

ISSN 2306-4269 (print)  
ISSN 2520-2898 (online)

# **VIV Clinical Bulletin**

**Specialized Ukrainian Scientific Journal**

**Львівський клінічний вісник**  
український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 1(45) 2024

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України  
(наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014 р.)  
і затверджено наказом МОН України № 32 від 15.01.2018 р.,  
за наказом МОН України № 612 від 07.05.2019 р. - у категорію «Б»

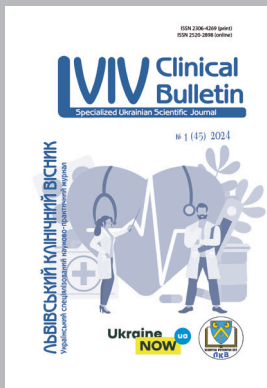
Журнал зареєстровано в наукометричних системах:  
CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals), Google Scholar,  
Index Copernicus, Polska Bibliografia Naukowa (PBN), EuroPub,  
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського  
UlrichsWeb Global Serials Directory

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних  
«Україніка наукова», Open Ukrainian Citation  
Index (OUCI)

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Львів 2024





#### Editor-in-chief

Prof. O. Abrahamovych

#### Editors

Prof. R. Lesyk, Prof. L. Markin

#### Scientific Editors

Prof. A. Lutsyk, Prof. O. Radchenko

#### Secretary

Assoc. Prof. O. Faiura

#### Project Manager

Y. Stetsiv

#### Manager

O. Pogrebnyak

#### Literary Editors

L. Dyachyshyn, Prof. T. Yeshchenko,

Prof. I. Kochan (Ukrainian),

Prof. P. Sodomora (English)

#### Leading IT-specialist

P. Usenko

#### Moderator (IT)

Yu. Skakun

#### Correction

O. Trostianchyn

#### Computer typesetting

T. Hrynychshyn

Recommended by the Scientific Council of  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
Protocol N 3-SC since 27.03.2024

#### Founded by:

Danylo Halytsky

Lviv National Medical University

Publishing House "Kyrlytsya"

The certificate of state registration

KB N 19230-9030IP since 08.08.2012

Issued by the State

Registration Service of Ukraine

#### Publisher:

LLC "Publishing House "Kyrlytsya"

6/3, M. Kravchuka Str., Lviv, 79010

Tel./Fax: +380(32) 276 83 28

Approved for publishing 29.03.2024

Format 60x84/8. Circulation: 1000 items.

Order N 1-2.

#### LCB:

<https://lcb-journal.com>

e-mail: [lkvisnyk@gmail.com](mailto:lkvisnyk@gmail.com)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrlytsya"

## LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

N 1(45) 2024

#### Editorial Board:

Prof. A. Bazylevych (Lviv, Ukraine)

Prof. R. Bilyy (Lviv, Ukraine)

Prof. I. Chohey (Uzhgorod, Ukraine)

Prof. V. Chopyak (Lviv, Ukraine)

Prof. S. Chooklin (Lviv, Ukraine)

Assoc. Prof. O. Clifford (Queensland, Australia)

Prof. V. Dymicka-Piekarska (Bialystok, Poland)

Prof. H. Fadeenko (Kharkiv, Ukraine)

Prof. T. Giorgadze (Milwaukee, USA)

Prof. R. Gregg (London, Great Britain)

Assoc. Prof. Li-Li Hsiao (Boston, USA)

Prof. N. Kiladze (Tbilisi, Georgia)

Prof. O. Korkushko (Kyiv, Ukraine)

Assoc. Prof. R. Kralovich (Wien, Austria)

Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)

Prof. V. Lonchyna (Chicago, USA)

Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)

Prof. T. Nehrych (Lviv, Ukraine)

Prof. V. Prisyazhnyuk (Chernivtsi, Ukraine)

Dr. J. Sautner (Wien, Austria)

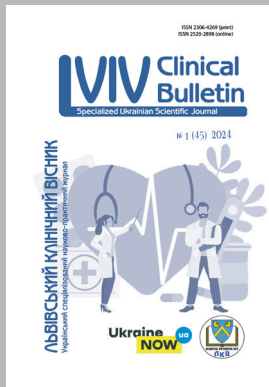
Prof. R. Schwartz (New Jersey, USA)

Prof. V. Shatylo (Kyiv, Ukraine)

Prof. M. Stanislavchuk (Vinnytsa, Ukraine)

Prof. I. Vakalyuk (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

The Editorial Board does not always agree with the author of a publication. The author is responsible for the reliability of the facts, personal names and other information used in a publication. Whole or partial republishing and any other reproduction of articles, illustrations or other materials are permitted only on condition of a written consent of an Editorial board with the obligatory reference to the source. All rights are reserved.



#### Головний редактор

акад. НАНВОУ, проф. **О. О. Абрагамович**

#### Заступники головного редактора

проф. **Р. Б. Лесик**,

член-кор. АМНУ, проф. **Л. Б. Маркін**

#### Наукові редактори

проф. **О. Д. Луцик**, проф. **О. М. Радченко**

Відповідальний секретар

доц. **О. П. Фаюра**

Керівник проєкту

**Я. Б. Стеців**

Комерційний директор

**О. О. Погребняк**

Літературні редактори

**Л. В. Дячишин**, проф. **Т. А. Єщенко**,

проф. **І. М. Кочан** (українська мова),

проф. **П. А. Содомора** (англійська мова)

Провідний IT-фахівець

**П. С. Усенко**

Модератор (IT)

**Ю. Я. Скакун**

Коректор

**О. А. Тросянчин**

Комп'ютерне верстання

**Т. В. Гринчишин**

Рекомендувала Вчена рада Львівського  
національного медичного університету  
імени Данила Галицького

Протокол №3-ВР від 27.3.2024

#### Засновники:

Львівський національний медичний  
університет імени Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідцтво про державну реєстрацію

КВ №19230-9030ПР від 08.08.2012

Видане

Державною реєстраційною службою України

**Видавець:** ТзОВ «Видавництво «Кирилиця»

79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3

тел./факс: +380(32) 276 83 28

Підписано до друку 29.03.2024

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 8,1.

Наклад 1000 прим. Зам. №1-2.

