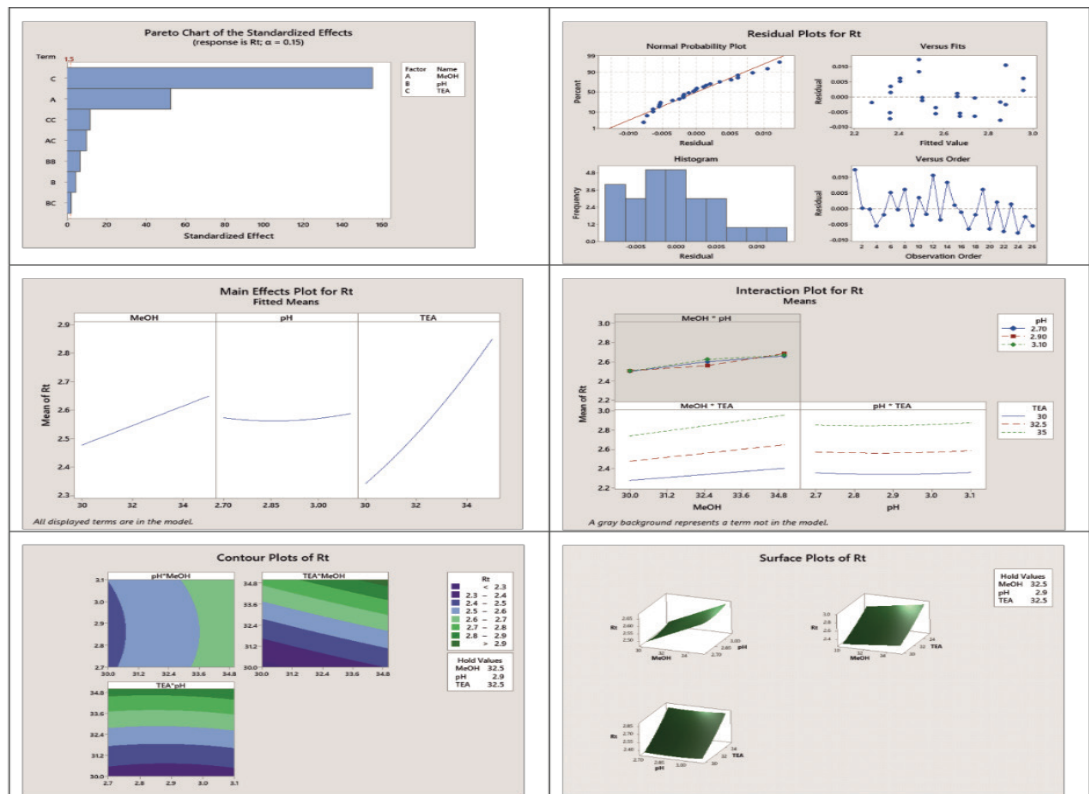


Рис. 5. Результати вивчення хроматографічного відгуку Rt

Оптимізація методу

Для оптимізації методу використовувались такі критерії: NTP, A, Rt – максимальне значення, Tf – значення від 1.0 до 1.5. Результати дослідження представлено на рис. 6. Як видно з рисунку, оптимальне значення рН – 2.8 та співвідношення MeOH та TEA – 35 %. Такі параметри як довжина хвилі детектування, температура та тип колонки були виключені, адже мали низький вплив на зазначені відгуки.

Валідація ВЕРХ методики визначення амлодипіну бесилату в ЛЗ

Для підтвердження надійності результатів розроблену хроматографічну методику валідовано за такими параметрами, як: лінійність, робасність, правильність та прецизійність, відповідно до вимог Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) [20].

Лінійність, діапазон застосування

Результати вивчення основних параметрів лінійної залежності та регресійного аналізу представлено в таблиці 5. Калібрувальний графік зображено на рисунку 7.

Отримані значення відповідають критеріям прийнятності. МВ та МКВ методики становлять 1.39 мкг/мл та 4.21 мкг/мл відповідно. Діапазон застосування знаходився в межах від 10 до 50 мкг/мл.

Правильність та прецизійність

Для вивчення правильності готували модельні суміші з точно відомими концентраціями в межах 80–120 %. Результати вивчення правильності та прецизійності зображено в таблицях 6–7. Отримані значення відповідають критеріям прийнятності, адже не перевищують критично допустимих меж.

Застосування розробленої ВЕРХ методики для кількісного визначення амлодипіну в таблетках

Розроблену ВЕРХ методику було апробовано на таблетках промислового виробництва «Амлодипін» 10 мг АТ Фармак. Отримані результати свідчать про можливість застосування розробленої ВЕРХ методики для аналізу ЛЗ на основі амлодипіну бесилату (табл. 8).

Робасність

Для вивчення робасності вивчали зміни коефіцієнта асиметрії та часу утримування залежно від варіації температури (28–32 °С) та швидкості потоку (0.8–1.2 мл/хв).

Отримані результати, зображені в таблиці 9, свідчать про те, що розроблена методика є робасною, адже невеликі зміни температури (± 2 °С) та швидкості потоку (± 0.2 мл/хв) не мають суттєвого впливу.

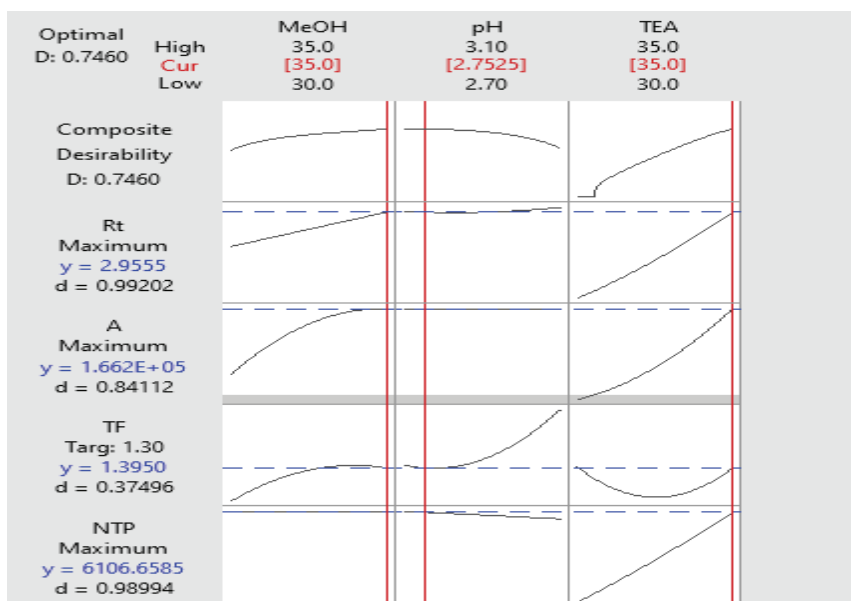


Рис. 6. Результати оптимізації ВЕРХ методики визначення амлодипіну на колонці Luna C8 з оптимальною рухомою фазою в складі ACN – MeOH – 0.7 % TEA pH 2.8 у співвідношеннях 30–35–35

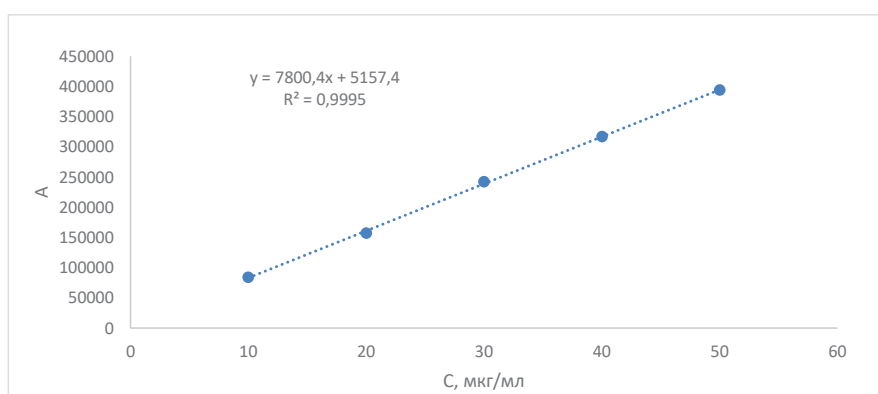


Рис. 7. Калібрувальний графік

Таблиця 5 – Результати вивчення лінійності

Параметр	Значення	Критерій	Висновок
$b \pm (S_b)$	7800.40 ± (99.11)	-	Відповідає
$a \pm (S_a)$	5158.82 ± (3287.24)	$ a \leq \Delta a = 9126.84$	Відповідає
Δa	9126.84	-	Відповідає
Δb	275.19	-	Відповідає
R^2	0.9995	> 0.9980	Відповідає
МВ, мкг/мл = $3.3 S_a/b$	1.3907	-	Відповідає
МКВ, мкг/мл = $10 S_a/b$	4.214	-	Відповідає
Діапазон концентрацій, мкг/мл	10.00-50.00	-	Відповідає

Таблиця 6 – Результати вивчення валідаційного параметру правильність

Модельні розчини	Вміст амлодипіну, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100\%$
	Введено, $X_i = (C_i/C_{is}) \cdot 100\%$	Знайдено, $Y_i = (A_i/A_{is}) \cdot 100\%$	
M ₁	79.01	80.08	101.35
M ₂	80.09	80.05	99.95

M ₃	80.09	79.99	99.88
M ₄	100.03	100.01	99.98
M ₅	99.98	100.04	100.06
M ₆	100.30	100.23	99.93
M ₇	120.03	119.98	99.96
M ₈	120.00	120.07	100.06
M ₉	120.13	119.95	99.78
Середнє значення, Z, %			100.10
Стандартне відхилення, S _z , %			0.53
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95\%, 8) \cdot S_z = 2.3060 S_z, \%$			1.22
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta_{\Delta z} = 2.4 \%$			Виконується (1.22 < 2.4)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 , \%$			0.10
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta \%$			Виконується (0.10 < 0.51)
			Загальний висновок про методу

Таблиця 7 – Результати вивчення валідаційного параметру прецизійність

№ розчину	Величина Z, %					
	1 дослід	2 дослід	3 дослід			
1	100.15	99.99	100.13			
2	99.98	100.02	99.94			
3	99.88	100.11	100.00			
4	100.20	100.20	100.07			
5	100.13	99.96	100.06			
6	100.05	99.91	99.99			
Середнє Z (%)				100.07	100.03	100.03
RSD _x , %				0.12	0.10	0.07
Відносне стандартне відхилення, RSD _z (%)				0.10		
Відносний довірчий інтервал, Δ_z				0.10 ≤ 2.4		
Критичне значення збіжності результатів $\Delta_{\Delta z}, \%$				2.4		

Таблиця 8 – Результати кількісного визначення амлодипіну бесилату в таблетках

Лікарський засіб	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
Таблетки «Амлодипін» 10 мг, АТ Фармак	0.0102 0.0101 0.0098 0.0099 0.0100 0.0103	$\bar{m} = 0.010$ г $S = 9.31 \times 10^{-5}$ $t = 2.57$ $\Delta x = 2.39 \times 10^{-4}$ RDS = 2.07 $\varepsilon = 2.39 \%$

Таблиця 9 – Результати вивчення валідаційного параметру робастність

Параметри		Коефіцієнт асиметрії (Tf)	Час утримування (Rt)
Швидкість потоку, мл/хв	0.8	1.37	3.63
	1	1.38	2.93
	1.2	1.35	2.5
Температура, °C	28	1.35	2.99
	30	1.38	2.93
	32	1.39	2.90

Імплементация принципів «зеленої» хімії при розробці ВЕРХ методики визначення амлодипіну в лікарських засобах

Сучасні тенденції фармацевтичного аналізу передбачають імплементацию принципів екологічної безпеки під час розробки методик аналізу субстанцій та ЛЗ. Для вивчення

профілю екологічності розробленої ВЕРХ методики ми використовували інструменти Analytical GREENness (AGREE) та Modified GAPI (MOGAPI) [21–22].

Отримані результати (рис. 8) свідчать про відмінний зелений результат. Екологічний профіль розробленої ВЕРХ методики визначення

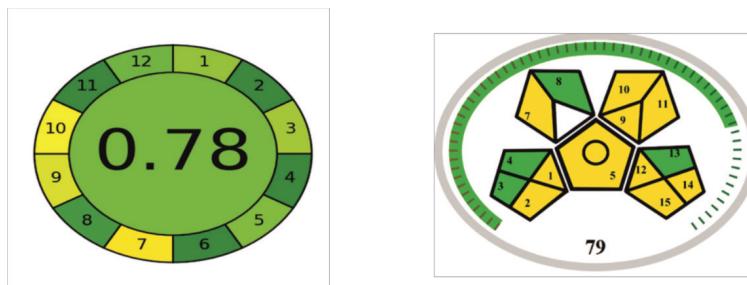


Рис. 8. Результати вивчення екологічності розробленої ВЕРХ методики інструментами AGREE та MOGAPI

амлодипіну в ЛЗ вдалося досягти шляхом зменшення використання токсичних реактивів, скорочення часу аналізу, ізократичним елююванням та мінімізацією пробопідготовки.

ВИСНОВКИ. Розроблено просту, експресну та «зелену» ВЕРХ методику визначення амлодипіну в таблетках, яка може застосовуватися для проведення контролю якості готових лікарських форм амлодипіну, вивчення стабільності, вивчення впливу змін на готові лікарські форми у разі запровадження нових виробників допоміжних

речовин, зміни технології виготовлення, зміни складу препаратів та інших процесів життєвого циклу готових лікарських форм амлодипіну. У роботі показано сучасні підходи до розробки методики з використанням QbD, окрім того, представлено апробацію різних хроматографічних колонок із різною ціною політикою. Проведено валідацію аналітичної методики. Діапазон застосування знаходився в межах від 10 до 50 мкг/мл. Інструментами AGREE (0.78) та MOGAPI (79) показано, що розроблена ВЕРХ методика є екологічно безпечною.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gonchar A., Sholoiko N. Consumption analysis of two-component fixed combinations of medicines for arterial hypertension treatment in Ukraine as one of the stages for evaluation of their reimbursement prospects. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. Vol. 4, No. 38. P. 19–27. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.263733>
2. PubChem – National Library of Medicine. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> Accessed on 31 May 2024
3. European Pharmacopoeia. 11 ed. (2022). URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur.-11th-edition> (accessed on 22 March 2023)
4. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. Rockville, Md.: United States Pharmacopoeial Convention, Inc. URL: <https://www.uspnf.com> (accessed on 22 March 2023)
5. Jeelani S., Kouznetsova N. A new stability-indicating HPLC-UV method for determination

of amlodipine besylate and its impurities in drug substance. *Heliyon*. 2023. Vol. 9, No. 9. P. e19993.

6. Sharma M., Kothari C., Sherikar O., Mehta P. Concurrent estimation of amlodipine besylate, hydrochlorothiazide and valsartan by RP-HPLC, HPTLC and UV-spectrophotometry. *Journal of chromatographic science*. 2014. Vol. 52, № 1. P. 27–35.

7. Kavathia A., Misra M. Development and validation of RP-HPLC and UV-spectrophotometric methods for rapid simultaneous estimation of amlodipine and benazepril in pure and fixed dose combination. *Arabian journal of chemistry*. 2017. Vol. 10. P. S3021–S3028.

8. Malesuik M. D., Cardoso S. G., Bajerski L., Lanzanova, F. A. Determination of amlodipine in pharmaceutical dosage forms by liquid chromatography and ultraviolet spectrophotometry. *Journal of AOAC international*. 2006. Vol. 89, № 2. P. 359–364.

9. Maimoon S., Reddy K. N. K., Swetha P. RP-HPLC method development and validation for simultaneous estimation of Amlodipine besylate and Telmisartan

in tablet dosage form. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. 2017. Vol. 5, № 1. P. 74.

10. Mohammadi A., Rezanour N., Dogaheh M. A., Bidkorbeh F. G., Hashem M., Walker R. B. A stability-indicating high performance liquid chromatographic (HPLC) assay for the simultaneous determination of atorvastatin and amlodipine in commercial tablets. *Journal of chromatography B*. 2007. Vol. 846, № 1–2. P. 215–221.

11. Alaama M., Uddin A. H., Mohamad H. J., Amiruddin N. S., Abbas S. A. Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatographic method for determination of amlodipine. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 14, No. 4. P. 663–669.

12. Kumaraswamy G., Ravindra N., Jyothsna B. Development and validation of a reversed-phase HPLC method for simultaneous determination of Aspirin, Atenolol and Amlodipine in capsules dosage forms. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2014. Vol. 4, № 3. P. 116–120.

13. Gigopulu O., Godzo H., Atanasovska B., Gjorgievska M. Z., Panovska A. P., Tonic-Ribarska J., Nakov, N. Green RP-HPLC method for impurity profile of amlodipine in tablets. *Archives of Pharmacy*. 2024. Vol. 74, № 2. P. 216–234.

14. Yenduri S., Sulthana H., Koppuravuri N. P. Sustainability evaluation of existed HPLC based analytical methods for quantification of amlodipine besylate and telmisartan using RGB model: A whiteness approach. *Green Analytical Chemistry*. 2023. Vol. 6. P. 100074.