ЛКВ:

<https://lcb-journal.com>

e-mail: [lkvisnyk@gmail.com](mailto:lkvisnyk@gmail.com)

## Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

## Львівський клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 1(45) 2024

#### Редакційна колегія:

проф. **А. Я. Базилевич** (Львів, Україна)

проф. **Р. О. Білий** (Львів, Україна)

проф. **І. П. Вакалюк** (Івано-Франківськ, Україна)

проф. **Р. Грех** (Лондон, Велика Британія)

проф. **Т. Гіорґадзе** (Мілуокі, США)

проф. **В. Диміцька-П'єкарська** (Білосток, Польща)

проф. **Н. Кіладзе** (Тбілісі, Грузія)

доц. **О. Кліффорд** (Квінсленд, Австралія)

акад. АМНУ, проф. **О. В. Коркушко** (Київ, Україна)

доц. **Р. Краловіч** (Відень, Австрія)

доц. **Б. Леб** (Відень, Австрія)

проф. **В. Лончина** (Чикаго, США)

проф. **В. Максимович** (Вінніпег, Канада)

проф. **Т. І. Негрич** (Львів, Україна)

проф. **В. П. Присяжнюк** (Чернівці, Україна)

д-р **Ю. Саутнер** (Відень, Австрія)

проф. **М. А. Станіславчук** (Вінниця, Україна)

проф. **Г. Д. Фадєєнко** (Харків, Україна)

доц. **Лі-Лі Хсяо** (Бостон, США)

проф. **І. В. Чопей** (Ужгород, Україна)

проф. **В. В. Чоп'як** (Львів, Україна)

проф. **С. М. Чуклін** (Львів, Україна)

проф. **В. Б. Шатило** (Київ, Україна)

проф. **Р. Шварц** (Нью-Джерсі, США)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. За вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, відповідає автор. Передрук та будь-яке відтворення загалом або частково статей, ілюстрацій чи інших матеріалів дозволяються лише за попередньої письмової згоди редакції і з обов'язковим покликанням на джерело. Усі права захищені.

## CONTENTS

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 8  | <b>ORIGINAL RESEARCH</b><br><b>V. Kachkovska, L. Prystupa</b><br>The Control of Bronchial Asthma Depending on ER22 / 23EK and Tth111I Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene and the Age of Onset                                                                                                                                                            |
| 17 | <b>L. Kobak, O. Khukhlina, L. Babinets, M. Panasiuk, N. Drobinska, O. Faiura, Z. Bilous</b><br>Clinical Markers of the Heart and Blood Vessels Syntropic Lesions in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Their Diagnostic Value (First Notice)                                                                                                                   |
| 25 | <b>A. Fedets, O. Khukhlina, O. Yatskevych, A. Yatskevych, M. Telishevska</b><br>Characteristics of Clinical Parameters and Hormonal and Metabolic Homeostasis in Men with Postgastric Resection Disease and Comorbid Osteoporosis                                                                                                                                       |
| 31 | <b>VIEW ON THE PROBLEM</b><br><b>V. Ruden`</b><br>The Divine Nature of Human and the Concept of the Way of Being Between Physical and Spiritual                                                                                                                                                                                                                         |
| 43 | <b>N. Lukianchuk, P. Tretyak</b><br>Environmental Forming Health Improving Effect of Tree and Shrub Vegetation as a Sanogenic Factor on Air                                                                                                                                                                                                                             |
| 49 | <b>Yu. Valetskyi, R. Nowobilski, R. Valetska, S. Kalinchuk, O. Yatskevych, V. Nychyporuk</b><br>Current Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine and Possible Ways for its Improvement                                                                                                                                                                      |
| 57 | <b>Z. Bilous, N. Grechkivska, L. Kobak, N. Drobinska, M. Butynska</b><br>Addressing Occupational Diseases; Integrating the Discipline at Danylo Halytsky Lviv National Medical University                                                                                                                                                                               |
| 64 | <b>LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION</b><br><b>W. Maksymowych</b><br>The 14-3-3 $\eta$ Biomarker Platform for Diagnosis and Prognostic Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis                                                                                                                                                                     |
| 73 | <b>REVIEWS</b><br><b>I. Katerenchuk, Yu. Kazakov,</b><br>Published a Review on the Monograph of V. Denesyuk, O. Afanasyuk, O. Barska, N. Bilokonna, O. Denesyuk, N. Muzyka, V. Shmaliy "Clinical-instrumental and laboratory-immunological predictors of internal and comorbid diseases complications prognosis" and the Review of the Leading Author's Scientific Work |
| 75 | <b>GUIDELINES FOR ARTICLES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## ЗМІСТ

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7                                         | СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 8                                         | <b>В. В. Качковська, Л. Н. Приступа</b><br>Контроль бронхіальної астми залежно від ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора та віку дебюту                                                                                                                                                                                 |
| 17                                        | <b>Л. О. Кобак, О. С. Хухліна, Л. С. Бабінець, М. Т. Панасюк, Н. В. Дробінська, О. П. Фаюра, З. О. Білоус</b><br>Клінічні маркери синтропічних уражень серця і судин у хворих на системний червоний вовчак, їхня діагностична цінність (повідомлення перше)                                                                                             |
| 25                                        | <b>А. Б. Федець, О. С. Хухліна, О. Я. Яцкевич, А. Я. Яцкевич, М. Ю. Телішевська</b><br>Характеристика клінічних показників і гормонально-метаболічного гомеостазу у чоловіків із постгастрорезекційною хворобою та коморбідним остеопорозом                                                                                                             |
| ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 31                                        | <b>В. В. Рудень</b><br>Божественна природа людини та концепт її способу буття між тілесним і духовним                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 43                                        | <b>Н. Г. Лук'янчук, П. Р. Третяк</b><br>Середовищеутворювальний оздоровчий вплив деревно-чагарникової рослинності на повітря як саногенного чинника                                                                                                                                                                                                     |
| 49                                        | <b>Ю. М. Валецький, Р. Новобільські, Р. О. Валецька, С. В. Калинчук, О. Я. Яцкевич, В. О. Ничипорук</b><br>Сучасна епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та можливі шляхи її поліпшення                                                                                                                                                     |
| 57                                        | <b>З. О. Білоус, Н. В. Гречківська, Л. О. Кобак, Н. В. Дробінська, М. І. Бутинська</b><br>Погляд на проблему професійних хвороб; викладання цієї дисципліни у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького                                                                                                                  |
| ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 64                                        | <b>В. П. Максимович</b><br>Платформа біомаркерів 14-3-3η для діагностики та прогностичного моніторингу хворих на ревматоїдний артрит                                                                                                                                                                                                                    |
| РЕЦЕНЗІЇ                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 73                                        | <b>І. П. Катеренчук, Ю. М. Казаков</b><br>Рецензія на монографію В. І. Денесюка, О. І. Афанасюк, О. В. Барської, Н. С. Білоконної, О. П. Денесюк, Н. О. Музики, В. І. Шмалія «Клініко-інструментальні й лабораторно-імунологічні предиктори прогнозування ускладнень внутрішніх і коморбідних захворювань» та огляд наукового доробку провідного автора |
| 77                                        | ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



## EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

### Highly esteemed colleagues!

In the 45th issue of the "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan promoting the ability of clinicians of different specialties to exchange the information that will help to integrate their efforts in solving the actual, often interdisciplinary, problems of modern medicine.

Three articles are included in the "Original research" section. Associate Professor V. Kachkovska and Professor L. Prystupa in the article "The control of bronchial asthma depending on ER22 / 23EK and Tth1111 polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and the age of onset" claim that the index of early and late bronchial asthma control depends on the genotypes by ER22 / 23EK and Tth1111 polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene, and in patients with bronchial asthma carriers of the minor allele (GA + AA) have a lower level of control compared to carriers of the GG genotype by the ER22 / 23EK polymorphism of the glucocorticoid receptor gene, that have early and late bronchial asthma. Control of bronchial asthma with early and late onset depends on the genotype of the Tth1111 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene and is lower in homozygotes carriers by the minor allele compared to heterozygotes carriers and homozygotes by the major allele.

Assistant Professor L. Kobak et al. in the article "Clinical markers of the heart and blood vessels syntropic lesions in patients with systemic lupus erythematosus, their diagnostic value (First notice)" state that patients with systemic lupus erythematosus have the optimal value of such clinical monomarkers and their constellations for the diagnostics of the mitral valve insufficiency as shortness of breath, "pain in the joints + new rash + accent of the second tone on the aorta"; mitral valve consolidation – a complaint of feeling interruptions in the work of the heart, "shortness of breath + feeling interruptions in the work of the heart"; myocarditis - palpitations, "heartbeat + systolic murmur on the apex of the heart"; pericardial effusion - the presence of weakened cardiac tones, "pain in the joints + weakened cardiac tones"; endocarditis - accent of the second tone on the pulmonary artery, "fever + systolic murmur on the apex of the heart + accent of the second tone on the pulmonary artery". The optimal value for the diagnosis of the studied syntropic heart lesions in patients with systemic lupus erythematosus have not individual clinical markers, but their constellations.

Associate Professor A. Fedets et al. in the article "Characteristics of clinical parameters and hormonal and metabolic homeostasis in men with postgastric resection disease and comorbid osteoporosis" found out that clinical parameters in men with postgastric resection disease and comorbid osteoporosis have significant deviations, which are signs of a calcium metabolism disorder with a predominance of bone pain and muscle spasms. Hormonal homeostasis is characterized by dyshormonemia, which is evidenced by a decreased levels of almost all investigated hormones of anabolic action and an increased levels of almost all investigated catabolic hormones. Abnormalities in metabolic homeostasis were manifested by dyselectrolytemia (hypophosphatemia, hypomagnesemia, ionized calcium decrease) and dysproteinemia (hypoalbuminemia, hyper- $\alpha_1$ -globulinemia, hyper- $\beta$ -globulinemia, less often hyper-globulinemia, hyper- $\alpha_2$ -globulinemia, and hyper- $\beta$ -lipoproteinemia, significantly reduced index of glycoproteins).

Four articles were published in the "View on the problem" section. In the article of Professor V. Ruden' "The divine nature of human and the concept of the way of being between physical and spiritual" confirms the evolutionary path of the human being created by God, with spiritual and physical nature. The results of the research serve as evidence of the ability of a human to reformat the essence of the divine nature of a human from full spirituality in Eden to the world of the body of a human-consumer on earth after the Fall. This scientific work is motivated by the fact that awareness of the essence of sin enables a person through repentance before the Lord - prayer, fasting, confession, penance, humility and faith in the Lord God and Eternal life - to correct his own sinful way of life in the direction of the inner divine nature - the soul, which was, is and will be God's quintessence for human's existence - to free from the slavery of sin, disease and death.

Associate Professor N. Lukianchuk and Professor P. Tretyak in the article "Environmental forming health improving effect of tree and shrub vegetation as a sanogenic factor on air" clarified the environment-forming role of the production process of tree-shrub vegetation, in particular, forests of objects of the nature reserve fund, parks and green spaces of cities and towns. In the opinion of the authors, such fundamental provisions should be reflected in the educational process of ecology, resort science and phytoremediation. On their basis, it is expedient to develop projects for optimizing the environment of settlements, industrial and resort zones. Enhancing the environment-forming influence of vegetation can be achieved by increasing their productivity, in particular, the potential indicators of the volume, density and growth of stands per unit area. It is worth increasing the number of large trees of fast-growing species.

In the article "Current epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine and possible ways for its improvement", Professor Yu. Valetskyi et al. state that since 2020, there is a trend towards an increase in the incidence of tuberculosis in Ukraine. The prevalence of all forms of active tuberculosis among the population of Ukraine decreased by 40.7 % from 2018 to 2022; the highest morbidity rate among employees of healthcare institutions of Ukraine was recorded in 2018 - 6.0 per 10,000. Among the adult and working population, the absolute rate of primary disability due to tuberculosis decreased in 2022 compared to 2021 by 11.4 and 3.9 % respectively. To overcome the tuberculosis epidemic, the authors propose to organize and carry out the following three priority tasks: timely detection of tuberculosis patients; isolation of respiratory tuberculosis patients; optimal controlled treatment until complete recovery.

In the article "View on the problem: Occupational diseases as an educational discipline in Danylo Halytsky Lviv National Medical University" Associate Professor Z. Bilous et al. reasonably believe that occupational diseases were and still are an important problem of the health care system not only in Ukraine, but also in the whole world. Since 2005 till 2024 academic years, according to the educational and professional program of the educational discipline "Occupational diseases", the total number of hours for lectures and practical classes was significantly reduced, and hours for writing the medical history for almost 10 last years were not allocated.

In the section "Literature review, clinical case description" Professor W. Maksymowych published the article "The 14-3-3 $\eta$  biomarker platform for diagnosis and prognostic monitoring of patients with rheumatoid arthritis", in which he provides the information that 14-3-3 $\eta$  protein is selectively detected in joints and peripheral blood of the rheumatoid arthritis patients; it has properties of the inflammation mediator in cultural experiments involving monocyctic and innate immune cells, and its indexes in patients with rheumatoid arthritis correlate with the content of metalloproteinases associated with cartilage degradation; longitudinal studies and serial evaluation of 14-3-3 $\eta$  protein demonstrate that its higher content increases the risk of further joint damage in rheumatoid arthritis patients; these studies should also be repeated in additional cohorts.

In the "Reviews" section, Professors I. Katerenchuk and Yu. Kazakov published a review on the monograph of Professor V. Denesnyuk et al. "Clinical-instrumental and laboratory-immunological predictors of prognostic complications of internal and comorbid diseases" and the art of the leading author.