15. Shamshad H., Naz A., Mirza A. Z. Reverse phase HPLC method for the simultaneous determination of cetirizine, verapamil / Diltiazem and amlodipine. *Analytical*

and Bioanalytical Chemistry Research. 2021. Vol. 8, № 2. P. 139–145.

16. Owolabi M. A., Soremi E. M., Ajala O. S. Reversed phase HPLC method development and validation for the analysis of amlodipine besylate in tablets dosage form and human plasma.: <https://doi.org/10.51412/psnnjp.2023.38>. *The Nigerian Journal of Pharmacy*. 2023. Vol. 57, № 2. P. 774–783. URL: <https://www.psnnjp.org/index.php/home/article/view/502>

17. Patel D. B., Mehta F. A., Bhatt K. K. Simultaneous estimation of amlodipine besylate and indapamide in a pharmaceutical formulation by a high performance liquid chromatographic (RP-HPLC) method. *Scientia pharmaceutica*. 2012. Vol. 80. P. 581.

18. Attimarad M., Venugopala K. N., SreeHarsha N., Aldhubiab B. E., Nair A. B. Validation of rapid RP-HPLC method for concurrent quantification of amlodipine and celecoxib in pure and formulation using an experimental design. *Microchemical journal*. 2020. Vol. 152. P. 104365.

19. ICH I. (2023). Q9 (R1) Quality Risk Management. In *International conference on harmonization of technical requirements for registration of Pharmaceuticals for Human use considerations*.

20. ICH Q2 (R2) Validation of Analytical Procedures – Scientific guideline. Geneva, 2023. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline> (accessed on 24 June 2024).

21. Pena-Pereira F., Wojnowski W., Tobiszewski M. AGREE – Analytical GREENness metric approach and software. *Analytical chemistry*. 2020. 9 Vol. 2, № 14. P. 10076–10082.

22. Mansour F. R., Plotka-Wasyłka J., Locatelli, M. Modified GAPI (MoGAPI) tool and software for the assessment of method greenness: case studies and applications. *Analytica*. 2024. Vol. 5, № 3. P. 451–457.

REFERENCES

1. Gonchar, A., & Sholoiko, N. (2022). Consumption analysis of two-component fixed combinations of medicines for arterial hypertension treatment in Ukraine as one of the stages for evaluation of their reimbursement prospects. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4(38), 19–27. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.263733>

2. PubChem – National Library of Medicine. (2024). Retrieved from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> Accessed on 31 May 2024

3. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia. 11 ed. (2022). Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition> (accessed on 22 March 2023).

4. The United States Pharmacopeia. (2021). The National Formulary. Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Retrieved from: <https://www.uspnf.com> (accessed on 22 March 2023) .

5. Jeelani, S., & Kouznetsova, N. (2023). A new stability-indicating HPLC-UV method for determination of amlodipine besylate and its impurities in drug substance. *Heliyon*, 9(9), e19993.

6. Sharma, M., Kothari, C., Sherikar, O., & Mehta, P. (2014). Concurrent estimation of amlodipine besylate, hydrochlorothiazide and valsartan by RP-HPLC, HPTLC and UV–spectrophotometry. *Journal of chromatographic science*, 52(1), 27–35.

7. Kavathia, A., & Misra, M. (2017). Development and validation of RP-HPLC and UV-spectrophotometric methods for rapid simultaneous estimation of amlodipine and benazepril in pure and fixed dose combination. *Arabian journal of chemistry*, 10, S3021–S3028.

8. Malesuik, M. D., Cardoso, S. G., Bajerski, L., & Lanzanova, F. A. (2006). Determination of amlodipine in pharmaceutical dosage forms by liquid chromatography and ultraviolet spectrophotometry. *Journal of AOAC international*, 89(2), 359–364.

9. Maimoon, S., Reddy, K. N. K., & Swetha, P. (2017). RP-HPLC method development and validation for simultaneous estimation of Amlodipine besylate and Telmisartan in tablet dosage form. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 5(1), 74.

10. Mohammadi, A., Rezanour, N., Dogaheh, M. A., Bidkorbeh, F. G., Hashem, M., & Walker, R. B. (2007). A stability-indicating high performance liquid

chromatographic (HPLC) assay for the simultaneous determination of atorvastatin and amlodipine in commercial tablets. *Journal of chromatography B*, 846(1–2), 215–221.

11. Alaama, M., Uddin, A. H., Mohamad, H. J., Amiruddin, N. S., & Abbas, S. A. (2015). Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatographic method for determination of amlodipine. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(4), 663–669.

12. Kumaraswamy, G., Ravindra, N., & Jyothsna, B. (2023). Development and validation of a reversed-phase HPLC method for simultaneous determination of Aspirin, Atenolol and Amlodipine in capsules dosage forms. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*, 4(3), 116–120.

13. Gigopulu, O., Godzo, H., Atanasovska, B., Gjorgievska, M. Z., Panovska, A. P., Tonic-Ribarska, J., ... & Nakov, N. (2024). Green RP-HPLC method for impurity profile of amlodipine in tablets. *Archives of Pharmacy*, 74 (Notebook 2), 216–234.

14. Yenduri, S., Sulthana, H., & Koppuravuri, N. P. (2023). Sustainability evaluation of existed HPLC based analytical methods for quantification of amlodipine besylate and telmisartan using RGB model: A whiteness approach. *Green Analytical Chemistry*, 6, 100074.

15. Shamshad, H., Naz, A., & Mirza, A. Z. (2021). Reverse phase HPLC method for the simultaneous determination of cetirizine, verapamil/Diltiazem and amlodipine. *Analytical and Bioanalytical Chemistry Research*, 8(2), 139–145.

16. Owolabi, M. A., Soremi, E. M., & Ajala, O. S. (2023). Reversed phase HPLC method development and validation for the analysis of amlodipine besylate

in tablets dosage form and human plasma.: <https://doi.org/10.51412/psnnjp.2023.38>. *The Nigerian Journal of Pharmacy*, 57(2), 774–783. Retrieved from: <https://www.psnnjp.org/index.php/home/article/view/502>

17. Patel, D. B., Mehta, F. A., & Bhatt, K. K. (2012). Simultaneous estimation of amlodipine besylate and indapamide in a pharmaceutical formulation by a high performance liquid chromatographic (RP-HPLC) method. *Scientia pharmaceutica*, 80(3), 581.

18. Attimarad, M., Venugopala, K. N., SreeHarsha, N., Aldhubiab, B. E., & Nair, A. B. (2020). Validation of rapid RP-HPLC method for concurrent quantification of amlodipine and celecoxib in pure and formulation using an experimental design. *Microchemical journal*, 152, 104365.

19. ICH, I. (2023). Q9 (R1) Quality Risk Management. In *International conference on harmonization of technical requirements for registration of Pharmaceuticals for Human use considerations*.

20. ICH Q2 (R2) Validation of Analytical Procedures – Scientific guideline. (2023). Geneva. Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline> (accessed on 24 June 2024).

21. Pena-Pereira, F., Wojnowski, W., & Tobiszewski, M. (2020). AGREE–Analytical GREENness metric approach and software. *Analytical chemistry*, 92(14), 10076–10082.

22. Mansour, F. R., Plotka-Wasyłka, J., & Locatelli, M. (2024). Modified GAPI (MoGAPI) tool and software for the assessment of method greenness: case studies and applications. *Analytica*, 5(3), 451–457.

Адреса для листування: tverdun_mamy@tdmu.edu.ua

M. M. Horyn

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

OPTIMIZATION OF THE HPLC METHOD FOR THE DETERMINATION OF AMLODIPINE IN TABLETS USING THE APPROACH “QUALITY BY DESIGN”

Summary

Introduction. To ensure the safety and effectiveness of medicinal products, reliable, express and simple methods for quantitative determination of active pharmaceutical ingredients in drugs are required. Calcium channel blockers (CCBs) are often used in the treatment protocols of arterial hypertension, both in monodrugs and in combination drugs. Amlodipine (AML) is a representative of CCBs. The methods for quantitative determination of amlodipine given in pharmacopoeias have some drawbacks, therefore they need to be optimized using modern approaches.

The aim of the work was to develop a rapid, simple and "green" HPLC method for the determination of amlodipine besylate in medicinal products using Quality by Design (QbD) approaches.

Research Methods. The study was performed using a Shimadzu LC-2050 C liquid chromatograph with a diode array detector, LabSolutions software was used to obtain chromatograms and integrate the results. Chromatographic columns: Luna C8 (100 x 4.6 mm 3 μm), Luna C18 (100 x 4.6 mm 3 μm), InertClone ODS (150 x 4.6 mm 3.5 μm), Zorbax SB C8 (150 x 4.6 mm 3.5 μm) and Zorbax SB Phenyl (150 x 4.6 mm 3.5 μm). Amlodipine besylate (AML) CRS (purity ≥98%) was purchased from Sigma-Aldrich Chemicals Co. (St. Louis, MO, USA), amlodipine besylate tablets "Amlodipine" 10 mg "Farmak" was purchased from a local pharmacy.

Results and Discussion. The method was optimized using QbD, using a three-level factorial design, taking into account the main factors of the method (ratio of methanol (MeOH), triethylamine (TEA) and pH value) that affect the chromatographic response (number of theoretical plates (NTP), peak area (A), retention time (Rt) and asymmetry coefficient (Tf)). The proposed chromatographic conditions were based on isocratic elution of amlodipine besylate with a mobile phase composed of: acetonitrile (ACN) – MeOH – 0.7% TEA with adjustment

to pH 2.81 using 88% phosphoric acid in the ratio 30-35-35. Optimal chromatographic conditions: temperature – 30°C, flow rate – 1 ml/min, detection wavelength – 237 nm, retention time up to 3 min. The described conditions with satisfactory parameters of the chromatographic system were tested on various columns: Luna C8 (100 x 4.6 mm 3 µm), Luna C18 (100 x 4.6 mm 3 µm), InertClone ODS (150 x 4.6 mm 3.5 µm), Zorbax SB C8 (150 x 4.6 mm 3.5 µm). For the optimized HPLC method for the determination of amlodipine besylate in drugs, various alkyl columns can be used as a stationary phase. The developed method for the determination of amlodipine besylate is universal, because when testing different types of columns, it remains express and with satisfactory parameters of the chromatographic system. The obtained results expand the possibilities of using the developed method for laboratories with a small arsenal of chromatographic columns, since the work also shows columns with different pricing policies (Phenomenex – cheaper, Agilent – expensive). The validation of the HPLC method was carried out according to the following parameters: linearity, robustness, accuracy and precision in accordance with the requirements of the International conference on harmonization (ICH). The limit of detection (LOD) and the limit of quantification (LOQ) of the method are 1.39 µg/ml and 4.21 µg/ml, respectively. The range of application was within 10 to 50 µg/ml. The results of the study of the accuracy (99.88-101.35%) and precision (RSD < 2.0%) of the developed HPLC method meet the acceptance criteria. The principles of "green" chemistry were successfully implemented in the developed HPLC method, which was confirmed by the results of the study of environmental friendliness using the AGREE (0.78) and MOGAPI (79) tools.

Conclusions. A simple, express and "green" HPLC method for the determination of amlodipine has been developed for quality control of finished dosage forms, studying the stability of finished dosage forms, studying the impact of changes on finished dosage forms when introducing new manufacturers of excipients, when changing manufacturing technology, changing the composition of drugs and other processes of the life cycle of finished dosage forms of amlodipine.

KEY WORDS: amlodipine besylate; quantification; HPLC; Quality by Design; tablets.

О. В. Мазулін, Л. А. Фуклева, Г. В. Мазулін
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ТРАВИ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО (*THYMUS VULGARIS L.*).

Вступ. Актуальність дослідження жирнокислотного складу трави чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris L.*) обумовлена накопиченням біологічно активних речовин з високою фармакологічною активністю та широким застосуванням рослинної сировини та лікарських засобів у сучасній медицині. Вивчення компонентного складу жирних кислот рослинної сировини є своєчасним і необхідним для її стандартизації, розробки нових лікарських засобів та розширення призначення з лікувальною та профілактичною метою.

Мета роботи. Дослідження якісного складу і кількісного вмісту жирних кислот у траві чебрецю звичайного під час його цвітіння та визначення переважаючих сполук цього класу, які притаманні для досліджуваного виду.

Матеріали та методи. Траву чебрецю звичайного заготовлено у червні-серпні 2023 р. під час цвітіння у Запорізькій обл. (с. Володимирівка), відповідно до вимог ДФУ. Для аналізу жирнокислотного складу трави використовували метод газорідної хроматографії (ГРХ) на приладі «HP 6890 series», обладнаному полум'яно-іонізаційним детектором. Капілярна колонка DB-5ms (30 м x 0,250 мм x 0,25 мкм). Температура термостата колонки – 196°C, інжектора – 250°C, детектора – 275°C. Газ-носієй – азот, швидкість потоку – 40 мл/хв, об'єм проби – 1 мкл.

В якості стандартних зразків ми використовували зразки України ДСЗУ-265-00008.

Результати. Під час досліджень у н-гексановому екстракті з трави чебрецю звичайного було ідентифіковано та визначено кількісний вміст 10 жирних кислот. У траві досліджуваної рослини домінували ненасичені жирні кислоти: ліноленова (28,17 ± 2,19%), олеїнова (24,11 ± 2,23%), лінолева (20,82 ± 2,56%), ейкозадієнова (1,74 ± 0,16%), гондоїнова (0,42 ± 0,04%). Насичені жирні кислоти в складі досліджуваної трави склали: пальмітинова (14,28 ± 1,42%), стеаринова (5,36 ± 0,50%), бегенова (2,59 ± 0,26%), пальмітоолеїнова (2,47 ± 0,25%), міристинова (0,10 ± 0,01%).

Висновки. У результаті проведених досліджень трави *Thymus vulgaris L.* виявлено 10 жирних кислот; їхній склад та кількісний вміст визначено методом ГРХ. Встановлено переважання ненасичених жирних кислот. Високий вміст ненасичених жирних кислот дає змогу прогнозувати потенційну протизапальну, гепатозахисну, антиоксидантну та ліпопротекторну активність трави рослини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *thymus vulgaris L.*; трава; ненасичені; насичені жирні кислоти; метод газорідної хроматографії.

ВСТУП. Актуальним завданням сучасної фармакогнозії є фітохімічне вивчення перспективних культивованих рослин для розробки нових лікарських засобів з вираженою протизапальною, протимікробною, гепатозахисною, антиоксидантною та ліпопротекторною біологічною активністю [1–3].

Поліненасичені жирні кислоти відіграють важливу роль в організмі людини. Найбільш важливі це лінолева, ліноленова та арахідонова кислота, які є незамінними. Вони регулюють обмін біологічно активних речовин на рівні клітинних мембран, забезпечують нормальний ріст та розвиток організму, обумовлюють міцність стінок судин, підвищують стійкість організму до шкідливого впливу ультрафіолетового та радіаційного випромінювання, виявляють виражену

протизапальну, антиоксидантну та імуномодельючу дію. З жирних кислот під дією ферментів в організмі людини утворюється оцтова кислота, яка має високу реакційну активність у багатьох важливих біохімічних реакціях. При цьому може спостерігатися покращення кровообігу, вплив на масу тіла, підвищення репродуктивної функції [4; 5; 6].

Лінолева та олеїнова поліненасичені кислоти мають важливе значення для підтримки стану серцево-судинної системи, знижують рівень холестерину в крові та мають виражені протизапальні властивості. Ліноленова кислота важлива для здоров'я нервової системи, оскільки є попередником ейкозаноїдів, які відіграють важливу роль у регуляції запальних процесів. Пальмітинова насичена жирна кислота відіграє роль в енергетичному обміні клітин, а також впливає на стабільність мембран клітин. Міристинова насичена

жирна кислота, має антибактеріальні властивості, дуже часто використовується в косметичних засобах для покращення структури шкіри [7; 8].

Перспективним для сучасної фітотерапії є одержання фітоекстрактів з високим вмістом жирних кислот з рослинної сировини видів роду чебрець (*Thymus* L.), які мають переважно поліненасичену структуру та виявляють виражену протизапальну, антимікробну та антиоксидантну активність [9; 10].

Види поліморфного роду *Thymus* L. (Чебрець) з давніх давен відомі в різних країнах світу як джерела отримання ефективних фітопрепаратів протизапальної, протимікробної та протипухлинної дії. Вони нараховують до 400 видів, з яких у сучасній флорі України ідентифіковано лише до 50. Перспективним для країн центральної Європи, Середземномор'я та України є вид чебрець звичайний (*Thymus vulgaris* L.). В країнах Європи розповсюджені також: *Thymus vulgaris* L., два підвиди *Th. zygis* L. (*Th. zygis* var. *gracilis* Bois. – ч. іспанський білий тонкий; *Th. zygis* var. *floribundus* Bois. – ч. іспанський білий квітучий [11]. У траві та насінні видів роду *Thymus* L. встановлено накопичення ефірної та жирної олії, дубильних речовин, тритерпенових сапонінів, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, полісахаридів, вітамінів, амінокислот, макро- та мікроелементів [12; 13].