Accepted for publication are papers in Ukrainian, English, German. The circulation of the Journal, as well as the placement of the articles on its site: <https://lcb-journal.com/>, including the full English translation of non-English articles, will make it possible to convey the information to all interested persons.

We invite everyone to participate in our project. Looking forward to seeing Your articles published on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

With best wishes for the successful work  
editor-in-chief of the journal  
Professor **Orest Abrahamovych**

# СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

## Вельмишановні колеги!

У 45-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння обміну інформацією між клініцистами різного фаху, що допоможе інтегрувати зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» вміщено три статті. Доц. В. В. Качковська і проф. Л. Н. Приступа у статті «Контроль бронхіальної астми (БА) залежно від ER22 / 23EK і Tth111 поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) та віку дебюту» стверджують, що показник контролю ранньої і пізньої БА залежить від генотипів за ER22 / 23EK і Tth111 поліморфізмами гена ГР, а у хворих на БА носіїв мінорного алеля (GA + AA) нижчий рівень контролю порівняно із носіями GG генотипу за ER22 / 23EK поліморфізмом гена ГР, хворими на ранню і пізню БА. Контроль БА із раннім і пізнім дебютом залежить від генотипу за Tth111 поліморфізмом гена ГР і нижчий у носіїв гомозигот за мінорним алелем порівняно з носіями гетерозигот і гомозигот за основним алелем.

Асист. Л. О. Кобак зі співавторами у статті «Клінічні маркери синтропічних уражень серця і судин у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), їхня діагностична цінність (повідомлення перше)» констатують, що у хворих на СЧВ оптимальну цінність серед клінічних мономаркерів і їхніх констеляцій для діагностики недостатності мітрального клапана (МК) мають задишка, «біль у суглобах + нові висипання + акцент другого тону над аортою», ущільнення МК – скарга на відчуття перебоїв у роботі серця, «задишка + відчуття перебоїв у роботі серця»; міокардиту – серцебиття, «серцебиття + систолічний шум над верхівкою серця», перикардіального випоту – наявність ослаблених тонів серця, «біль у суглобах + ослаблення тонів серця», ендокардиту – акцент другого тону над легеневою артерією, «гарячка + систолічний шум над верхівкою серця + акцент другого тону над легеневою артерією». Оптимальну цінність для діагностики досліджуваних синтропічних уражень серця у хворих на СЧВ мають не окремі клінічні маркери, а їхні констеляції.

Доц. А. Б. Федець зі співдослідниками у статті «Характеристика клінічних показників і гормонально-метаболічного гомеостазу у чоловіків із постгастрорезекційною хворобою (ПГРХ) та коморбідним остеопорозом (ОП)» з'ясували, що клінічні показники у чоловіків із ПГРХ та коморбідним ОП мають суттєві відхилення, які виявляються ознаками порушення кальцієвого обміну з домінуванням болю у кістках і корчів у м'язах. Для гормонального гомеостазу характерна дисгормонемія, про що свідчить достовірне зниження показників майже всіх досліджених гормонів анаболічної дії та підвищення показників майже всіх досліджених катаболічних гормонів. Відхилення у метаболічному гомеостазі виявлялися диселектролітемією (гіпофосфатемія, гіпомангніемія, істотне зниження показника йонізованого кальцію) та диспротеїнемією (гіпоальбумінемія, гіпер- $\alpha_1$ -глобулінемія, гіпер- $\beta$ -глобулінемія, рідше гіпер- $\gamma$ -глобулінемія, гіпер- $\alpha_2$ -глобулінемія та гіпер- $\beta$ -ліпопротеїдемія, різко знижений показник глікопротеїдів).

У рубриці «Погляд на проблему» опубліковано чотири статті. У розвідці проф. В. В. Руденя «Божественна природа людини та концепт її способу буття між тілесним і духовним» потверджується еволюційний шлях створеного Богом, з духовною і тілесною природою, ества людини. Результати дослідження слугують свідченням спроможності самої людини до переформатування сутності Божої природи людини від повної духовності в Едемі у світ тіла людини-споживача на землі після гріхопадіння. Мотивованим у цій науковій праці є й те, що усвідомлення сутності гріха уможливило людині через покаяння перед Господом – молитву, піст, сповідь, покуту, смирення й віру в Господа Бога та життя вічне – скоригувати власний гріховний спосіб життя у бік внутрішньої божественної природи – душі, що було, є і буде Божою квінтесенцією для буття людини – визволити її від рабства гріха, хвороби та смерті.

Доц. Н. Г. Лук'ячук і проф. П. Р. Третяк у статті «Середовищотворювальний оздоровчий вплив деревно-чагарникової рослинності на повітря як саногенного чинника» з'ясовують середовищотворювальну роль продукційного процесу деревно-чагарникової рослинності, зокрема, лісів об'єктів природно-заповідного фонду, парків і зелених насаджень міст і селищ. На переконання авторів, такі фундаментальні положення мають бути відображені у навчальному процесі з екології, курортології та фітомеліорації. На їхній основі доцільно розробляти проекти оптимізації середовища населених пунктів, промислових і курортних зон. Посилення середовищотворного впливу рослинності можна досягти, підвищуючи продуктивність, зокрема, потенційні показники об'єму, щільності та приросту деревостанів на одиницю площі. Варто збільшувати кількість великомірних дерев швидкорослих видів.

У статті «Сучасна епідеміологічна ситуація з туберкульозу (ТБ) в Україні та можливі шляхи її поліпшення» проф. Ю. М. Валецький зі співавторами констатують, що від 2020 р. спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ТБ в Україні. Поширеність усіх форм активного ТБ серед населення України зменшилася з 2018 по 2022 рік на 40,7 %; найбільшу захворюваність серед працівників закладів охорони здоров'я України фіксували 2018 р. – 6,0 на 10 тис. Серед дорослого й працездатного населення абсолютний показник первинної інвалідності внаслідок ТБ знизився у 2022 р. порівняно з 2021 р. на 11,4 і 3,9 % відповідно. Для подолання епідемії ТБ автори пропонують організувати й виконати такі три першочергові завдання: своєчасне виявлення хворих на ТБ; ізолювання хворих на ТБ органів дихання; оптимальне контрольоване лікування аж до повного вилікування.

У статті «Погляд на проблему професійних хвороб (ПХ); викладання цієї дисципліни у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького» доц. З. О. Білоус зі співавторами обґрунтовано вважають, що ПХ були і є важливою проблемою системи охорони здоров'я не лише в Україні, а й у всьому світі. Із 2005 по 2024 навчальні роки, згідно з освітньо-професійною програмою навчальної дисципліни «ПХ», суттєво скоротилися як загальна кількість годин, так і кількість годин для лекцій і практичних занять, а години для написання історії хвороби за майже 10 крайніх років не були виділені.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» вміщено статтю проф. В. П. Максимовича «Платформа біомаркерів 14-3-3 $\eta$  для діагностики та прогностичного моніторингу хворих на ревматоїдний артрит (РА)», у якій автор подає інформацію, що білок 14-3-3 $\eta$  вибірково виявляється в суглобах і периферійній крові хворих на РА; він має властивості медіатора запалення в культуральних експериментах зі залученням моноцитарних і вроджених імунних клітин, а його показники у хворих на РА корелюють із вмістом металопротеїназ, асоційованих із деградацією хряща; лонгітюдні дослідження та серійна оцінка білка 14-3-3 $\eta$  демонструють, що його вищий вміст підвищує ризик подальшого ушкодження суглобів у хворих на РА; ці дослідження також треба повторити в додаткових когортах.

У рубриці «Рецензії» професори І. П. Катеренчук і Ю. М. Казаков опублікували рецензію на монографію проф. В. І. Денесюка і співавторів «Клініко-інструментальні й лабораторно-імунологічні предиктори прогнозування ускладнень внутрішніх і коморбідних захворювань» та огляд наукового доробку провідного автора.

До друку приймаються праці українською, англійською, німецькою мовами. Наклад часопису, а також розміщення на сайті: <https://lcb-journal.com/>, статей, у тому числі неангломовних, перекладених на повному обсязі англійською мовою, уможливить донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо до участі в нашому проекті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної співпраці –  
головний редактор часопису  
професор **Орест Абрагамович**

**В. В. Качковська, Л. Н. Приступа**

Сумський державний університет, Суми, Україна

## Контроль бронхіальної астми залежно від ER22 / 23ЕК і Tth111 поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора та віку дебюту

**Вступ.** Бронхіальна астма (БА) – гетерогенна хвороба з різними патогенетичними механізмами. Це стало підґрунтям для виокремлення патофізіологічних і / або клінічних ознак у формуванні різних фенотипів. Важливість гетерогенності БА вперше potwierджено документом Global Initiative for Asthma в 2014 р. [5], у якому виділено її клінічні фенотипи. Як наслідок, розроблено певні методи лікування, спрямовані на конкретний фенотип недуги. Позаяк не виявлено сильного взаємозв'язку між певними патологічними виявами та клінічними закономірностями або відповіддю на лікування, потрібні додаткові дослідження, аби зрозуміти клінічну значущість класифікації БА за фенотипами. Гетерогенність БА зумовлена різними генетичними детермінантами, віком дебюту, ожирінням, впливом тригерів, патерном запалення і відповідно – тяжкістю клінічних виявів, відповіддю на медикаментозне лікування [2, 4, 8, 15].

Досліджені особливості етіології БА з раннім і пізнім початком передбачили й відмінності в генетичних чинниках, що згодом підтверджено верифікацією варіантів генетичних чинників ризику, специфічних для ранньої астми, й варіантів, які є сильними чинниками ризику пізньої астми [11, 17, 18]. Отже, рання БА має генетичні чинники, які відрізняються від таких у пізньої БА, що уможливило частково пояснити патофізіологічні відмінності між фенотипами БА у дітей і дорослих. Водночас відомо, що генетичні чинники, пов'язані з плейотропними ефектами генів рецепторів до глюкокортикоїдів,  $\beta_2$ -адренорецепторів і вітаміну D, лептину, фактора некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , мають важливе значення для кращого розуміння не лише виникнення БА, а й тяжкості перебігу та ефективності лікування. Зокрема, ER22/23ЕК (rs 6189/6190) і Tth111I (rs10052957) поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) в окремих дослідженнях асоційовані з наявністю БА, ефективністю лікування та показниками контролю БА [3, 7,

13, 14]. Тому ці поліморфні варіанти гена ГР заслуговують на детальне вивчення в контексті саме фенотипів ранньої і пізньої БА, оскільки такі дослідження щодо ефективності лікування та контролю залежно від ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфних варіантів не проводили.

**Мета дослідження.** Дослідити контроль бронхіальної астми залежно від ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора та віку дебюту.

**Матеріали й методи дослідження.** Дослідження проводили на базі пульмонологічного відділення Кошманського некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня». Обстежено 553 хворих на БА та 95 практично здорових людей аналогічних статі й віку (контрольна група) без наявності в індивідуальному та сімейному анамнезі симптомів БА або іншої бронхообструктивної хвороби, симптомів алергії та атопії. Серед обстежених 553 хворих було 360 жінок (65,1 %) і 193 чоловіки (34,9 %). Середній вік хворих на БА  $42,39 \pm 0,71$  року, а осіб групи контролю –  $44,1 \pm 1,53$  року ( $p = 0,311$ ). Діагноз БА поставлено згідно з рекомендаціями GINA-2016 і її наступних версій і наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» [1, 5, 10]. Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна). Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік 18 років і більше; наявність діагнозу персистивної БА різного ступеня тяжкості згідно з чинними узгоджувальними документами, підтвердженого результатами спірографії (оборотність бронхіальної обструкції – приріст об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ)<sub>1</sub>  $\geq 12,0$  % і  $\geq 200,0$  мл від початкових показників після проби з 400,0 мг салбутамолу); можливість правильно застосовувати базисні лікарські

засоби; відсутність загострення упродовж щонайменше місяць до включення; відсутність куріння в анамнезі; наявність підписаної згоди пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення: тяжкі супутні хвороби (декомпенсовані хвороби серцево-судинної системи, печінки, нирок); туберкульоз легень, синдром набутого імунodefіциту; цукровий діабет першого та другого типів; період вагітності чи лактації; хронічна обструктивна хвороба легень, бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні хвороби легень; онкологічні ураження; активні курці та курці в анамнезі; психічні, неврологічні хвороби; медикаментозна (наркотична) і/або алкогольна залежність; синдром Н. М. Іценка – Х. В. Кушинга; небажані явища, що включають реакції гіперчутливості на лікарські засоби, несумісні з продовженням дослідження; неспроможність виконувати протокол спірометричного дослідження; постійне вживання системних глюкокортикоїдів (ГК). Пацієнтів поділено на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА. До I групи увійшли 282 хворих (170 (60,3 %) жінок, 112 (39,7 %) чоловіків, середній вік –  $48,1 \pm 1,01$  року) із пізнім дебютом астми (фенотип пізньої астми), до II групи – 271 хворий (190 (70,1 %) жінок, 81 (29,9 %) чоловік, середній вік  $36,4 \pm 0,87$  року) із раннім початком (фенотип ранньої астми). Дослідження схвалила Комісія з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету.