Окрім широкого спектра біологічно активних сполук, трава чебрецю звичайного містить і важливі для організму людини поліненасичені жирні кислоти [14; 15]. Разом з тим, до цього часу досліджень присутності та вмісту цих біологічно активних сполук у траві *Thymus vulgaris* L. проводилось недостатньо.

У літературних джерелах відсутня інформація про накопичення жирних кислот у траві цього виду під час вегетації в умовах України. Тому ми провели дослідження з визначення присутності та накопичення жирних кислот у сировині, зібраній у період цвітіння в червні-серпні 2023 року.

МЕТА РОБОТИ. Дослідження якісного складу і кількісного вмісту жирних кислот у траві чебрецю звичайного під час його цвітіння та визначення переважаючих сполук цього класу, які притаманні для досліджуваного виду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Траву *Thymus vulgaris* L. заготовлено у 2023 р. під час

цвітіння (червень-серпень) у Запорізький обл., с. Володимирівка, відповідно до вимог ДФУ [11]. Сушіння здійснювали до повітряно-сухого стану у сушильній шафі «Termolab СНОЛ 24/350» (Україна) за температурою 35°C при товщині шару ($l=10$ мм) до залишкової втрати в масі при висушуванні не більше 10%. Ідентифікацію і визначення кількісного вмісту жирних кислот здійснювали методом газорідинної хроматографії на приладі «HP 6890 series». Використовували капілярну колонку DB – 5 ms розміром 30 м x 250 мкм за таких умов: температура термостата – 196°C, інжектора – 250°C, детектора – 275°C. Газ-носії – азот, швидкість потоку – 40 мл/хв, об'єм проби – 1 мкл. В якості стандартних зразків використовували сполуки за вимогами ДСЗУ 263-00008 (Україна).

Методика: наважку повітряно-сухої трави подрібнювали і екстрагували н-гексаном (1:2) впродовж 4 год. Екстрагент відганяли до сухого залишку. Метилування н-гексанової фракції здійснювали 5 мл 2 М розчину натрію метилату в метанолі. Хроматографування дериватизованих проб здійснювали за вище вказаних умов. Розрахунок вмісту компонентів проводили методом внутрішньої нормалізації [16].

Результати обробляли із застосуванням програми «Statistica 60 for Windows» (StatSoft Inc, №AXXR712D833214FANS).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Під час досліджень у н-гексановому екстракті з трави чебрецю звичайного ідентифіковано та визначено кількісний вміст 10 жирних кислот. Отримані результати наведено на рис. 1, 2 і в табл. 1.

У найбільшій мірі в складі досліджуваної трави чебрецю звичайного були присутні біологічно активні ненасичені жирні кислоти до 75,26% з високою фармакологічною активністю: ліноленова ($28,17 \pm 2,19\%$), олеїнова ($24,11 \pm 2,23\%$), лінолева ($20,82 \pm 2,56\%$), ейкозадієнова ($1,74 \pm 0,16\%$), гондоїнова ($0,42 \pm 0,04\%$).

Насичені жирні кислоти в складі досліджуваної трави склали до 24,80%: пальмітинова ($14,28 \pm 1,42\%$), стеаринова ($5,36 \pm 0,50\%$), бегенова ($2,59 \pm 0,26\%$), пальмітоолеїнова ($2,47 \pm 0,25\%$), міристинова ($0,10 \pm 0,01\%$).

Аналіз отриманих результатів свідчить про доцільність досліджень якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот у рослинній сировині *Thymus vulgaris* L., адже вони виявляють гепатопротекторну, антимікробну,

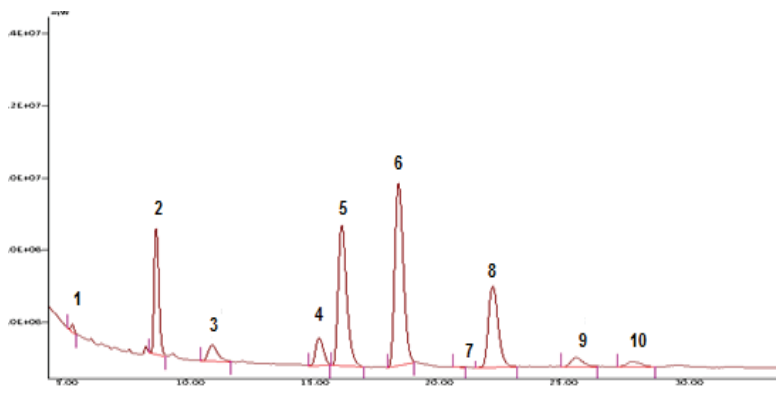


Рис. 1. Компонентний склад метилових естерів жирних кислот трави *Thymus vulgaris* L. (Запорізька обл., с. Володимирівка, 2023 р.): 1. Міристинова; 2. Пальмітинова; 3. Пальмітоолеїнова; 4. Стеаринова; 5. Олеїнова; 6. Ліолева; 7. Гондоїнова; 8. Ліоленова; 9. Ейкозадієнова; 10. Бегенова

Таблиця 1 – Кількісний вміст жирних кислот у н-гексановому екстракті з трави *Thymus vulgaris* L. (Запорізька обл., с. Володимирівка, 2023 р.), ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$)%, $\mu=6$

Метиліві естери жирних кислот	Індекс кислоти	Час утримання, хв.	Кількісний вміст компонентів (%)
Насичені жирні кислоти			
Міристинова (тетрадеканова)	C14:0	4,468	0,10 ± 0,01
Пальмітинова (гексадеканова)	C16:0	8,053	14,28 ± 1,42
Пальмітоолеїнова	C16:1	8,580	2,47 ± 0,25
Стеаринова (октадеканова)	C18:0	13,897	5,36 ± 0,50
Бегенова	C22:0	29,340	2,59 ± 0,26
Вміст суми насичених жирних кислот			24,80
Ненасичені жирні кислоти			
Олеїнова	C18:1	15,613	24,11 ± 2,23
Ліолева (октадекадієнова)	C18:2	17,757	20,82 ± 2,56
Гондоїнова	C20:1	20,038	0,42 ± 0,04
Ліоленова (октадекатрієнова)	C18:3	21,340	28,17 ± 2,19
Ейкозадієнова	C20:2	27,778	1,74 ± 0,16
Вміст суми ненасичених жирних кислот			75,26

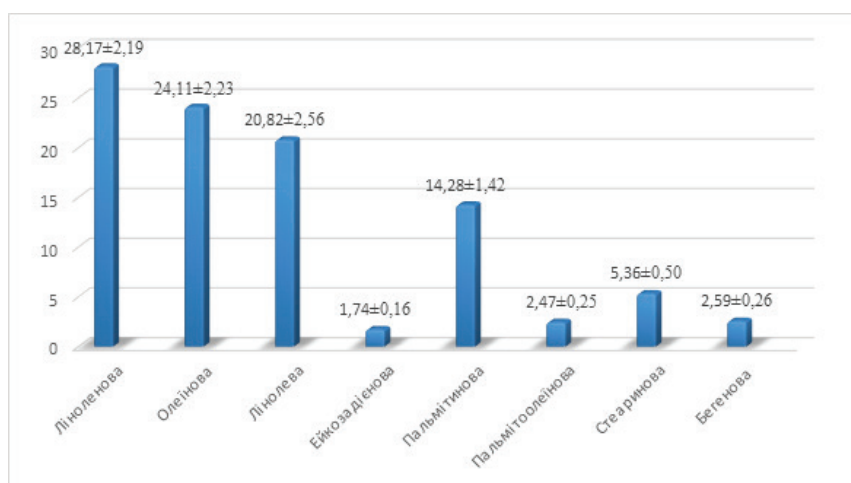


Рис. 2. Співвідношення переважаючих жирних кислот у траві *Thymus vulgaris* L. (%)

антиоксидантну та ліпопротекторну дію [2; 3; 7]. Важливо зазначити, що присутність ненасичених жирних кислот в найбільшій ступені стимулюють цю фармакологічну активність, особливо накопичення ліноленової, олеїнової, лінолевої, ейкозодієнової та гондоїнової кислоти.

Що стосується обговорення отриманих результатів, то насіння культивованого виду *Thymus vulgaris* L. також містило цінні жирні кислоти та інші ліпофільні сполуки з вираженою антимікробною дією [7]. До них були віднесені такі раніше ідентифіковані компоненти як анісол (1,85%); пальмітинова кислота (19,89%); пальмітоолеїнова кислота (2,26%); ліноленова кислота (36,41%); тетрадеценол (0,77%); міристинова кислота (2,49%); олеїнова кислота (31,59%); стеаринова кислота (1,60%); ейкозил ацетат (0,54%); пентадеканова кислота (2,60%).

Варто відзначити, що вміст та накопичення жирних кислот під час вегетації було досліджено у різних видах з таких родів родини Lamiaceae як чебрець (*Thymus*), лаванда (*Lavandula*), чабер (*Satureja*), материнка (*Origanum*), базилік (*Basilicum*), шавлія (*Salvia*) тощо [17–19]. Проведений порівняльний аналіз підтверджує, що лікарські рослини родини Lamiaceae є найбільш цінними джерелами ненасичених жирних кислот, переважно ω -3 (ліноленової кислоти).

Загалом, *Thymus vulgaris* L. є перспективним джерелом ненасичених жирних кислот,

особливо завдяки високому вмісту олеїнової кислоти (ω -9), що відрізняє його серед інших рослин зі споріднених таксонів, і може бути цінним для застосувань, де потрібен збалансований профіль ω -3, ω -6 і ω -9.

ВИСНОВКИ. 1. У результаті проведених досліджень трави *Thymus vulgaris* L. встановлено накопичення 10 жирних кислот; їхній склад та кількісний вміст визначено методом ГРХ. Визначено переважання ненасичених жирних кислот таких як ліноленова ($28,17 \pm 2,19\%$), олеїнова ($24,11 \pm 2,23\%$), лінолева ($20,82 \pm 2,56\%$), ейкозодієнова ($1,74 \pm 0,16\%$), гондоїнова ($0,42 \pm 0,04\%$). Із насичених жирних кислот ідентифіковані та визначені за кількісним вмістом: пальмітинова ($14,28 \pm 1,42\%$), стеаринова ($5,36 \pm 0,50\%$), бегенова ($2,59 \pm 0,26\%$), пальмітоолеїнова ($2,47 \pm 0,25\%$), міристинова ($0,10 \pm 0,01\%$).

2. Високий вміст ненасичених жирних кислот у траві *Thymus vulgaris* L. дозволяє прогнозувати його потенційну протизапальну, протимікробну, гепатозахисну, антиоксидантну та ліпопротекторну біологічну активність.

Проведені дослідження дадуть змогу рекомендувати у перспективі поширити призначення досліджуваної ЛРС для профілактики і лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, печінки, онкологічних та порушень обміну речовин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сучасна фітотерапія : Навч. посіб. С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд, та ін. Харків: Друкарня «Мадрид», 2016. 580 с. URL: <http://dSPACE.nuph.edu.ua/handle/123456789/12221>
2. Silva A. S., Tewari D., Sureda, A. et al. The evidence of health benefits and food applications of *Thymus vulgaris* L. Trends in Food Science & Technology, 2021, 117, P. 218–227. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2021.11.010>
3. Vlaicu P. A., Untea A. E., Turcu R. P. et al. Nutritional composition and bioactive compounds of basil, thyme and sage plant additives and their functionality on broiler thigh meat quality. Foods, 2022, 11(8), 1105. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11081105>
4. Практикум з ідентифікації лікарської рослини сировини: навч. посіб. В. М. Ковальов, С. М. Марчишин, О. П. Хворост [та ін.]; за ред. В. М. Ковальова, С. М. Марчишин, О. П. Хворост, Т. І. Ісакової. Тернопіль: ТДМУ, 2014. 264 с. URL: <http://dSPACE.nuph.edu.ua/handle/123456789/21239>
5. Taher M. S., Salloom, Y. F., Al-Asadi R. A. et al. The medicinal importance of Thyme plant (*Thymus vulgaris*). Biomedicine, 2021, 41 (3), P. 531–534. DOI: <https://doi.org/10.51248/v41i3.708>
6. Al-Assaf I. N., Mohammed M. J., Mohamad I. J. et al. Essential oils and fatty acids of *Thymus vulgaris* seeds: Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity. Egyptian Journal of Chemistry, 2023, 66(3), P. 459–464. DOI: <https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2022.144197.6288>
7. Zairi A., Nour S., Zarrouk A. et al. Chemical composition, Fatty acids profile and biological properties of *Thymus capitatus* (L.) Hoffmanns essential Oil. Sci. Rep. 2019, Vol. 9 (1): 20134. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56580-y>
8. Рєзнік В. В., Грицик А. Р. Дослідження жирнокислотного складу трави перестричу гайового *Melampyrum nemorosum* L. Медична та клінічна хімія, 2024, (2), pp 141–146. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14778
9. Afonso A. F., Pereira O. R., Vblega M. et al. Metabolites and Biological Activities of *Thymus zygis*,

Thymus pulegioides, and *Thymus fragrantissimus* Grown under Organic Cultivation. *Molecules*, 2018, 23(7), 1514. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>

10. Stahl-Biskup E., Saez, F. (Eds.). *Thyme: The Genus Thymus* (1st ed.). CRC Press. 2002. 346 s. DOI: <https://doi.org/10.4324/9780203216859>

11. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. С. 487.

12. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. С. 485.

13. Ramasany S., Mohd Zubair Ashrah. Phytochemical and pharmacological study of *Thymus vulgaris*. *A Review. International Journal of Scientific Research in Science and Technology*. 2024, Vol. 11 (4). P. 190–201. DOI: <https://doi.org/10.32628/IJSRST24114120>

14. Phytochemical Profiling and Therapeutic Potential of *Thyme* (*Thymus* spp.). Waheed M., Husain M., Saeed F. et al. *A Medicinal Herb. Food Sci. Nutr.* 2024,

12 (12) P. 9893–9912. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.4563>

15. Mazulin O.V, Fukleva L.A, Mazulin G.V. Study the polyphenolic compounds composition of *Thymus vulgaris* L. herb. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023, 16 (1), 23–27. DOI: 10.14739/2409-2932.2023.1.265524

16. ДСТУ ISO 5508-2001. *Жири та олії тваринні і рослинні*. Аналізування методом газової хроматографії метилових ефірів жирних кислот. [Чинний від 2003- 01-01]. Київ, 2003. 14 с.

17. Kokten K., Cacan E., Mokhtarzadeh S., Mehmet A. et al. Fatty acid composition of stems, leaves, flowers and seed of some medicinal plant. *Rivista Italiana delle Sostanze grasse*, 2023, 100(2):103-108

18. Cacan E., Kokten K., Kilic O. Leaf fatty acid composition of some Lamiaceae taxa from Turkey. *Progress in Nutrition*, 2018. 20(1-S), P. 231–236. DOI: <https://doi.org/10.23751/pn.v20i1-S.5930>

19. Qunhez M., Ferreres F., Lypez-Miranda S., et al. Seed Oil from Mediterranean Aromatic and Medicinal Plants of the Lamiaceae Family as a Source of Bioactive Components with Nutritional. *Antioxidants* 2020, 9, P. 510. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9060510>

REFERENCES

1. Garna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd N. B. et al. (2016). Suchasna fitoterapiia: navchalnyi posibnyk [Modern phytotherapy]. Drukarnia "Madrid", 580 p. Retrieved from: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/12221> [in Ukrainian].

2. Silva, A. S., Tewari, D., Sureda, A., Suntar, I., Belwal, T., Battino, M. et al. (2021). The evidence of health benefits and food applications of *Thymus vulgaris* L. *Trends Food Sci Technol*, 117, P. 218–227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.11.010>

3. Vlaicu, P. A., Untea, A. E., Turcu, R. P., Saracila, M., Panaite, T. D. Cornescu, G. M. (2022). Nutritional composition and bioactive compounds of basil, thyme and sage plant additives and their functionality on broiler thigh meat quality. *Foods*, 11(8), 1105. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11081105>

4. Kovalov, V. M., Marchyshyn, S. M., Khvorost, O. P., Isakova, T. I. (2014). *Praktykum z identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovyny: navchalnyi posibnyk* [Practical training in the identification of medicinal plant raw materials]. Ternopil: TDMU, 264 p. [in Ukrainian].

5. Taher, M. S., Salloom, Y. F., Al-Asadi, R., Al-Mousswi, Z. J., Alamrani, H. A. (2021). The medicinal importance of Thyme plant (*Thymus vulgaris*). *Biomedicine*, 41(3), 531–534. DOI: <https://doi.org/10.51248/v41i3.708>

6. Al-Assaf, I. N., Mohammed, M. J., Mohamad, I. J., Ali, F. F. (2023). Essential oils and fatty acids of *Thymus vulgaris* seeds: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity. *Egypt J Chem*, 66(3), 459–464. DOI: <https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2022.144197.6288>

7. Zanri, A., Nour, S., Zarrouk, A. et al. (2019). Chemical composition, fatty acids profile and biological

properties of *Thymus capitatus* (L.) Hoffmanns essential oil. *Sci Rep*, 9(1), 20134. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56580-y>

8. Reznik, V. V., Hrytsyk, A. R. (2024). Research of the fatty acid composition in the *Melampyrum nemorosum* herb. [Doslidzhennia zhyrnokyslotnoho skladu travy perestrichu haiovoho (*Melampyrum nemorosum* L.)] *Medical and Clinical Chemistry*, (2), 141–146. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14778> [in Ukrainian].

9. Afonso, A. F., Pereira, O. R., Vólega, M., Silva, A. M., & Cardoso, S. M. (2018). Metabolites and biological activities of *Thymus zygis*, *Thymus pulegioides*, and *Thymus fragrantissimus* grown under organic cultivation. *Molecules*, 23(7), 1514. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>

10. Stahl-Biskup, E., & Saez, F. (Eds.). (2002). *Thyme: The genus Thymus* (1st ed.). CRC Press. DOI: <https://doi.org/10.4324/9780203216859>

11. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (2014). *Derzhavne pidpriemstvo* [State Pharmacopoeia of Ukraine]. *Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv*, 2nd ed. Kharkiv, Vol. 3, P. 487 [in Ukrainian].

12. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (2014). *Derzhavne pidpriemstvo* [State Pharmacopoeia of Ukraine]. *Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv*, 2nd ed. Kharkiv, Vol. 3, P.485 [in Ukrainian].

13. Ramasamy, S., Mohd, Zubair Ashrah. (2024). Phytochemical and pharmacological study of *Thymus vulgaris*. A review. *Int J Sci Res Sci Technol*, 11(4), 190–201. DOI: <https://doi.org/10.32628/IJSRST24114120>

14. Waheed, M., Husain, M., Saeed, F. et al. (2024). Phytochemical profiling and therapeutic potential of Thyme (*Thymus* spp.): A medicinal herb. *Food Sci Nutr*, 12(12), 9893–9912. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.4563>

15. Mazulin, O. V., Fukleva, A., Mazulin, G. V. (2023). Study the polyphenolic compounds composition of *Thymus vulgaris* L. herb. *Curr Issues Pharm Med Sci Pract*, 16(1), 23–27. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.265524> [in Ukrainian].

16. DSTU ISO 5508-2001. (2003). Zhyry ta olii tvarynni i roslynni [Animal and vegetable fats and oils]. Analizuvannya metodom hazovoi khromatohrafii metylovykh efiriv zhyrykh kyslot. Kyiv [in Ukrainian].

17. Kokten, K., Cacan, E., Mokhtarzadeh, S., Mehmet, A. (2023). Fatty acid composition of stems, leaves, flowers and seed of some medicinal plants. *Rivista Italiana Delle Sostanze Grasse*, 100(2), 103–108.

18. Cacan, E., Kokten, K., Kilic, O. (2018). Leaf fatty acid composition of some Lamiaceae taxa from Turkey. *Progress in Nutrition*, 20(1-S), 231–236. DOI: <https://doi.org/10.23751/pn.v20i1-S.5930>

19. Quinlez, M., Ferreres, F., Lypez-Miranda, S., Salazar, E., & Jordón, M. J. (2020). Seed Oil from Mediterranean Aromatic and Medicinal Plants of the Lamiaceae Family as a Source of Bioactive Components with Nutritional. *Antioxidants*, 9, 510. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9060510>

Адреса для листування: fukleva@ukr.net

O. V. Mazulin, L. A. Fukleva, G. V. Mazulin

ZAPORIZHZHIA STATE MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

FATTY ACID COMPOSITION OF THE COMMON THYME (*THYMUS VULGARIS* L.) HERB

Summary

Introduction. The relevance of studying the fatty acid composition of common thyme herb (*Thymus vulgaris* L.) is due to the accumulation of biologically active substances with high pharmacological activity and the widespread use of plant raw materials and medicinal products in modern medicine. The study of the component composition of fatty acids in plant raw materials is timely and necessary for its standardization, the development of new medicinal products, and the expansion of its use for therapeutic and prophylactic purposes.

The aim of the work. Study of the qualitative composition and quantitative content of fatty acids in the herb of Common thyme during flowering and to determine the predominant compounds of this class characteristic of the studied species.

Materials and Methods. The herb of common thyme (*Thymus vulgaris* L.) herb was harvested in 2023 during the flowering period (June-August) in Zaporizhzhia region (Volodymyrivka village) in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (Ukraine (SPhU, State Enterprise "Pharmacopoeial Center," 2014, p. 485). The method of gas-liquid chromatography (GLC) was using an HP 6890 an HP 6890 series instrument equipped with a flame ionization detector. A DB-5ms capillary column (30 m Ч 250 μm) was utilized. Thermostat temperature – 196°C, injector – 250°C, detector – 275°C. Carrier gas – nitrogen, flow rate – 40 ml/min, sample volume – 1 μl. As standard samples, we used Ukraine DSZU-265-00008 samples, which correspond to the composition of fatty acids.

Results and Discussion. The study identified and quantified 10 fatty acids in the n-hexane extract of common thyme herb. Biologically active unsaturated fatty acids predominated in the composition of the studied herb: linolenic (28,17 ± 2,19%), oleic (24,11 ± 2,23%), linoleic (20,82 ± 2,56%), eicosadienoic (1,74 ± 0,16%) and gondoilic (0,42 ± 0,04%). Saturated fatty acids in the studied herb constituted up to: palmitic (14,28 ± 1,42%), stearic (5,36 ± 0,50%), behenic (2,59 ± 0,26%), palmitoleic (2,47 ± 0,25%) and myristic (0,10 ± 0,01%).

Conclusions. The conducted research regarding *Thymus vulgaris* L. herb has revealed the presence of 10 fatty acids, and their composition and quantitative content were determined using the GLC method. The findings indicate a predominance of unsaturated fatty acids. This high concentration of unsaturated fatty acids suggests potential biological activities of the herb, including anti-inflammatory, hepatoprotective, antioxidant and lipoprotective effects.

KEY WORDS: *thymus vulgaris* L.; herb, unsaturated fatty acids; saturated fatty acids; gas-liquid chromatography method.

І. Б. Івануса, М. М. Михалків
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

СНЮС ТА ЕЛЕКТРОННІ СИГАРЕТИ ЯК «БЕЗПЕЧНА АЛЬТЕРНАТИВА» КУРІННЮ: МІФИ ТА РЕАЛЬНІСТЬ

Вступ. Останніми роками в багатьох країнах світу спостерігається стрімке зростання попиту на снюс та електронні сигарети. Це пов'язано з думкою, що вони є цілком «безпечною альтернативою» звичайному курінню, проте існує небагато даних щодо безпеки цих пристроїв та їхнього впливу на здоров'я населення після тривалого використання.

Мета дослідження – визначити особливості міфів та реальності снюс та електронних сигарет як «безпечної альтернативи» курінню.

Методи дослідження. У роботі було використано наукові методи, такі як теоретичне узагальнення та групування, формалізація, аналіз та синтез, а також узагальнення отриманих результатів.

Результати й обговорення. Електронна сигарета – це виріб, який може бути використаний для споживання (вдихання) парів, що утворюються внаслідок нагрівання рідини, яка містить нікотин (або не містить його), пропіленгліколь, гліцерин та ароматизатори. Вони можуть бути як одноразовими, так і багаторазовими. Дослідження показують, що використання електронних сигарет, ймовірно, безпечніше, ніж куріння. Саме електронні сигарети та снюс активно використовуються для спроби кинути палити. А отже, одним із головних міфів є те, що за допомогою використання снюс та електронних сигарет можна повністю позбутися нікотинової залежності. Ще одним міфом є безпечність снюс та електронних сигарет. Однак до складу сумішей часто входять отруйні речовини, такі як формальдегід (впливає на центральну нервову систему та функції головного мозку), токсичний пропіленгліколь та рослинний гліцерин (викликають пошкодження клітин), ацетальдегід (впливає на тканини легень), ароматизатори (спричиняють алергію та астму). Часто можна подумати, що пара, яка утворюється під час куріння електронних пристроїв, є безпечною. Але це не так, аерозоль містить домішки ароматизаторів і токсичних речовин. Серед них, наприклад, є метали нікелю та свинцю, вплив яких здатний призвести до захворювань нервової, серцево-судинної та дихальної систем, а також ж сполука акролеїн, яка є сильним подразником органів дихання.

Висновки. Електронні сигарети та снюс не є повністю «безпечною альтернативою» курінню. Слід розуміти, що ці сучасні пристрої не допомагають позбутися нікотинової залежності, не є абсолютно безпечними для здоров'я людини, яка їх використовує, та для оточення, а також не завжди у них перевірена та висока якість. Встановлено, що до складу снюс та електронних сигарет входять токсичні та небезпечні речовини, такі як нікотин, пропіленгліколь, гліцерин, акролеїн та ароматизатори.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: куріння; нікотин; електронні сигарети; снюс; вплив на організм; безпека; токсичність.

ВСТУП. Нині снюс та електронні сигарети продаються в усьому світі як більш «безпечна альтернатива», заміна звичайних сигарет і як допомога у відмові від куріння. Використання цих пристроїв в останнє десятиліття суттєво зросло в розвинутих країнах світу, і Україна не є винятком [1; 2; 3]. Сприйняття цих продуктів як «безпечної альтернативи», приваблива реклама та слабка нормативна база допомогли завоювати популярність серед населення, а особливо серед молоді [4; 5]. Незважаючи на великий попит серед людства, дебати тривають через недостатню

кількість наукових даних щодо безпеки снюс та електронних сигарет для людини, а також усвідомлення потенційної небезпеки для здоров'я в майбутньому [1].

Мета дослідження – визначити особливості міфів та реальності снюс та електронних сигарет як «безпечної альтернативи» курінню.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для вирішення мети роботи було проведено пошук наукової літератури з 2014 по 2025 роки в науковометричних базах даних «Scopus», «PubMed», «Web of Science», «Google Scholar».

У результаті проведеного пошуку були відібрані роботи, які вивчали снюс та електронні сигарети як «безпечну альтернативу» курінню і будуть обговорені в цьому дослідженні. У процесі роботи було використано наукові методи, такі як теоретичне узагальнення та групування, формалізація, аналіз та синтез, а також узагальнення отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Використання електронних сигарет та снюс швидко зросло в усьому світі, особливо серед молоді та підлітків. Електронні сигарети та снюс сприймаються та продаються як «більш безпечна альтернатива» звичайним сигаретам [1; 2]. Електронні сигарети – це портативні електронні пристрої для вейпінгу, які виробляють аерозоль шляхом нагрівання електронної рідини [2]. Електронна рідина, яка зазвичай містить пропіленгліколь і гліцерин, з нікотином і ароматизаторами або без них, зберігається в одноразових або багаторазових картриджах, резервуарах або «капсулах» (рис. 1) [3; 6].

Нікотин вважається однією з речовин, що викликає найбільшу залежність. Швидкість, з якою він вводиться в організм, вік першого контакту та введена доза – все це визначає потенційний ризик залежності людини від нього протягом усього життя. Ознаками негативного впливу на організм людини можуть бути відчуття втоми або млявості, труднощі зосередження, тривога або депресія. Наукові дослідження показали, що нікотин опосередковує виникнення та зникнення страху, а також тривоги через модуляцію специфічних підтипів нікотинових ацетилхолінових рецепторів (nAChR) у ділянках мозку, які беруть участь у обробці емоцій, таких як гіпокамп [7; 8]. Також було встановлено, що нікотин бере участь у патогенезі деяких захворювань органів дихання, серцево-судинної системи, впливає на розвиток плода та чинить канцерогенний вплив [9].

Різні смаки та дизайн також додають привабливості електронним сигаретам для молоді. Вони виготовляються таким чином, щоб нагадувати звичайні тютюнові вироби, такі як сигарети, люльки та сигари, і звичайні гаджети, такі як флеш-накопичувачі, ліхтарики чи ручки, тощо [2]. Сучасні електронні сигарети перетворилися на персональні пристрої, де користувачі можуть адаптувати їх відповідно до своїх особистих уподобань щодо куріння. Користувачі електронних сигарет, або «вейпери», тепер можуть регулювати силу та температуру своїх пристроїв

[10]. Натепер на ринку представлено понад 460 різних марок електронних сигарет із різноманітною конфігурацією подачі нікотину, наприклад: сигарети (перше покоління), резервуарні системи (друге покоління) та персональні випарники (третє покоління) із понад 7700 смаками. Це ускладнює зіставлення даних для отримання наукових доказів про вплив снюс та електронних сигарет на здоров'я населення [2].

Снюс – це бездимний тютюновий продукт, що містить нікотин і продається в розсипчастому або порційному форматі. Ефекти снюсу проявляються після потрапляння нікотину до крові. До складу снюс, крім нікотину, входить вода як зволожувач, сода для посилення смаку і сіль або цукор як консервант [11; 12; 13].

Нині серед найпоширеніших міфів про снюс та електронні сигарети як «безпечну альтернативу» курінню можна виділити такі [4]:

- снюс та електронні сигарети допомагають позбутися ніотинової залежності;
- всі електронні сигарети та снюс є безпечними;
- безпечними для здоров'я є і ароматизовані рідини електронних сигарет;
- електронні сигарети безпечні для оточення (пасивний вплив);
- довговічність та безпека пристроїв;
- перевірена та висока якість електронних сигарет та снюс.

Одним із головних міфів є те, що за допомогою використання снюс та електронних сигарет можна повністю позбутися ніотинової залежності. Але насправді такий перехід сприяє лише зниженню рівня споживання нікотину та повністю не позбавляє від залежності. Людина продовжує відчувати потяг до нікотину, особливо в тих випадках, коли снюс або рідина електронної сигарети містить нікотин у великій кількості. У сумішах нікотин знаходиться у вигляді солі бензойної кислоти, яка сприяє всмоктуванню нікотину. Слід зазначити, що залежність виникає не тільки від нікотину, а й від певного задоволення від процесу, бо в цей час відбувається викид дофаміну (гормону щастя). Вважаючи, що електронні сигарети є нешкідливими, людина починає частіше їх використовувати, що призводить до психологічної залежності та збільшення споживання. Чим більше людина «парить», тим більше звикає та шкодить своєму організму [4; 11; 14].

Якщо розглянути питання щодо безпечності, то слід зазначити, що є моделі, які

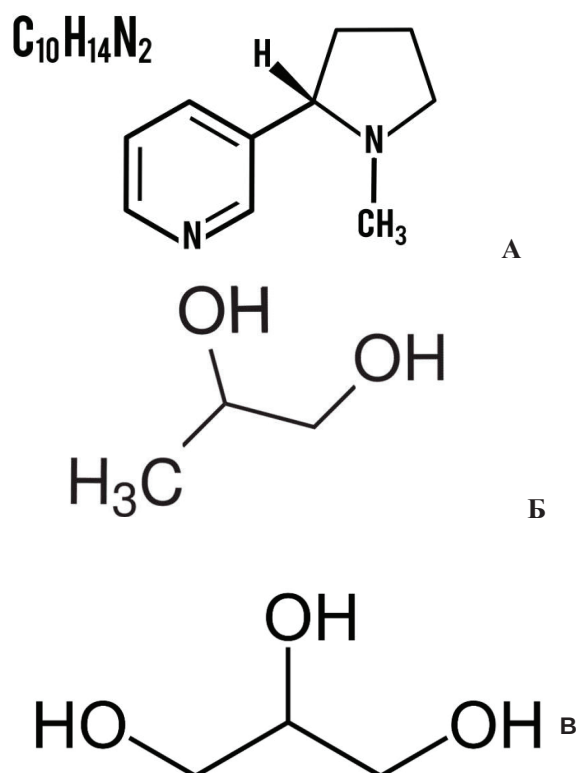


Рис. 1. Хімічні формули основних компонентів електронних сигарет (А – нікотин, Б – пропіленгліколь, В – гліцерин)

містять високі дози нікотину та виготовлені із матеріалів низької якості. Крім того, до складу навіть найбезпечніших електронних сигарет можуть входити шкідливі речовини. Однак вони мають менші ризики порівняно з традиційним курінням. Показано, що вейпінг електронних сигарет менш шкідливий, ніж куріння, але все ж небезпечний для людини. Пара електронних сигарет містить різноманітні ароматизатори, пропіленгліколь, гліцерин, нікотин, а також невелику кількість токсикантів, канцерогенів, важких металів, металевих наночастинок та інших хімічних речовин. Вміст різних складників у парах електронної сигарети може варіюватися як між продуктами різних виробників, так і всередині різних продуктів однієї компанії-виробника [15]. Серед перевірених марок електронних сигарет рівень токсинів був значно нижчим, ніж у звичайних сигаретах. Національна академія наук, інженерії та медицини США (NASEM) дійшла висновку, що електронні сигарети, ймовірно, будуть менш шкідливими, ніж продовження куріння звичайних сигарет, із застереженням, що довгострокові наслідки використання електронних сигарет для здоров'я людини ще не відомі і вивчаються науковцями [3].