ER22 / 23ЕК (rs 6189/6190) і Tth111I (rs10052957) поліморфізми гена ГР визначали на базі навчально-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим рестрикційним аналізом нанесених фрагментів. Реакцію проводили з використанням алейспецифічного праймера: F:5'...GACN<sub>1</sub>NGTCS...3', R:3'...C T G N N<sub>1</sub>N C A G...5' – для поліморфізму Tth111I і F:5'...C C T C (N)<sub>7</sub>...3', R:3'...G G A G (N)<sub>6</sub>...5' – для поліморфізму ER22 / 23ЕК. ПЛР проводили в ампліфікаторі Rotor Gene-6000 (Corbett Research, Австралія). Продукти ПЛР інкубували за наявності відповідних ферментів рестрикції (ендонуклеаз рестрикції) в умовах, рекомендованих виробником (Thermo Scientific, США). Ампліфікації після рестрикції розділяли в 2,0% агарозному гелі, що містить 10,0 мкг/мл броміду етидію. Тривалість горизонтального електрофорезу (0,13 А; 200 В) – 30 хв. Для візуалізації дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК) після електрофорезу застосовували транслюмінатор («Біоком»).

Контроль БА оцінювали за допомогою опитувальника ACQ-5. Загальний бал обчислювали як середнє арифметичне для п'яти відповідей. Якщо середній бал  $\leq 0,75$  – добрий контроль,  $0,75-1,50$  – частковий,  $>1,50$  – немає контролю [7].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою SPSS-17 програми. Для оцінки форми розподілу досліджуваних параметрів використовували тест А. М. Колмогорова – М. В. Смірнова,

за результатами якого обирали параметричні методи статистичного опрацювання даних. Відповідність розподілу генотипів очікуваним значенням, за умов рівноваги Дж. Х. Харді – В. Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами алелів і генотипів різних груп, оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  К. Пірсона. Критерій С. Р. Фішера застосовували для оцінювання кількісних показників.

**Результати дослідження та їхнє обговорення.** Серед обстежених 553 хворих було 360 жінок (65,1 %) і 193 чоловіки (34,9 %). Середній вік хворих на БА –  $42,39 \pm 0,71$  року, осіб контрольної групи –  $44,1 \pm 1,53$  року ( $p = 0,311$ ). Клінічні характеристики хворих залежно від віку дебюту наведені в табл.1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму із різним віком дебюту (n; %; p; F/ $\chi^2$ )

| Показники                     | Ранній дебют, n = 271 | Пізній дебют, n = 282 | p     | F/ $\chi^2$     |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|-----------------|
| Кількість хворих, %           | 49                    | 51                    |       |                 |
| Вік, роки                     | $36,4 \pm 0,87$       | $48,1 \pm 1,01$       | 0,001 | F = 77,7        |
| Стать, n / (%)                | ж 190 / (70,1)        | 170 / (60,3)          | 0,015 | $\chi^2 = 5,87$ |
|                               | ч 81 / (29,9)         | 112 / (39,7)          |       |                 |
| Вік дебюту, роки              | $9,8 \pm 0,21$        | $33,9 \pm 0,87$       | 0,001 | F = 687,5       |
| Тривалість БА, роки           | $26,6 \pm 0,92$       | $14,2 \pm 0,54$       | 0,001 | F = 136,7       |
| Обтяжена спадковість, n / (%) | 118 / (43,5)          | 87 / (30,9)           | 0,002 | $\chi^2 = 9,54$ |
| Професійні чинники, n / (%)   | 51 / (18,8)           | 51 / (18,1)           | 0,83  | $\chi^2 = 0,05$ |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>        | $28,0 \pm 0,35$       | $27,9 \pm 0,32$       | 0,90  | F = 0,015       |
| ОФВ <sub>1</sub> , %          | $66,1 \pm 0,95$       | $67,9 \pm 0,95$       | 0,18  | F = 1,77        |
| ФЖСЛ, %                       | $82,3 \pm 0,86$       | $83,5 \pm 0,84$       | 0,29  | F = 1,12        |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖСЛ        | $85,1 \pm 4,9$        | $86,1 \pm 4,8$        | 0,88  | F = 0,02        |
| $\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> , % | $15,8 \pm 0,21$       | $14,9 \pm 0,23$       | 0,007 | F = 7,35        |

**Примітки:** ІМТ – індекс маси тіла; ФЖСЛ – форсована життєва ємність легень.

Як бачимо з табл. 1, порівняльний аналіз клінічних характеристик пацієнтів із різним дебютом БА показав низку вірогідних розбіжностей, а саме, середні показники віку пацієнтів і віку початку БА були вищими у хворих із пізнім дебютом, тривалість БА вища у пацієнтів із ранньою БА (всі  $p = 0,001$ ), показник оборотності ОФВ<sub>1</sub>, % вірогідно вищий у хворих із раннім початком БА ( $p = 0,007$ ).

Розподіл генотипів за ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізмами гена ГР відповідав очікуваному рівноважному розподілу Дж. Харді – В. Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Аналіз розподілу зазначених генотипів за ER22 / 23ЕК поліморфізмом та у хворих на БА й у контрольній групі представлено в табл. 2.

Таблиця 2

**ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму та у практично здорових людей (n; %;  $\chi^2$ ; p)**

| Генотипи                       | Хворі на бронхіальну астму, n = 553 |      | Практично здорові люди, n = 95 |      |
|--------------------------------|-------------------------------------|------|--------------------------------|------|
|                                | n                                   | %    | n                              | %    |
| rs 6189 / 6190                 |                                     |      |                                |      |
| GG                             | 496                                 | 89,7 | 79                             | 83,2 |
| AG                             | 53                                  | 9,6  | 14                             | 14,7 |
| AA                             | 4                                   | 0,7  | 2                              | 2,1  |
| $\chi^2 = 4,14$ ; $p = 0,126$  |                                     |      |                                |      |
| Ранній дебют                   |                                     |      |                                |      |
| GG                             | 252                                 | 93,0 | 79                             | 83,2 |
| AG                             | 17                                  | 6,3  | 14                             | 14,7 |
| AA                             | 2                                   | 0,7  | 2                              | 2,1  |
| $\chi^2 = 7,91$ ; $p = 0,02$   |                                     |      |                                |      |
| Пізній дебют                   |                                     |      |                                |      |
| GG                             | 244                                 | 86,5 | 79                             | 83,2 |
| AG                             | 36                                  | 12,8 | 14                             | 14,7 |
| AA                             | 2                                   | 0,7  | 2                              | 2,1  |
| $\chi^2 = 1,61$ ; $p = 0,45$   |                                     |      |                                |      |
| rs10052957                     |                                     |      |                                |      |
| CC                             | 228                                 | 41,2 | 39                             | 41,1 |
| CT                             | 240                                 | 43,4 | 50                             | 52,6 |
| TT                             | 85                                  | 15,4 | 6                              | 6,3  |
| $\chi^2 = 6,278$ ; $p = 0,043$ |                                     |      |                                |      |
| Ранній дебют                   |                                     |      |                                |      |
| CC                             | 125                                 | 46,1 | 39                             | 41,1 |
| CT                             | 99                                  | 36,5 | 50                             | 52,6 |
| TT                             | 47                                  | 17,3 | 6                              | 6,3  |
| $\chi^2 = 10,79$ ; $p = 0,005$ |                                     |      |                                |      |
| Пізній дебют                   |                                     |      |                                |      |
| CC                             | 103                                 | 36,5 | 39                             | 41,1 |
| CT                             | 141                                 | 50,0 | 50                             | 52,6 |
| TT                             | 38                                  | 13,5 | 6                              | 6,3  |
| $\chi^2 = 1,99$ ; $p = 0,37$   |                                     |      |                                |      |