У наукових дослідженнях було встановлено, що рідини для електронних сигарет можуть бути хімічно нестабільними, причому реакції відбуваються між компонентами ароматизатора та розчинника відразу після змішування при кімнатній температурі. Після змішування ароматичні альдегіди, включаючи бензальдегід, коричний альдегід, цитраль, етилванілін і ванілін, швидко реагують з пропіленгліколем і понад 40 % вмісту ароматичного альдегіду перетворюється на ацеталі ароматичного альдегіду та пропіленгліколю. Експерименти з вейпінгом показали, що 50–80 % ацеталів переносяться в пари електронних сигарет. Ацеталі залишалися стабільними у фізіологічному водному розчині з періодом напіврозпаду понад 36 годин, що свідчить про те, що вони зберігаються при вдиханні користувачем. Ацеталі активували чутливі до альдегіду рецептори подразнення TRPA1 і нечутливі до альдегіду рецептори подразнення TRPV1. Отримані сполуки мають токсичні властивості, які залежать від ароматизаторів або компонентів розчинника [16]. Було встановлено, що рівні фуранеолу, бензилового спирту, етилмальтолу, етилваніліну, корилону та ваніліну значно спричиняють цитотоксичність.

Концентрації ароматичних хімічних речовин у рідинах для заправки часто перевищували концентрації, дозволені в інших споживчих товарах [17].

Аерозоль для електронних сигарет – це складна суміш газів і частинок, склад якої залежить від складу електронної рідини, режиму затягування та параметрів роботи пристрою. Деяка деградація може статися під час випарювання розчинника пропіленгліколю та гліцерину і, як наслідок, утворення шкідливих і потенційно шкідливих компонентів (рис. 2). Додавання ароматизаторів до електронних рідин може призвести до підвищення рівня токсичних компонентів через дистиляцію або хімічну трансформацію. Крім того, вживання електронних рідин зі смаком, які містять суміш ароматизаторів, може збільшити утворення альдегідів порівняно з вживанням електронних рідин без смаку. Наприклад, підсолоджувачі можуть підвищувати рівень альдегіду шкідливих і потенційно шкідливих компонентів в аерозолях порівняно з аерозолями електронних рідин без смаку [18; 19].

Існує ще один міф щодо безпечності для оточуючих, а саме: електронні сигарети не мають пасивного впливу на їхній організм. Це твердження зумовлено відсутністю продуктів горіння, а отже, немає шкідливих смол. Слід зазначити, що відсутність диму ще не гарантує безпеку: пара від вейпів також містить дрібні частинки, залишки ароматизаторів та нікотину [4]. До складу пари можуть входити токсичні речовини, серед яких нікель, свинець, акролеїн. Останній особливо небезпечний для осіб з алергією та захворюваннями дихальних шляхів, він викликає сильні подразнення органів дихання. Тоді як нікель

та свинець призводять до порушень дихальної, серцево-судинної та нервової систем людини. Тому у разі використання електронних сигарет у місцях громадського користування необхідно бути обережними, так само як і під час традиційного куріння [14; 20].

Також до складу сумішей входять формальдегіди, які можуть впливати на центральну нервову систему та функції головного мозку, призводити до погіршення пам'яті, зниження рівня навчання, різких змін настрою тощо. Токсичні пропіленгліколь та рослинний гліцерин здатні викликати пошкодження клітин у багатьох тканинах, а ацетальдегід може спричинити серйозні зміни тканини легень. Вони збільшують ризики та підвищують ймовірність онкологічних захворювань. Хімічний аналіз виявив наявність кількох потенційно шкідливих хімічних речовин і подразників дихальних шляхів, зокрема бензальдегіду та ацетоїну [21].

Ароматизатори, які використовуються в електронних сигаретах, можуть негативно впливати на здоров'я користувачів через свою цитотоксичну дію. Так, незважаючи на привабливий смак, до складу деяких ароматизаторів можуть входити речовини, які здатні подразнювати дихальні шляхи або викликати алергію та астму. Крім того, деякі ароматизатори є небезпечними для здоров'я людини: наукові дослідження показали, що вони також можуть містити в своєму складі отруйні елементи, такі як: хром, мідь, срібло, олово, кремній, алюміній, цинк, нікель та свинець [22; 23]. До найбільш поширених ароматизаторів, які входять до складу рідини, належать десертні та/або фруктові. Ванілін (аромат ванілі), бензиловий спирт (аромат вишні / фрукта / квітки), бензальдегід (аромат

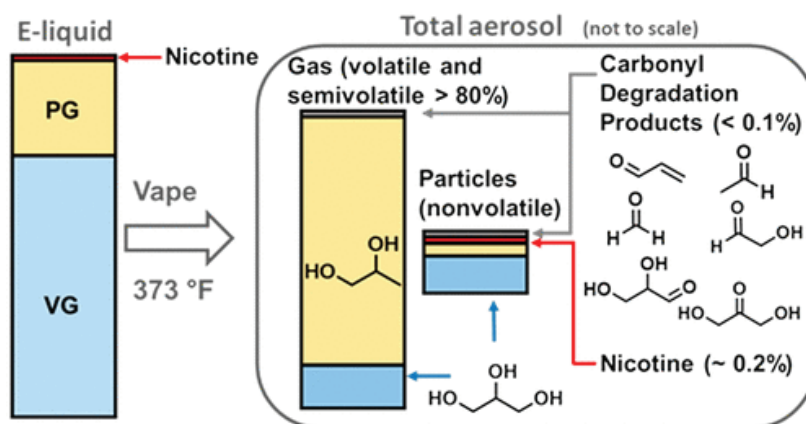


Рис. 2. Склад аерозолю з пристрою третього покоління, функція температури зміювика (315–510 °F або 157–266 °C), тривалість затяжки (2–4 с) і співвідношення пропіленгліколю (PG) до рослинного гліцерину (VG) в рідині для електронних сигарет (100:0–0:100) [18]

вишні / фрукта / горіха) і транс-коричний альдегід (аромат кориці) є одними з найпопулярніших ароматизаторів в електронних рідинах. Транс-коричний альдегід є одним із найбільш вивчених ароматизаторів, який викликає найбільше занепокоєння, оскільки він зазвичай присутній у високих концентраціях в електронних рідинах зі смаком кориці: його пов'язують із цитотоксичністю, несприятливим впливом на серцево-судинну систему, порушенням функції імунних клітин, збільшенням ризиків розвитку респіраторних захворювань, порушенням мітохондріальної функції та пригніченням біоенергетичних процесів, а також окислювальним стресом у остеобластоподібних клітинах людини [18; 24; 25; 26]. Доведено, що вільні радикали, присутні в аерозолях електронних сигарет, спричиняють окислювальний стрес, що призводить до пошкодження шляхів проліферації та запалення в клітині. Бензальдегід, який спричиняє подразнення дихальних шляхів, у великій кількості міститься в електронних рідинах зі смаком вишні. Було виявлено, що численні ароматизатори, включаючи етилмальтол, етилванілін і цитраль, сприяють утворенню вільних радикалів під час вейпінгу [27]. Дані показали, що ванілін, етилванілін і етилмальтол знижують життєздатність клітин печінки, тобто мають гепатотоксичний вплив [15].

Небажаними ефектами використання нікотинових електронних сигарет, про які найчастіше повідомлялося, були подразнення горла або ротової порожнини, головний біль, кашель і нудота [3]. Інші дослідження показали негативний вплив ароматизаторів електронних сигарет та снюс на ясна та зуби. Велика кількість солодких ароматизаторів сприяла розвитку карієсу, тоді як гарячий пар аерозолю призводив до пародонтозу (запалення ясен). Тому, вибираючи рідину, слід звертати увагу на її склад та віддавати перевагу продуктам із мінімальною кількістю добавок та перевіреним складом [14; 28]. Крім того, електронні сигарети, навіть ті, що не містять нікотину, містять багато шкідливих речовин, у тому числі ендокринні руйнівники, які порушують гормональний баланс і морфологію, а також функцію репродуктивних органів чоловіків та жінок [29]. Споживання снюса призводить до подразнення слизової ротової порожнини, може спричиняти захворювання шлунково-кишкового тракту,

зниження імунітету та порушення когнітивних процесів. Також вживання снюс може знизити здатність до концентрації уваги і погіршити пам'ять, підвищити дратівливість і агресивність, підвищити ризик розвитку онкологічних захворювань порожнини рота, шлунка і підшлункової залози [11; 12].

Ще одним міфом є думка щодо довговічності пристроїв. Одноразові та багаторазові системи для електронних сигарет не можуть довгий час зберігати свою якість. Перегрівання або неправильне використання пристрою призводить до виділення шкідливих речовин та погіршення смаку. Тому регулярне обслуговування та правильне використання є вкрай важливими для підтримки безпеки. Крім того, слід зазначити, що електронні сигарети можуть бути небезпечними і через високі температури: наприклад, можуть викликати опіки дихальних шляхів.

Снюс та електронні сигарети повинні проходити контроль якості. В Україні створені відповідні органи, які виконують контроль якості для тютюнових виробів, включаючи снюс та електронні сигарети. Основними регуляторними органами є Міністерство охорони здоров'я та Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. З 2024 року запроваджено нові вимоги до маркування електронних сигарет, а також рекомендується нанесення медичних попереджень на упаковки [30]. Але це не завжди так, і на ринок потрапляє велика кількість підробок та пристроїв, виготовлених без дотримання відповідних стандартів та норм. Саме придбання таких неякісних товарів може спричинити проблеми зі здоров'ям населення.

ВИСНОВКИ. Використання снюс та електронних сигарет є одним зі способів зменшення шкоди для здоров'я людини порівняно з традиційним курінням. Однак найбезпечніші електронні сигарети та снюс не є повністю «безпечною альтернативою» курінню. Слід розуміти, що ці сучасні пристрої не допомагають позбутися нікотинової залежності, не є абсолютно безпечними для здоров'я людини, яка їх використовує, та для оточення, а також не завжди у них перевірена та висока якість. Встановлено, що до складу снюс та електронних сигарет входять токсичні та небезпечні речовини, такі як нікотин, пропіленгліколь, гліцерин, акролеїн та ароматизатори.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Solanki A., Kashyap K., Kashyap S. Electronic Cigarettes: Facts and Myths. *The Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*. 2014. Vol. 56(4). P. 263–265. DOI: <https://doi.org/10.5005/ijcdas-56-4-263>.
2. Chakma J. K., Dhaliwal R. S., Mehrotra R. White Paper on Electronic Nicotine Delivery System. *Indian Journal of Medical Research*. 2019. Vol. 149(5), 574–583. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_957_19.
3. Electronic cigarettes for smoking cessation / N. Lindson et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025. Vol. 1(1). P. CD010216. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub9>.
4. Квасницька О. Б., Шеляг В. О. Електронні сигарети – міфи та реальність. *Буковинський державний медичний університет* : веб-сайт. 2023. URL: <https://www.bsnu.edu.ua/blog/elektronni-sygarety-mify-ta-realnist/>
5. Tobacco Use By Youth Is Rising E-cigarettes are the main reason. *CDC Vital Signs* : website. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/youth-tobacco-use/>.
6. Effects of Common e-Liquid Flavorants and Added Nicotine on Toxicant Formation during Vaping Analyzed by 1H NMR Spectroscopy / P. J. Kerber et al. *Chem Res Toxicol*. 2022. Vol. 35(7). P. 1267–1276. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00110>
7. Kutlu M. G., Gould T. J. Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochem pharmacol*. 2015. Vol. 97(4). P. 498–511. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.07.029>.
8. Benowitz N. L., St Helen G., Liakoni E. Clinical Pharmacology of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS): Implications for Benefits and Risks in the Promotion of the Combusted Tobacco Endgame. *J Clin Pharmacol*. 2021. Vol. 61 (Suppl 2). P. S18–S36. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.1915>.
9. Price L. R., Martinez J. Cardiovascular, carcinogenic and reproductive effects of nicotine exposure: A narrative review of the scientific literature. *F1000Res*. 2019. Vol. 8. P. 1586. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.20062.2>.
10. Wallace A. M., Foronjy R. E. Electronic cigarettes: not evidence-based cessation. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Vol. 8(Suppl 1). P. S7–S10. DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.08>.
11. Лісецька І. С. Види та пристрої для паління та їх шкідливий вплив на організм людини. *Перинатологія і Педіатрія*. 2021. № 1(85). С. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.15574/PP.2021.85.81>.
12. Лукашевська А. Снюс: як діє та чим небезпечний жувальний тютюн. 2020. *Health 24*. URL: https://health.24tv.ua/shho_take_snyus_i_chim_vin_shkidliviy_yak_priymati_snyus_i_v_chomu_nebezpeka_n1212574https://health.24tv.ua/shho_take_snyus_i_chim_vin_shkidliviy_yak_priymati_snyus_i_v_chomu_nebezpeka_n1212574
13. Снюс: як діє та чим небезпечний жувальний тютюн (2020). URL: https://health.24tv.ua/shho_take_snyus_i_14chim_vin_shkidliviy_yak_priymati_snyus_i_v_chomu_nebezpeka_n1212574
14. Vedshy T. F., Lund K. E. How do Smokers in a Snus-Prevalent Society Consider E-cigarettes, Snus, and Nicotine Replacement Therapy Products as Relevant Replacements for Cigarettes in the Event They Should Stop Smoking? *Nicotine Tob Res*. 2023. Vol. 25(11). P. 1753–1761. DOI: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad113>.
15. E-Cigarette Flavoring Chemicals Induce Cytotoxicity in HepG2 Cells / B. P. Rickard et al. *ACS Omega*. 2021. Vol. 6(10). P. 6708–6713. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05639>.
16. Formation of flavorant-propylene Glycol Adducts With Novel Toxicological Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids / H. C. Erythropel et al. *Nicotine Tob Res*. 2019. Vol. 21(9). P. 1248–1258. DOI: <https://doi.org/10.1093/ntr/nty192>.
17. Electronic cigarette refill fluids sold worldwide: flavor chemical composition, toxicity, and hazard analysis / E. E. Omaiye et al. *Chem Res Toxicol*. 2020. Vol. 33(12). P. 2972–2987. DOI: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrestox.0c00266>.
18. Impact of e-Liquid Composition, Coil Temperature, and Puff Topography on the Aerosol Chemistry of Electronic Cigarettes / Y. Li et al. *Chem Res Toxicol*. 2021. Vol. 34(6). P. 1640–1654. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00070>.
19. Flavor-Toxicant Correlation in E-cigarettes: A Meta-Analysis / S. Salam et al. *Chem Res Toxicol*. 2020. Vol. 33(12). P. 2932–2938. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00247>.
20. Electronic cigarette use and cigarette smoking in vehicles among adults who use electronic cigarettes and cigarettes in the USA / E. K. Soule et al. *Tob Control*. 2025. Vol. 34(1). P. 111–114. DOI: <https://doi.org/10.1136/tc-2022-057898>.
21. An exploration into "do-it-yourself" (DIY) e-liquid mixing: Users' motivations, practices and product laboratory analysis / S. Cox et al. *Addict Behav Rep*. 2018. Vol. 9. P. 100151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2018.100151>.
22. Williams M., Bozhilov K. N., Talbot P. Analysis of the elements and metals in multiple generations of electronic cigarette atomizers. *Environ Res*. 2019. Vol. 175. P. 156–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.05.014>.
23. Effects of e-liquid flavor, nicotine content, and puff duration on metal emissions from electronic cigarettes / D. Zhao et al. *Environ Res*. 2022. Vol. 204. P. 112270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112270>
24. Piechowski J. M., Bagatto B. Cardiovascular function during early development is suppressed by cinnamon flavored, nicotine-free, electronic cigarette vapor. *Birth Defects Res*. 2021. Vol. 113(16). P. 1215–1223. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1951>.
25. Cinnamaldehyde in flavored e-cigarette liquids temporarily suppresses bronchial epithelial cell ciliary motility by dysregulation of mitochondrial function / P. W. Clapp et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019. Vol. 316(3). P. L470–L486. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00304.2018>.
26. Pod-based e-liquids impair human vascular endothelial cell function / S. Majid et al. *PLoS One*. 2023. Vol. 18(1). P. e0280674. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280674>.
27. Effect of flavoring chemicals on free radical formation in electronic cigarette aerosols / Z. T. Bitzer et al. *Free*

Radic Biol Med. 2018. Vol. 120. P. 72–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.020>.

28. Composition and chemical health hazards of the most common electronic cigarette liquids in nine European countries / C. Girvalaki et al. *Inhal Toxicol.* 2018. Vol. 30(9–10). P. 361–369. DOI: <https://doi.org/10.1080/08958378.2018.1527879>.

29. Szumilas K., Szumilas P., Grzywacz A., Wilk A. The effects of e-cigarette vapor components on the morphology and function of the male and female

reproductive systems: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020. Vol. 17(17). P. 6152. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17176152>.

30. До уваги виробників та імпортерів електронних сигарет, заправних контейнерів та рідин, що використовуються в електронних сигаретах. 2022. *Держпродспоживслужба України*: веб-сайт. URL: <https://dps.gov.ua/news/do-uvahy-vyrobnykiv-ta-importeriv-elektronnykh-syhareh-zapravnykh-konteineriv-ta-ridynshcho-vykorystovuiutsia-v-elektronnykh-syharehatak>.

REFERENCES

1. Solanki, A., Kashyap, K., & Kashyap, S. (2014). Electronic Cigarettes: Facts and Myths. *The Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*, 56(4), 263–265. DOI: <https://doi.org/10.5005/ijcdas-56-4-263>.

2. Chakma, J. K., Dhaliwal, R. S. & Mehrotra, R. (2019). White Paper on Electronic Nicotine Delivery System. *The Indian Journal of Medical Research*, 149(5), 574–583. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_957_19.

3. Lindson, N., Butler, A. R., McRobbie, H., Bullen, C., Hajek, P., Wu, A. D., Begh, R., Theodoulou, A., Notley, C., Rigotti, N. A., Turner, T., Livingstone-Banks, J., Morris, T., & Hartmann-Boyce, J. (2025). Electronic cigarettes for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD010216. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub9>.

4. Kvasnytska, O. B., & Sheliah, V. O. (2023). Elektronni syharety – mify ta realnist [Electronic cigarettes – myths and reality]. Retrieved from: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/elektronni-sygarety-mify-ta-realist/> [in Ukrainian].

5. Tobacco Use By Youth Is Rising E-cigarettes are the main reason. CDC Vital Signs : website. 2019. www.cdc.gov/vitalsigns/youth-tobacco-use. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/youth-tobacco-use/>.

6. Kerber, P. J., Duell, A. K., Powers, M., Strongin, R. M., & Peyton, D. H. (2022). Effects of Common e-Liquid Flavorants and Added Nicotine on Toxicant Formation during Vaping Analyzed by 1H NMR Spectroscopy. *Chemical research in toxicology*, 35(7), 1267–1276. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00110>

7. Kutlu, M. G., & Gould, T. J. (2015). Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochemical pharmacology*, 97(4), 498–511. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.07.029>.

8. Benowitz, N. L., St Helen, G., & Liakoni, E. (2021). Clinical Pharmacology of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS): Implications for Benefits and Risks in the Promotion of the Combusted Tobacco Endgame. *Journal of clinical pharmacology*, 61(2), S18–S36. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.1915>.

9. Price, L. R., & Martinez, J. (2019). Cardiovascular, carcinogenic and reproductive effects of nicotine exposure: A narrative review of the scientific literature. *F1000Research*, 8, 1586. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20062.2>.

10. Wallace, A. M., & Foronjy, R. E. (2019). Electronic cigarettes: not evidence-based cessation. *Translational lung cancer research*, 8(Suppl 1), S7–S10. DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.08>.

11. Lisetska, I. S. (2021). Vydy ta prystroi dlia palin-niata yikh shkidlyvyi vplyv na orhanizm liudyny [Types and devices for smoking and their harmful effects on the human body]. *Ukrainskyi zhurnal Perinatolohiia i Pediatriia – Ukrainian journal Perinatology and Pediatrics*, 1(85), 81–90. DOI: <https://doi.org/10.15574/PP.2021.85.81> [in Ukrainian].

12. Lukashevskaya, A. (2020). Snus: yak diie ta chym nebezpechnyi zhuvalnyi tiutiun. [Snus: how it works and why chewing tobacco is dangerous]. health.24tv.ua/shho_take_snyus_i_chim_vin_shkidliviy_yak_priymati_snyus_i_v_chomu_nebezpeka_n1212574 Retrieved from: https://health.24tv.ua/shho_take_snyus_i_chim_vin_shkidliviy_yak_priymati_snyus_i_v_chomu_nebezpeka_n1212574 [in Ukrainian]

13. Snyus: yak diye ta chym nebezpechnyy zhuvalnyy tyutyun (2020). [Snus: how it works and how dangerous chewing tobacco is]. Retrieved from: https://health.24tv.ua/shho_take_snyus_i_chim_vin_shkidliviy_yak_priymati_snyus_i_v_chomu_nebezpeka_n1212574 [in Ukrainian].

14. Veduy, T. F., & Lund, K. E. (2023). How do Smokers in a Snus-Prevalent Society Consider E-cigarettes, Snus, and Nicotine Replacement Therapy Products as Relevant Replacements for Cigarettes in the Event They Should Stop Smoking?. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 25(11), 1753–1761. DOI: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad113>.

15. Rickard, B. P., Ho, H., Tiley, J. B., Jaspers, I., & Brouwer, K. L. R. (2021). E-Cigarette Flavoring Chemicals Induce Cytotoxicity in HepG2 Cells. *ACS omega*, 6(10), 6708–6713. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05639>.

16. Erythropel, H. C., Jabba, S. V., DeWinter, T. M., Mendizabal, M., Anastas, P. T., Jordt, S. E., & Zimmerman, J. B. (2019). Formation of flavorant-propylene Glycol Adducts With Novel Toxicological Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 21(9), 1248–1258. DOI: <https://doi.org/10.1093/ntr/nty192>.

17. Omaiye, E. E., Luo, W., McWhirter, K. J., Pankow, J. F., & Talbot, P. (2020). Electronic cigarette refill fluids sold worldwide: flavor chemical composition, toxicity, and hazard analysis. *Chemical research in toxicology*, 33(12), 2972–2987. DOI: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrestox.0c00266>
18. Li, Y., Burns, A. E., Tran, L. N., Abellar, K. A., Poindexter, M., Li, X., Madl, A. K., Pinkerton, K. E., & Nguyen, T. B. (2021). Impact of e-Liquid Composition, Coil Temperature, and Puff Topography on the Aerosol Chemistry of Electronic Cigarettes. *Chemical research in toxicology*, 34(6), 1640–1654. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00070>
19. Salam, S., Saliba, N. A., Shihadeh, A., Eissenberg, T., & El-Hellani, A. (2020). Flavor-Toxicant Correlation in E-cigarettes: A Meta-Analysis. *Chemical research in toxicology*, 33(12), 2932–2938. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00247>
20. Soule, E. K., Sousan, S., Pender, J., Thomas, A., & Patel, N. (2025). Electronic cigarette use and cigarette smoking in vehicles among adults who use electronic cigarettes and cigarettes in the USA. *Tobacco control*, 34(1), 111–114. DOI: <https://doi.org/10.1136/tc-2022-057898>
21. Cox, S., Leigh, N. J., Vanderbush, T. S., Choo, E., Goniewicz, M. L., & Dawkins, L. (2018). An exploration into "do-it-yourself" (DIY) e-liquid mixing: Users' motivations, practices and product laboratory analysis. *Addictive behaviors reports*, 9, 100151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2018.100151>
22. Williams, M., Bozhilov, K. N., & Talbot, P. (2019). Analysis of the elements and metals in multiple generations of electronic cigarette atomizers. *Environmental research*, 175, 156–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.05.014>
23. Zhao, D., Iliovski, V., Slavkovich, V., Olmedo, P., Domingo-Relloso, A., Rule, A. M., Kleiman, N. J., Navas-Acien, A., & Hilpert, M. (2022). Effects of e-liquid flavor, nicotine content, and puff duration on metal emissions from electronic cigarettes. *Environmental research*, 204 (Pt C), 112270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112270>
24. Piechowski, J. M., & Bagatto, B. (2021). Cardiovascular function during early development is suppressed by cinnamon flavored, nicotine-free, electronic cigarette vapor. *Birth defects research*, 113(16), 1215–1223. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1951>
25. Clapp, P. W., Lavrich, K. S., van Heusden, C. A., Lazarowski, E. R., Carson, J. L., & Jaspers, I. (2019). Cinnamaldehyde in flavored e-cigarette liquids temporarily suppresses bronchial epithelial cell ciliary motility by dysregulation of mitochondrial function. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 316(3), L470–L486. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00304.2018>
26. Majid, S., Weisbrod, R. M., Fetterman, J. L., Keith, R. J., Rizvi, S. H. M., Zhou, Y., Behrooz, L., Robertson, R. M., Bhatnagar, A., Conklin, D. J., & Hamburg, N. M. (2023). Pod-based e-liquids impair human vascular endothelial cell function. *PLoS one*, 18(1), e0280674. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280674>
27. Bitzer, Z. T., Goel, R., Reilly, S. M., Elias, R. J., Silakov, A., Foulds, J., Muscat, J., & Richie, J. P., Jr (2018). Effect of flavoring chemicals on free radical formation in electronic cigarette aerosols. *Free radical biology & medicine*, 120, 72–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.020>
28. Girvalaki, C., Tzatzarakis, M., Kyriakos, C. N., Vardavas, A. I., Stivaktakis, P. D., Kavvalakis, M., Tsatsakis, A., & Vardavas, C. (2018). Composition and chemical health hazards of the most common electronic cigarette liquids in nine European countries. *Inhalation toxicology*, 30(9–10), 361–369. DOI: <https://doi.org/10.1080/08958378.2018.1527879>
29. Szumilas, K., Szumilas, P., Grzywacz, A., & Wilk, A. (2020). The effects of e-cigarette vapor components on the morphology and function of the male and female reproductive systems: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6152. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17176152>
30. До уваги виробників та імпортерів електронних сигарет заправних контейнерів та рідин шчо використовуються в електронних сигаретах [Attention manufacturers and importers of electronic cigarettes, refill containers and liquids used in electronic cigarettes]. 2022. Derzhprodsposhyvsluzhba Ukrainy [SSUFSCP State Service of Ukraine on Food Safety and Consumer Protection]: website. dpss.gov.ua/news/do-uvahy-vyrobnykiv-ta-importeriv-elektronnykh-syaret-zapravnykh-konteineriv-ta-ridyn-shcho-vykorystovuiutsia-v-elektronnykh-syaretakh Retrieved from: <https://dpss.gov.ua/news/do-uvahy-vyrobnykiv-ta-importeriv-elektronnykh-syaret-zapravnykh-konteineriv-ta-ridyn-shcho-vykorystovuiutsia-v-elektronnykh-syaretakh>. [in Ukrainian].

Адреса для листування: mikhalkiv@tdmu.edu.ua

I. B. Ivanusa, M. M. Mykhalkiv
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

SNUS AND E-CIGARETTES AS A “SAFE ALTERNATIVE” TO SMOKING: MYTHS AND REALITY

Summary

Introduction. In recent years, many countries around the world have seen a steady increase in demand for snus and e-cigarettes. This is due to the belief that they are a completely “safe alternative” to regular smoking. However, there is little data on the safety of these devices and their health effects on the population after prolonged use.

The purpose of the study is to determine the features of myths and reality of snus and e-cigarettes as a “safe alternative” to smoking.

Research methods. The study used scientific methods such as theoretical generalization and grouping, formalization, analysis and synthesis, and generalization of the results.

Results and discussion. An e-cigarette is a product that can be used to consume (inhale) vapors produced by heating a liquid that contains or does not contain nicotine, propylene glycol, glycerin, and flavorings. They can be either disposable or reusable. Studies show that using e-cigarettes is probably safer than smoking. E-cigarettes and snus are actively used to try to quit smoking. Another myth is the safety of snus and e-cigarettes. The mixtures contain formaldehydes (affecting the central nervous system and brain function), toxic propylene glycol and vegetable glycerin (causing cell damage), acetaldehyde (affecting lung tissue), and flavors (causing allergies and asthma). You might often think that the vapor generated by smoking electronic devices is safe. But it is an aerosol that contains flavors and toxic substances. Among them, for example, are nickel and lead metals, the effects of which can lead to diseases of the nervous, cardiovascular and respiratory systems, as well as the compound acrolein, which is a strong respiratory irritant.

Conclusions. E-cigarettes and snus are not a completely “safe alternative” to smoking. It should be understood that these modern devices do not help to get rid of nicotine addiction, are not absolutely safe for the health of the person who uses them and for others, and are not always of proven and high quality. It has been established that snus and electronic cigarettes contain toxic and dangerous substances, such as nicotine, propylene glycol, glycerin, acrolein, and flavorings.

KEY WORDS: **smoking; nicotine; electronic cigarettes; snus; effects on the body; safety; toxicity.**

С. Р. Підручна¹, А. С. Сверстюк^{1, 2}, Т. Я. Ярошенко¹, Л. М. Палиця¹,
А. Є. Мудра¹, І. П. Кузьмак¹, Н. Я. Летняк¹, О. А. Багрій-Заяць^{1, 2}

¹ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

² ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ПУЛЮЯ

АНАЛІТИЧНИЙ ПОШУК НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ В SCOPUS З ПИТАНЬ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА ФІЗІОТЕРАПІЇ

Вступ. Сьогодення вимагає від науковців багатьох актуальних, новаторських та якісних досліджень, які неможливо виконати без попереднього детального вивчення стану наукового питання. Повноцінне вирішення даної проблеми неможливе без глибокого аналітичного огляду літературних джерел. Нині цю роботу можна оптимізувати за рахунок використання інформаційних пошукових систем. У науці взагалі, а в медицині зокрема, є низка ще не повністю вирішених на тепер питань, над розв'язанням яких багато років працюють науковці зі всього світу, однак вони не втрачають своєї актуальності.

У сучасних умовах розвитку медичної науки та практики реабілітація та фізіотерапія відіграють ключову роль у процесі відновлення функціонального стану організму після травм, захворювань та оперативних втручань. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, реабілітаційна допомога є необхідним елементом комплексного лікування, спрямованого на покращення якості життя пацієнтів.

Методи дослідження. Фізіотерапевтичні методи, зокрема кінезіотерапія, електротерапія, ультразвукова терапія, магнітотерапія та лазеротерапія, широко застосовуються в реабілітаційній практиці завдяки своїй здатності стимулювати регенерацію тканин, зменшувати біль і запалення, покращувати м'язову силу та рухливість суглобів. Результати численних клінічних досліджень підтверджують ефективність фізіотерапевтичних програм у скороченні тривалості відновлення та зменшенні ризику ускладнень.

Особливе значення має мультидисциплінарний підхід, який передбачає участь лікарів фізичної та реабілітаційної медицини, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, психологів та соціальних працівників. Такий підхід дозволяє індивідуалізувати програму відновлення з урахуванням клінічних потреб, віку та супутніх захворювань пацієнта.

Незважаючи на позитивні результати, у науковій літературі залишаються дискусійними питання щодо оптимального поєднання методів, тривалості курсу реабілітації та довгострокової ефективності окремих технологій. Це зумовлює актуальність подальших досліджень у даній галузі.

Результати й обговорення. Використання наукометричної бази Scopus дає змогу оптимізувати трудомісткість релевантного пошуку наукової літератури з відповідної тематики. Пошукова система Scopus дозволяє здійснювати запит до бази даних бібліографічних джерел. Тому метою роботи була оптимізація аналітичного огляду літературних джерел під час дослідження реабілітації та фізіотерапії наукометричною базою даних Scopus.

Для оцінювання актуальності досліджень реабілітації та фізіотерапії в наукометричній базі Scopus було сформульовано аналітичний запит TITLE-ABS-KEY ("Rehabilitation") AND TITLE-ABS-KEY ("physiotherapy").

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фізична терапія; реабілітаційна допомога; відновлення після травми.

ВСТУП. За результатами пошуку в наукометричній базі Scopus спостерігаємо зростання кількості публікацій протягом останніх п'яти років. Це також додатково підтверджує високий науковий інтерес до досліджуваної тематики, а саме реабілітації та фізіотерапії.

На наш пошуковий запит з даної теми в наукометричній базі Scopus знайдено

30770 наукових праць з 1939 до 2025 року, з них 10 006 – з 2020 по 2024 роки, тобто за останні п'ять років. Найбільша кількість літературних джерел з досліджуваної тематики припадає на останні 5 років. Зокрема, в 2020 році було опубліковано 1659 праць, у 2021 році – 1936, у 2022 році – 2059, у 2023 році – 1945, у 2024 році – 2407, що підтверджує актуальність дослідження даної проблеми та невпинне зростання інтересу до неї в усьому світі (рис. 1) [1; 2].

© С. Р. Підручна, А. С. Сверстюк, Т. Я. Ярошенко,
Л. М. Палиця, А. Є. Мудра, І. П. Кузьмак,
Н. Я. Летняк, О. А. Багрій-Заяць, 2025

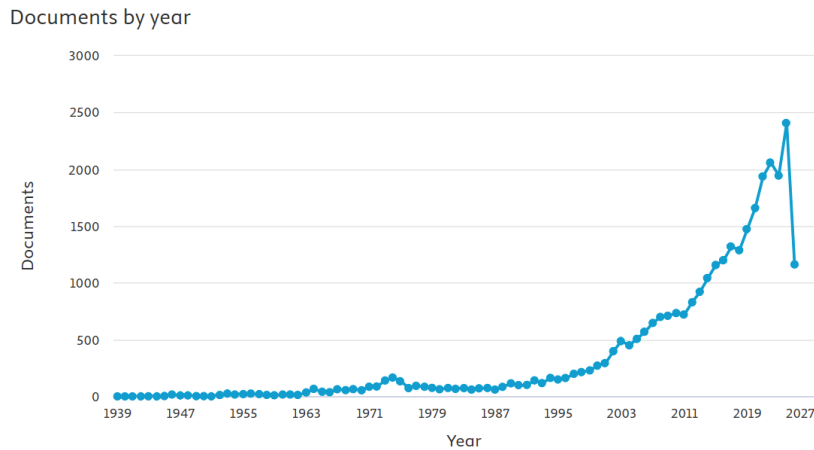


Рис. 1. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus

Найбільше статей було видано в Архівах з фізичної медицини та реабілітації – 1221, Інвалідності та реабілітації – 585, Фізичної терапії – 427, Клінічної реабілітації – 329, BMJ Open – 313 (рис. 2) [3; 4].