Як бачимо з табл. 2, розподіл генотипів за поліморфізмом ER22 / 23ЕК у хворих на БА та у практично здорових людей вірогідно не відрізнявся, у тому числі й у хворих із пізнім дебютом БА ( $p = 0,126$  і  $p = 0,45$  відповідно). У хворих із раннім дебютом гомозиготи за основним алелем траплялися вірогідно частіше ( $p = 0,02$ ). Водночас під час розподілу генотипів за поліморфізмом Tth111I ГР виявлено, що міnorні гомозиготи вірогідно частіше фіксували у хворих на БА, у тому числі у хворих із раннім дебютом ( $p = 0,043$  і  $p = 0,005$  відповідно). У хворих із пізнім

дебютом БА порівняно з контрольною групою розподіл генотипів вірогідно не відрізнявся ( $p = 0,37$ ).

Результати дослідження підтвердили, що повний контроль астми був у 189 пацієнтів (34,2 %), частковий – у 162 (29,3 %), не було контролю – у 202 (36,5 %). При цьому серед хворих із раннім дебютом повний контроль був у 60 (22,1 %), частковий – у 94 (34,7 %), не було контролю – у 117 (43,2 %), а серед хворих із пізнім дебютом – у 129 (45,8 %), 68 (24,1 %) і 85 (30,1 %) відповідно. Отже, неконтрольований перебіг вірогідно частіше фіксували серед хворих із раннім початком БА ( $\chi^2 = 34,23$ ;  $p = 0,001$ ).

Аналіз розподілу генотипів за ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізмами гена ГР залежно від контролю БА наведено в табл. 3.

Таблиця 3

**Розподіл генотипів за ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від контролю бронхіальної астми (n; %;  $\chi^2$ ; p)**

| Генотипи                       | Контроль бронхіальної астми |      |                    |      |                |      |
|--------------------------------|-----------------------------|------|--------------------|------|----------------|------|
|                                | повний, n = 189             |      | частковий, n = 162 |      | немає, n = 202 |      |
|                                | n                           | %    | n                  | %    | n              | %    |
| rs 6189 / 6190                 |                             |      |                    |      |                |      |
| GG                             | 174                         | 92,1 | 151                | 93,2 | 171            | 84,7 |
| AG                             | 15                          | 7,9  | 9                  | 5,6  | 29             | 14,3 |
| AA                             | 0                           | 0    | 2                  | 1,2  | 2              | 1,0  |
| $\chi^2 = 11,4$ ; $p = 0,025$  |                             |      |                    |      |                |      |
| rs10052957                     |                             |      |                    |      |                |      |
| CC                             | 67                          | 35,4 | 82                 | 30,2 | 79             | 39,1 |
| CT                             | 109                         | 57,7 | 60                 | 37,0 | 71             | 35,1 |
| TT                             | 13                          | 6,9  | 20                 | 12,3 | 52             | 25,8 |
| $\chi^2 = 42,74$ ; $p = 0,001$ |                             |      |                    |      |                |      |

За наявності повного й часткового контролю БА GG генотип за ER22 / 23ЕК поліморфізмом гена ГР був частіше, ніж коли контролю не було. Носії міnorного алеля (AG і AA генотипів) частіше виявляли у хворих із неконтрольованим перебігом захворювання. Щодо Tth111I поліморфізму гена ГР, констатовано, що носії гомозигот за міnorним алелем, якщо контролю не було, виявляли удвічі й у 3,4 рази частіше порівняно з хворими з частковим і повним контролем.

Результати аналізу контролю симптомів БА з урахуванням віку дебюту залежно від ER22 / 23ЕК поліморфізму гена ГР у хворих на БА представлено у табл. 4.

Таблиця 4

Контроль бронхіальної астми залежно від ER22 / 23ЕК поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора (n; M ± m; F; p)

| Симптоми, M ± m      | Генотипи    |             |             | F     | p     |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|
|                      | GG, n = 496 | GA, n = 53  | AA, n = 4   |       |       |
| Нічні                | 1,6 ± 0,06  | 2,11 ± 0,19 | 2,0 ± 0,71  | 3,81  | 0,023 |
| Ранкові              | 1,67 ± 0,06 | 2,4 ± 0,21  | 2,75 ± 0,85 | 7,63  | 0,001 |
| Обмеження активності | 1,39 ± 0,06 | 1,84 ± 0,21 | 2,25 ± 1,03 | 3,74  | 0,024 |
| Задишка              | 1,48 ± 0,06 | 2,13 ± 0,23 | 3,0 ± 0,41  | 8,25  | 0,001 |
| Утруднене дихання    | 1,46 ± 0,06 | 2,13 ± 0,22 | 2,75 ± 1,03 | 8,04  | 0,001 |
| Загальна оцінка      | 1,53 ± 0,05 | 2,13 ± 0,19 | 2,55 ± 0,73 | 8,52  | 0,001 |
| Ранній дебют         |             |             |             |       |       |
| Симптоми, M ± m      | Генотипи    |             |             | F     | p     |
|                      | GG, n = 252 | GA, n = 17  | AA, n = 2   |       |       |
| Нічні                | 1,81 ± 0,08 | 2,88 ± 0,36 | 3,0 ± 1,00  | 6,12  | 0,003 |
| Ранкові              | 1,98 ± 0,09 | 3,00 ± 0,31 | 4,0 ± 1,00  | 5,87  | 0,003 |
| Обмеження активності | 1,63 ± 0,08 | 2,4 ± 0,29  | 4,0 ± 1,00  | 6,24  | 0,002 |
| Задишка              | 1,69 ± 0,08 | 2,82 ± 0,31 | 3,50 ± 0,50 | 8,26  | 0,001 |
| Утруднене дихання    | 1,65 ± 0,08 | 2,88 ± 0,24 | 4,50 ± 0,50 | 11,79 | 0,001 |
| Загальна оцінка      | 1,76 ± 0,06 | 2,8 ± 0,25  | 3,8 ± 0,20  | 10,78 | 0,001 |
| Пізній дебют         |             |             |             |       |       |
| Симптоми, M ± m      | Генотипи    |             |             | F     | p     |
|                      | GG, n = 244 | GA, n = 36  | AA, n = 2   |       |       |
| Нічні                | 1,39 ± 0,08 | 1,75 ± 0,22 | 1,0 ± 0,01  | 1,4   | 0,247 |
| Ранкові              | 1,35 ± 0,07 | 2,11 ± 0,26 | 1,5 ± 0,50  | 5,8   | 0,003 |
| Обмеження активності | 1,15 ± 0,07 | 1,58 ± 0,26 | 0,5 ± 0,50  | 2,24  | 0,11  |
| Задишка              | 1,27 ± 0,07 | 1,81 ± 0,28 | 2,50 ± 0,50 | 2,59  | 0,07  |
| Утруднене дихання    | 1,27 ± 0,07 | 1,78 ± 0,08 | 1,0 ± 0,50  | 3,38  | 0,04  |
| Загальна оцінка      | 1,29 ± 0,06 | 1,8 ± 0,23  | 1,3 ± 0,03  | 3,7   | 0,026 |