Щодо основних авторів, то лідерство мають такі науковці, як Taylor N.F., Negrini S., Calao R.S., Ada L., Morris M.E., Mehrholz J., Sherrington C., Holland A.E. та Whitney S.L., кількість праць котрих перевищує 400 (рис. 3) [5].

Щодо країн, то кількість публікацій найбільша у США – 6365, Об'єднаному Королівстві – 2962, Австралії – 1962, Італії – 1924, Німеччині – 1805, Канаді – 1744, Іспанії – 1075, Бразилії – 1036 та Франції – 1021. Отже, переважно розвинуті країни світу зацікавленні у вивченні реабілітації та фізіотерапії (рис. 4) [6; 7].

Серед наукових праць переважали дослідницькі статті в журналах (73,9 %), оглядові статті (16,5 %), тези конференцій

(3,5 %) та редакційні статті (1,7 %) (рис. 5) [8; 9; 10].

Щодо предметних галузей, то найбільша питома частка наукових праць належала до медицини (56,5 %), професій галузі охорони здоров'я (19,8 %), нейронаук (5,2 %), біологічної хімії, генетики та молекулярної біології (3,0 %), інженерії (2,7 %) та медсестринства (2,7 %) (рис. 6), [11; 12; 13].

На рис. 7 наведено результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus серед наукових закладів (11; 12). У розрізі наукових закладів провідні позиції займають Університет Торонто – 441, Сіднейський університет – 377, Університет Мельбурна – 317, Університет Ла Троб – 311, Університет Монаша – 257, Університет Квінсленда – 255, Університет Макмастера – 255, Університет Хаджеттепе – 208, Медичний центр у справах ветеранів – 203, Гарвардська медична школа – 198 наукових робіт (рис. 6) [14; 15; 16; 17; 18; 19].

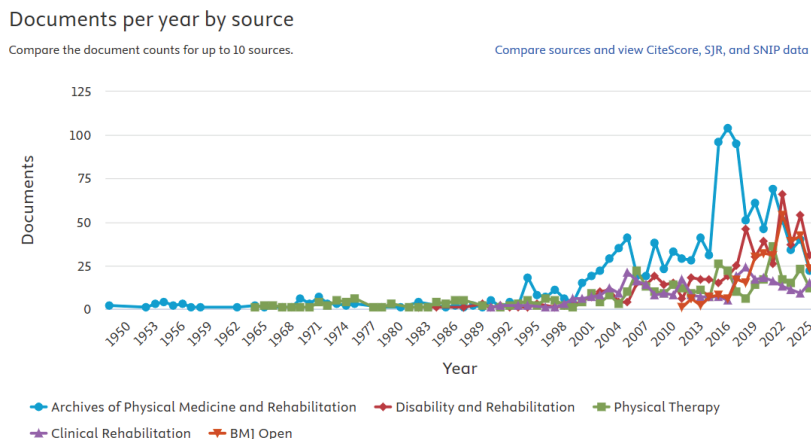


Рис. 2. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (рубрики)

Documents by author

Compare the document counts for up to 15 authors.

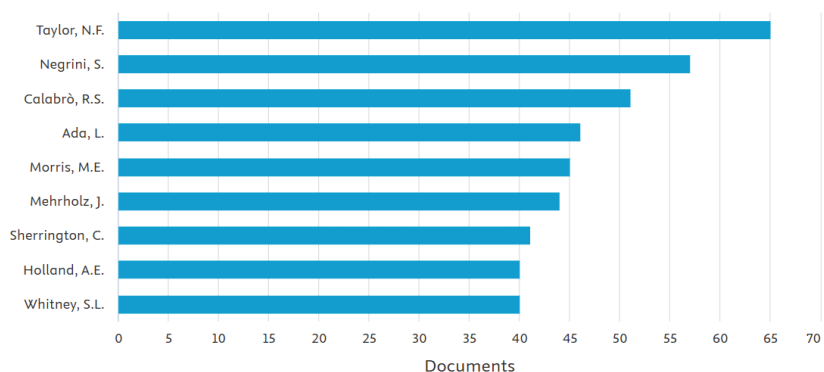


Рис. 3. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (автори)

Documents by country or territory

Compare the document counts for up to 15 countries/territories.

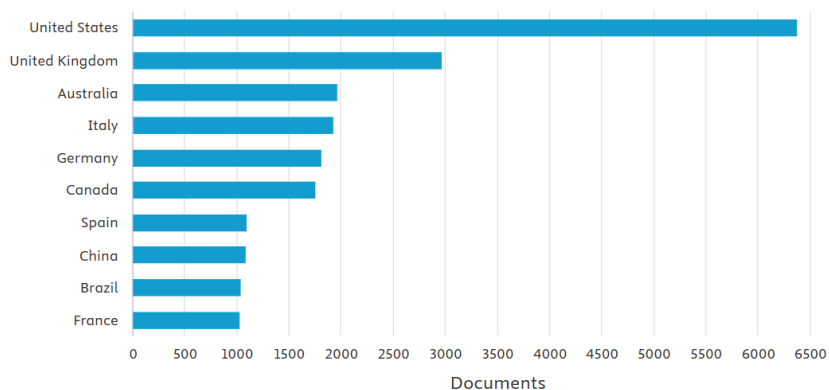


Рис. 4. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (країни)

Documents by type

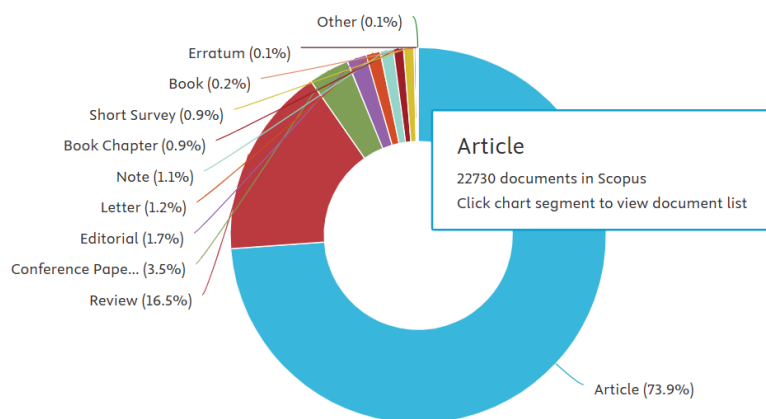


Рис. 5. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (види публікацій)

Documents by subject area

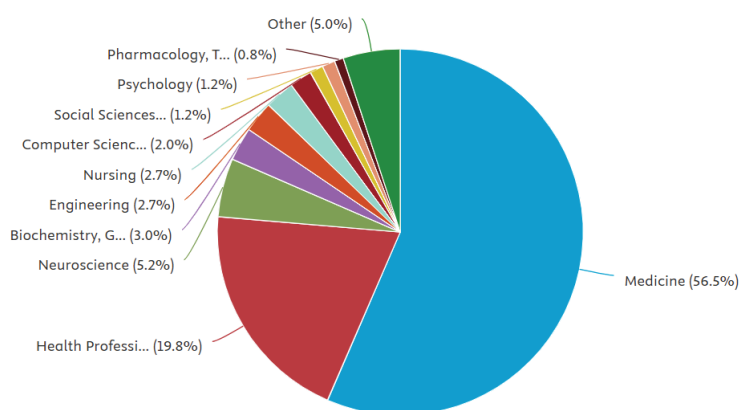


Рис. 6. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (предметні галузі)

Documents by affiliation

Compare the document counts for up to 15 affiliations.

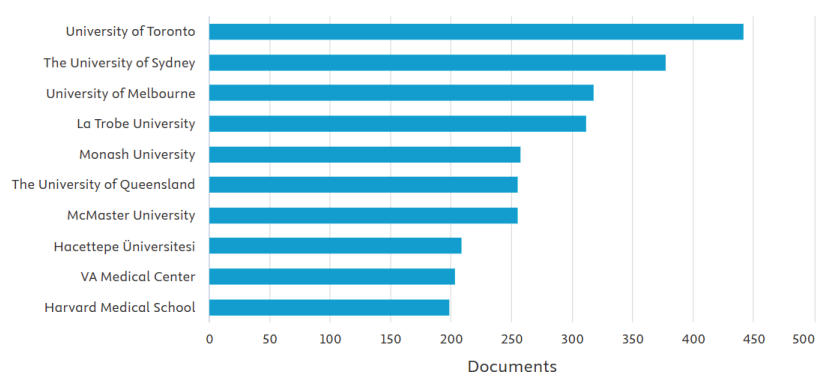


Рис. 7. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (наукові заклади)

ВИСНОВКИ. У статті проведено аналітичний огляд публікацій щодо використання штучного інтелекту в медицині, зокрема у дослідженні реабілітації та фізіотерапії. Проведено аналіз робіт по роках у наукометричній базі Scopus. Проведено аналіз робіт по роках. Представлено авторів з найбільшою кількістю робіт з урахуванням країн та навчальних закладів. На основі отриманих даних аналітичного огляду літературних джерел за допомогою програми

наукометричної бази Scopus можна зробити висновок про зростаючий науковий інтерес до вивчення питання реабілітації та фізіотерапії, тому такі дослідження є надзвичайно актуальними для покращення та збереження здоров'я пацієнтів.

У подальших дослідженнях планується провести аналітичний пошук для інших медико-біологічних досліджень для оцінювання сучасних наукових тенденцій у медицині та реабілітації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Holland A. E., Spathis A., Marsaa K., Bausewein C., Ahmadi Z., Burge A. T., Pascoe A., Gadowski A. M., Collis P., Jelen T., Reilly C. S., Reinke L. F., Romero L., Russell A.-M., Saggu R., Solheim J., Vagheggini G., Vandendungen C.,

Wijzenbeek M., ... Ekström M. European Respiratory Society clinical practice guideline on symptom management for adults with serious respiratory illness. *European Respiratory Journal*. 2024. Vol. 63, No. 6. P. 2400335. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00335-2024>

2. Chou R., Herman E., Ahmed A., Anderson J., Selph S., Dana T., Williams L., & Ilev I. Long COVID Definitions and Models of Care. *Annals of Internal Medicine*. 2024. Vol. 177, No. 7. P. 929–940. DOI: <https://doi.org/10.7326/m24-0677>
3. Goldman J. G., Volpe D., Ellis T. D., Hirsch M. A., Johnson J., Wood J., Aragon A., Biundo R., Di Rocco A., Kasman G. S., Iansek R., Miyasaki J., McConvey V. M., Munneke M., Pinto S., St. Clair K. A., Toledo S., York, M. K., Todaro R., ... Wallock K. Delivering Multidisciplinary Rehabilitation Care in Parkinson's Disease: An International Consensus Statement. *Journal of Parkinson's Disease*. 2024. Vol. 14, No. 1. P. 135–166. DOI: <https://doi.org/10.3233/jpd-230117>
4. Wu J., Chi H., Kok S., Chua J. M. W., Huang X.-X., Zhang S., Mah, S., Foo L.-X., Peh H.-Y., Lee H.-B., Tay P., Tong C., Ladlad J., Tan C. H. M., Khoo N., Aw, D., Chong C. X. Z., Ho L. M. L., Sivarajah S. S., ... Koh F. H. Multimodal prerehabilitation for elderly patients with sarcopenia in colorectal surgery. *Annals of Coloproctology*, 2024. Vol. 40, No. 1. P. 3–12. DOI: <https://doi.org/10.3393/ac.2022.01207.0172>
5. Tedeschi R., Berti, L., & Platano D. "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in managing pain and recovery: A clinical case of radial capitellum fracture." *International Journal of Surgery Case Reports*. 2024, Vol. 114, P. 109120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.109120>
6. Kotsifaki R., Korakakis V., King E., Barbosa O., Maree D., Pantouveris M., Bjerregaard A., Luomajoki J., Wilhelmssen J., & Whiteley R. Aspetar clinical practice guideline on rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. *British Journal of Sports Medicine*. 2023. Vol. 57, No. 9. P. 500–514. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106158>
7. Bartholomeeusen K., Daniel M., LaBeaud D. A., Gasque P., Peeling, R. W., Stephenson K. E., Ng L. F. P., & Arin K. K. Chikungunya fever. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023. Vol. 9, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00429-2>
8. Singh S. J., Baldwin M. M., Daynes E., Evans R. A., Greening N. J., Jenkins R. G., Lone N. I., McAuley H., Mehta P., Newman J., Novotny P., Smith D. J. F., Stanel S., Toshner M., & Brightling C. E. Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023. Vol. 11, No. 8. P. 709–725. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00159-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00159-5)
9. Renner C., Jeitziner M.-M., Albert M., Brinkmann S., Diserens K., Dzialowski I., Heidler M.-D., Lück M., Nusser-Müller-Busch R., Sandor P. S., Schädler A., Scheffler B., Wallesch C., Zimmermann G., & Nydahl P. Guideline on multimodal rehabilitation for patients with post-intensive care syndrome. *Critical Care*. 2023. Vol. 27, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04569-5>
10. Pouliopoulou D. V., Macdermid J. C., Saunders E., Peters S., Brunton L., Miller E., Quinn K. L., Pereira T. V., & Bobos, P. Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Network Open*. 2023. Vol. 6, No. 9, e2333838. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.33838>
11. Arden C. L., Bttner F., Andrade R., Weir, A., Ashe M. C., Holden S., Impellizzeri F. M., Delahunt E., Dijkstra H. P., Mathieson S., Rathleff M. S., Reurink G., Sherrington C., Stamatakis E., Vicenzino B., Whittaker J. L., Wright A. A., Clarke M., Moher D., ... Winters M. Implementing the 27 PRISMA 2020 Statement items for systematic reviews in the sport and exercise medicine, musculoskeletal rehabilitation and sports science fields: the PERSiST (implementing Prisma in Exercise, Rehabilitation, Sport medicine and SporTs science) guidance. *British Journal of Sports Medicine*. 2021. Vol. 56, No. 4. P. 175–195. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-103987>
12. Mescouto K., Olson R. E., Hodges P. W., & Setchell J. A critical review of the biopsychosocial model of low back pain care: time for a new approach? *Disability and Rehabilitation*. 2020. Vol. 44, No. 13. P. 3270–3284. DOI: <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1851783>
13. Morris M. E., Webster K., Jones C., Hill A.-M., Haines T., McPhail S., Kiegaldie D., Slade S., Jazayeri D., Heng H., Shorr R., Carey L., Barker A., & Cameron I. Interventions to reduce falls in hospitals: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*. 2022. Vol. 51, No. 5. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac077>
14. Bruno R. R., Wolff G., Wernly B., Masyuk M., Piayda K., Leaver S., Erkens R., Oehler D., Afzal S., Heidari H., Kelm M., & Jung C. Virtual and augmented reality in critical care medicine: the patient's, clinician's, and researcher's perspective. *Critical Care*. 2022. Vol. 26, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04202-x>
15. Knezevic N. N., Candido K. D., Vlaeyen J. W. S., Van Zundert J., & Cohen S. P. Low back pain. *The Lancet*. 2021. Vol. 398, No. 10294. P. 78–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00733-9)
16. Kitzman D. W., Whellan D. J., Duncan P., Pastva A. M., Mentz R. J., Reeves G. R., Nelson M. B., Chen H., Upadhyya B., Reed S. D., Espeland M. A., Hewston L., & O'Connor C. M. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 385, No. 3. P. 203–216. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026141>
17. Seron P., Oliveros M.-J., Gutierrez-Arias R., Fuentes-Aspe R., Torres-Castro R. C., Merino-Osorio C., Nahuelhual P., Inostroza J., Jalil Y., Solano R., Marzuca-Nassr G. N., Aguilera-Eguina R., Lavados-Romo P., Soto-Rodríguez F. J., Sabelle C., Villarroel-Silva G., Gomolón P., Huaiquilaf S., & Sanchez P. Effectiveness of Telerehabilitation in Physical Therapy: A Rapid Overview. *Physical Therapy*. 2021. Vol. 101, No. 6. DOI: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab053>
18. Camden C., & Silva M. Pediatric Telehealth: Opportunities Created by the COVID-19 and Suggestions to Sustain Its Use to Support Families of Children with Disabilities. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*. 2020. Vol. 41, No. 1. P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1080/01942638.2020.1825032>
19. Christopher A., Kraft E., Olenick H., Kiesling R., & Doty A. The reliability and validity of the Timed Up and Go

as a clinical tool in individuals with and without disabilities across a lifespan: a systematic review. *Disability and*

Rehabilitation. 2019. Vol. 43, No. 13. P. 1799–1813. DOI: <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1682066>

REFERENCES

- Holland, A. E., Spathis, A., Marsaa, K., Bausewein, C., Ahmadi, Z., Burge, A. T., Pascoe, A., Gadowski, A. M., Collis, P., Jelen, T., Reilly, C. C., Reinke, L. F., Romero, L., Russell, A.-M., Saggu, R., Solheim, J., Vagheggini, G., Vandendungen, C., Wijzenbeek, M., ... Ekström, M. (2024). European Respiratory Society clinical practice guideline on symptom management for adults with serious respiratory illness. *European Respiratory Journal*, 63(6), 2400335. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00335-2024>
- Chou, R., Herman, E., Ahmed, A., Anderson, J., Selph, S., Dana, T., Williams, L., & Ilev, I. (2024). Long COVID Definitions and Models of Care. *Annals of Internal Medicine*, 177(7), 929–940. DOI: <https://doi.org/10.7326/m24-0677>
- Goldman, J. G., Volpe, D., Ellis, T. D., Hirsch, M. A., Johnson, J., Wood, J., Aragon, A., Biundo, R., Di Rocco, A., Kasman, G. S., Ianssek, R., Miyasaki, J., McConvey, V. M., Munneke, M., Pinto, S., St. Clair, K. A., Toledo, S., York, M. K., Todaro, R., ... Wallock, K. (2024). Delivering Multidisciplinary Rehabilitation Care in Parkinson's Disease: An International Consensus Statement. *Journal of Parkinson's Disease*, 14(1), 135–166. DOI: <https://doi.org/10.3233/jpd-230117>
- Wu, J., Chi, H., Kok, S., Chua, J. M. W., Huang, X.-X., Zhang, S., Mah, S., Foo, L.-X., Peh, H.-Y., Lee, H.-B., Tay, P., Tong, C., Ladlad, J., Tan, C. H. M., Khoo, N., Aw, D., Chong, C. X. Z., Ho, L. M. L., Sivarajah, S. S., ... Koh, F. H. (2024). Multimodal prerehabilitation for elderly patients with sarcopenia in colorectal surgery. *Annals of Coloproctology*, 40(1), 3–12. DOI: <https://doi.org/10.3393/ac.2022.01207.0172>
- Tedeschi, R., Berti, L., & Platano, D. (2024). "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in managing pain and recovery: A clinical case of radial capitellum fracture." *International Journal of Surgery Case Reports*, 114, 109120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.109120>
- Kotsifaki, R., Korakakis, V., King, E., Barbosa, O., Maree, D., Pantouveris, M., Bjerregaard, A., Luomajoki, J., Wilhelmsen, J., & Whiteley, R. (2023). Aspetar clinical practice guideline on rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. *British Journal of Sports Medicine*, 57(9), 500–514. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106158>
- Bartholomeeusen, K., Daniel, M., LaBeaud, D. A., Gasque, P., Peeling, R. W., Stephenson, K. E., Ng, L. F. P., & Arin, K. K. (2023). Chikungunya fever. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00429-2>
- Singh, S. J., Baldwin, M. M., Daynes, E., Evans, R. A., Greening, N. J., Jenkins, R. G., Lone, N. I., McAuley, H., Mehta, P., Newman, J., Novotny, P., Smith, D. J. F., Stanel, S., Toshner, M., & Brightling, C. E. (2023). Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(8), 709–725. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00159-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00159-5)
- Renner, C., Jeitziner, M.-M., Albert, M., Brinkmann, S., Diserens, K., Dzialowski, I., Heidler, M.-D., Lück, M., Nusser-Müller-Busch, R., Sandor, P. S., Schäfer, A., Scheffler, B., Wallesch, C., Zimmermann, G., & Nydahl, P. (2023). Guideline on multimodal rehabilitation for patients with post-intensive care syndrome. *Critical Care*, 27(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04569-5>
- Pouliopoulou, D. V., Macdermid, J. C., Saunders, E., Peters, S., Brunton, L., Miller, E., Quinn, K. L., Pereira, T. V., & Bobos, P. (2023). Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Network Open*, 6(9), e2333838. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.33838>
- Arden, C. L., Bytner, F., Andrade, R., Weir, A., Ashe, M. C., Holden, S., Impellizzeri, F. M., Delahun, E., Dijkstra, H. P., Mathieson, S., Rathleff, M. S., Reurink, G., Sherrington, C., Stamatakis, E., Vicenzino, B., Whittaker, J. L., Wright, A. A., Clarke, M., Moher, D., ... Winters, M. (2021). Implementing the 27 PRISMA 2020 Statement items for systematic reviews in the sport and exercise medicine, musculoskeletal rehabilitation and sports science fields: the PERSiST (implementing Prisma in Exercise, Rehabilitation, Sport medicine and Sports science) guidance. *British Journal of Sports Medicine*, 56(4), 175–195. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-103987>
- Mescouto, K., Olson, R. E., Hodges, P. W., & Setchell, J. (2020). A critical review of the biopsychosocial model of low back pain care: time for a new approach? *Disability and Rehabilitation*, 44(13), 3270–3284. DOI: <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1851783>
- Morris, M. E., Webster, K., Jones, C., Hill, A.-M., Haines, T., McPhail, S., Kiegaldie, D., Slade, S., Jazayeri, D., Heng, H., Shorr, R., Carey, L., Barker, A., & Cameron, I. (2022). *Interventions to reduce falls in hospitals: a systematic review and meta-analysis. Age and Ageing*, 51(5). DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac077>
- Bruno, R. R., Wolff, G., Wernly, B., Masyuk, M., Piayda, K., Leaver, S., Erkens, R., Oehler, D., Afzal, S., Heidari, H., Kelm, M., & Jung, C. (2022). Virtual and augmented reality in critical care medicine: the patient's, clinician's, and researcher's perspective. *Critical Care*, 26(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04202-x>
- Knezevic, N. N., Candido, K. D., Vlaeyen, J. W. S., Van Zundert, J., & Cohen, S. P. (2021). Low back pain. *The Lancet*, 398(10294), 78–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00733-9)

16. Kitzman, D. W., Whellan, D. J., Duncan, P., Pastva, A. M., Mentz, R. J., Reeves, G. R., Nelson, M. B., Chen, H., Upadhy, B., Reed, S. D., Espeland, M. A., Hewston, L., & O'Connor, C. M. (2021). Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 385(3), 203–216. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026141>

17. Seron, P., Oliveros, M.-J., Gutierrez-Arias, R., Fuentes-Aspe, R., Torres-Castro, R. C., Merino-Osorio, C., Nahuelhual, P., Inostroza, J., Jalil, Y., Solano, R., Marzucca-Nassr, G. N., Aguilera-Eguina, R., Lavados-Romo, P., Soto-Rodríguez, F. J., Sabelle, C., Villarroel-Silva, G., Gomolón, P., Huaiquilaf, S., & Sanchez, P. (2021). Effectiveness of Telerehabilitation in Physical Therapy: A

Rapid Overview. *Physical Therapy*, 101(6). DOI: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab053>

18. Camden, C., & Silva, M. (2020). Pediatric Telehealth: Opportunities Created by the COVID-19 and Suggestions to Sustain Its Use to Support Families of Children with Disabilities. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*, 41(1), 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1080/01942638.2020.1825032>

19. Christopher, A., Kraft, E., Olenick, H., Kiesling, R., & Doty, A. (2019). The reliability and validity of the Timed Up and Go as a clinical tool in individuals with and without disabilities across a lifespan: a systematic review. *Disability and Rehabilitation*, 43(13), 1799–1813. DOI: <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1682066>

Адреса для листування: yaroshenko@tdmu.edu.ua

S. R. Pidruchna¹, A. S. Sverstiuk^{1,2}, T. Ya. Yaroshenko¹,
L. M. Palytsia¹, A. Ye. Mudra¹, I. P. Kuzmak¹, N. Ya. Letniak¹, O. A. Bahrii-Zaiats^{1,2}

¹IVAN HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

²TERNOPII IVAN PULUJ NATIONAL TECHNICAL UNIVERSITY

ANALYTICAL SEARCH FOR SCIENTIFIC LITERATURE IN SCOPUS ON REHABILITATION AND PHYSIOTHERAPY

Summary

Introduction. Today requires scientists to conduct many relevant, innovative and high-quality studies, which cannot be performed without a preliminary detailed study of the state of the scientific issue. A full solution to this problem is impossible without a deep analytical review of literary sources. Currently, this problem can be optimized by using information search engines. In science in general, and in medicine in particular, there are a number of questions that have not yet been fully resolved, the solution of which has been worked on by scientists from all over the world for many years, however, they do not lose their relevance. In the modern conditions of development of medical science and practice, rehabilitation and physiotherapy play a key role in the process of restoring the functional state of the body after injuries, diseases and surgical interventions. According to the recommendations of the World Health Organization, rehabilitation care is a necessary element of complex treatment aimed at improving the quality of life of patients.

Physiotherapy methods, in particular kinesiotherapy, electrotherapy, ultrasound therapy, magnetotherapy and laser therapy, are widely used in rehabilitation practice due to their ability to stimulate tissue regeneration, reduce pain and inflammation, improve muscle strength and joint mobility. The results of numerous clinical studies confirm the effectiveness of physiotherapy programs in reducing the duration of recovery and reducing the risk of complications.

Of particular importance is a multidisciplinary approach, which involves the participation of doctors of physical and rehabilitation medicine, physical therapists, occupational therapists, psychologists and social workers. This approach allows for individualization of the rehabilitation program, taking into account the clinical needs, age and comorbidities of the patient.

Despite the positive results, the scientific literature remains debatable on the optimal combination of methods, the duration of the rehabilitation course and the long-term effectiveness of individual technologies. This makes further research in this area relevant.

Aim of the study. Therefore, the aim of the work was to optimize the analytical review of literary sources in the study of rehabilitation and physiotherapy using the Scopus scientometric database.

Materials and Methods. To assess the relevance of rehabilitation and physiotherapy research in the Scopus scientometric database, an analytical query was formulated TITLE-ABS-KEY ("Rehabilitation") AND TITLE-ABS-KEY ("physiotherapy").

Results and Discussion. Using the Scopus scientometric database allows you to optimize the laboriousness of relevant search for scientific literature on the relevant topic. The Scopus search engine allows you to query the database of bibliographic sources.

Conclusions. This article provides an analytical review of publications on the use of artificial intelligence in medicine, in particular, in the study of rehabilitation and physiotherapy. An analysis of works by year in

the Scopus scientometric database was conducted. An analysis of works by year was conducted. Authors with the largest number of works are presented, taking into account countries and educational institutions. Based on the data obtained from the analytical review of literature sources using the Scopus scientometric database program, it can be concluded that there is a growing scientific interest in studying the issue of rehabilitation and physiotherapy, therefore such studies are extremely relevant for improving and preserving the health of patients.

KEY WORDS: physical therapy; rehabilitation assistance; rehabilitation after injury.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Для друку потрібно надсилати статті українською або англійською мовою, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, а також інформація про основні наукові проблеми та результати наукових робіт у сфері медицини, біології, фармації, ветеринарної медицини.

2. Під текстом статті обов'язково необхідно вказати прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи кожного автора, а також **електронну адресу** автора, з яким можна вести листування і переговори.

3. Електронний варіант статті потрібно зареєструвати в системі OJS на електронній сторінці журналу (сайт <http://ojs.tdmu.edu.ua>) і надіслати на електронну пошту (**journal@tdmu.edu.ua** або **yaroshenko@tdmu.edu.ua**, або **yaroshenkotya@ukr.net**).

4. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, повинен перевищувати 5 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – бути більшим 12 сторінок, обсяг короткого повідомлення, рецензії – в межах 5 сторінок.

5. Таблиці, рисунки та інший ілюстративний матеріал потрібно надсилати кожний окремим файлом. Формат файлів для тексту і таблиць – документ MS Word (doc, docx або rtf), для рисунків та іншого ілюстративного матеріалу – jpg, tif, bmp чи pdf. Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation. У підписах до мікрофотографій слід зазначати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного й того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

6. Статті треба писати за такою схемою: УДК, ініціали і прізвища авторів українською мовою, повна назва установи українською мовою (великими літерами), назва роботи українською мовою (великими літерами), резюме українською мовою (250–300 слів), яке повинно містити такі структурні елементи, як **вступ, мета дослідження, методи дослідження, результати й обговорення, висновки**, ключові слова українською мовою (до 8), вступ, методи дослідження, результати й обговорення, висновки, список літератури, references, ініціали і прізвища авторів англійською мовою, повна назва установи англійською мовою (великими літерами), назва статті англійською мовою (великими літерами), структуроване резюме англійською мовою (1800 знаків), ключові слова англійською мовою (до 8). Складовими резюме оглядових статей повинні бути **вступ, мета дослідження, висновки**, ключові слова українською мовою (до 8).

7. Текст статті (опис оригінальних та експериментальних досліджень) повинен містити такі розділи, як:

– постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;

– аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор; виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячена означена стаття;

– формулювання цілей статті (постановка завдання);

– виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

– висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

8. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651-97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів потрібно наводити в оригінальній транскрипції.

9. В описі експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод їх умертвіння. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів.

10. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування у квадратних дужках.

11. Необхідно надсилати два варіанти списку літератури – традиційний і додатковий для закордонних баз даних (references). Перший варіант оформити звичайним способом, згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 – як у дисертаційних роботах. Другий варіант сформувати за стандартом APA – American Psychological Association (<http://www.citethisforme.com>). Він повністю повторює перший, але транслітерований латиницею. У списку латиницею необхідно вказати всіх авторів літературного джерела (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Назву джерела (журналу, книги, конференції) завжди виділяти курсивом.

Вимоги до оформлення додаткового списку літератури (references):

1. Структура бібліографічного посилання на кириличне джерело:

– прізвище(а) й ініціали автора(ів) (транслітерація);

– рік публікації у круглих дужках ();

- назва англійською мовою;
- назва джерела (журналу, конференції) англійською мовою;
- вихідні дані (місце видання, сторінки) англійською мовою.

2. Алгоритм оформлення блоку references:

- додати в кінці [in Ukrainian];
- у книзі вказати англійською мовою повне місце видання (скажімо, Київ), назву видавництва транслітерувати.

ВАЖЛИВО: в елементах опису можна використовувати лише прямі лапки (") та заборонено замінювати латинські літери кириличними.

Зразки оформлення цитувань у стилі APA

Стаття в журналі

Прізвище(а) й ініціали автора(ів) транслітеровані. (Рік публікації). *Назва статті англійською мовою. Назва журналу англійською мовою, том, номер, випуск, сторінка(и).*

Приклад:

Author, A.A. (2015). Title of article. *Library science. Document science. Informology*, 4 (1), 121-135 [in Ukrainian].

Один автор – Author, A.A.

Два автори – Author, A.A., & Author, B.B.

Від трьох до семи авторів – Author, A.A., Author, B.B., Author, C.C., Author, D.D., Author, E.E., Author, F.F., & Author, G.G.

Більше семи авторів – Author, A.A., Author, B.B., Author, C.C., Author, D.D., Author, E.E., Author, F.F., ... Author, Z.Z.

Книга

Прізвище(а) й ініціали автора(ів) транслітеровані. (Рік публікації). Назва книги англійською мовою. Місто англійською мовою: Назва видавництва транслітерована.

Приклад:

Author, A.A. (2015). *Title of book*. Kyiv: Naukova dumka [in Ukrainian].

Author, A.A. (2015). Subtitle. In *Title of book* (Vol. 10, pp. 33–44). Kyiv: Naukova dumka [in Ukrainian].

Дисертація, автореферат дисертації

Назву дисертації перекласти. Обов'язково вказати PhD dissertation, Extended abstract of PhD dissertation, Master's thesis. Навести або правильний офіційний переклад назви установи, або транслітерацію назви.

ВАЖЛИВО: краще посилатися на повний текст дисертації, а не на автореферат.

Приклад:

Author, A.A. (2015). *Title of dissertation. PhD dissertation (Social Communication)*. Kharkiv State Academy of Culture, Kharkiv [in Ukrainian].

Author, A.A. (2015). *Title of dissertation. Extended abstract of PhD dissertation (Social Communication)*. Kharkiv State Academy of Culture, Kharkiv [in Ukrainian].

Тези доповідей, матеріали конференцій

Тези доповідей – *Abstracts of Papers*.

Матеріали (труди) конференцій – *Proceedings of the Conference Name*.

Матеріали з Міжнародної конференції/симпозіуму/з'їзду... – *Proceedings of the 3rd International Conference/Symposium/Congress...*

Приклад:

Author, A.A. (2015). Title of the article. *Abstracts of Papers. Conference Name*. Kyiv, June 1–3. 2015. (pp. 29-42). Kyiv: VNLU [in Ukrainian].

Author, A.A. (2015). Title of the article. In *Title of book* (якщо є): *Proceedings of the Conference*. Kyiv, June 1–3. 2015. (pp. 29–42). Kyiv: VNLU [in Ukrainian].

12. Редакція виправляє орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

13. Статей, оформлених без дотримання наведених правил, не реєструють. Перш за все друкують статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

14. Автор несе повну відповідальність за достовірність даних, наведених у статті, й списку літератури.

15. Публікація статей платна. Оплата здійснюється після рецензування статті (необхідно надсилати рецензії двох незалежних експертів, які є докторами наук із цієї тематики).

Наукове видання

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

2(104)^{ТОМ 27}₂₀₂₅

Коректура • Ірина Миколаївна Чудеснова

Комп'ютерна верстка • Юрій Васильович Ковальчук

Формат 60x84/8. Гарнітура Arimo. Підписано до друку: 25.06.2025.
Папір офсет. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 12,09. Замов. № 0925/712. Наклад 300 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.