З'ясовано, що нічні й ранкові симптоми, виразність обмежень повсякденної активності, задишка й утруднене дихання частіше траплялися у хворих носіїв мінорного алеля А (GA + AA) порівняно із гомозиготами за основним алелем. Аналіз контролю з урахуванням віку дебюту показав, що у хворих із раннім дебютом носіїв GA + AA генотипів за ER22 / 23ЕК поліморфізмом гена ГР також фіксували вірогідно вищу частоту нічних і ранкових симптомів, більш виражені обмеження повсякденної активності, задишку й утруднене дихання, ніж у хворих із GG гомозиготами. Загальна оцінка також показала, що контроль симптомів залежав від генотипу за досліджуванним поліморфізмом, і була нижчою у хворих носіїв мінорного алеля А (GA + AA) порівняно з носіями GG генотипу ( $p = 0,001$ ). За наявності пізнього дебюту БА не виявлено відмінностей у частоті нічних симптомів, виразності задишки та обмежень повсяк-

денної активності. Частота ранкових симптомів була вищою, утруднене дихання більш вираженим у носіїв GA генотипу порівняно з носіями з GG і AA генотипами ( $p = 0,003$ ). Загальна оцінка також продемонструвала нижчий контроль у гетерозигот порівняно з гомозиготами за основним і мінорним алелями ( $p = 0,026$ ). Отже, нижчий контроль був у гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем порівняно з гомозиготами за основним алелем як при ранній, так і пізній БА. Аналіз показників контролю БА у носіїв GA генотипу із ранньою і пізньою БА показав, що нічні й ранкові симптоми, виразність обмеження активності, задишку й утруднене дихання частіше фіксували за раннього дебюту астми порівняно з пізнім. Загальна оцінка також показала в 1,6 разу нижчий контроль у хворих на ранню БА, ніж у хворих із пізньою БА. Таким чином, контроль БА нижчий у носіїв мінорного алеля (GA + AA) порівняно з носіями GG генотипу у

хворих із раннім і пізнім дебютом, проте у хворих із раннім дебютом БА показники контролю вірогідно нижчі.

Результати аналізу контролю симптомів ранньої і пізньої БА залежно від Tth111I поліморфізму гена ГР наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Контроль бронхіальної астми залежно від Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора (n; M ± m; F; p)

| Симптоми, M ± m      | Генотипи    |             |             | F     | p     |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|
|                      | CC, n = 228 | CT, n = 240 | TT, n = 85  |       |       |
| Нічні                | 1,66 ± 0,08 | 1,43 ± 0,09 | 2,24 ± 0,15 | 14,14 | 0,001 |
| Ранкові              | 1,57 ± 0,09 | 1,62 ± 0,09 | 2,25 ± 0,15 | 11,79 | 0,001 |
| Обмеження активності | 1,28 ± 0,07 | 1,25 ± 0,08 | 1,98 ± 0,15 | 16,01 | 0,001 |
| Задишка              | 1,43 ± 0,08 | 1,39 ± 0,09 | 2,02 ± 0,14 | 13,29 | 0,001 |
| Утруднене дихання    | 1,37 ± 0,07 | 1,38 ± 0,09 | 1,86 ± 0,13 | 8,54  | 0,001 |
| Загальна оцінка      | 1,46 ± 0,06 | 1,41 ± 0,07 | 2,06 ± 0,11 | 19,42 | 0,001 |
| Ранній дебют         |             |             |             |       |       |
| Симптоми, M±m        | Генотипи    |             |             | F     | p     |
|                      | CC, n = 125 | CT, n = 99  | TT, n = 47  |       |       |
| Нічні                | 1,74 ± 0,12 | 1,76 ± 0,13 | 2,3 ± 0,18  | 3,38  | 0,036 |
| Ранкові              | 1,74 ± 0,13 | 2,08 ± 0,15 | 2,38 ± 0,19 | 3,83  | 0,023 |
| Обмеження активності | 1,19 ± 0,09 | 1,76 ± 0,13 | 2,14 ± 0,18 | 13,32 | 0,001 |
| Задишка              | 1,42 ± 0,11 | 1,73 ± 0,11 | 2,17 ± 0,18 | 7,19  | 0,001 |
| Утруднене дихання    | 1,23 ± 0,10 | 1,72 ± 0,11 | 2,04 ± 0,17 | 9,59  | 0,001 |
| Загальна оцінка      | 1,46 ± 0,08 | 1,8 ± 0,10  | 2,2 ± 0,12  | 9,96  | 0,001 |
| Пізній дебют         |             |             |             |       |       |
| Симптоми, M±m        | Генотипи    |             |             | F     | p     |
|                      | CC, n = 103 | CT, n = 141 | TT, n = 38  |       |       |
| Нічні                | 1,55 ± 0,11 | 1,1 ± 0,10  | 2,16 ± 0,25 | 12,08 | 0,001 |
| Ранкові              | 1,38 ± 0,12 | 0,95 ± 0,09 | 2,08 ± 0,22 | 15,1  | 0,001 |
| Обмеження активності | 1,39 ± 0,12 | 0,70 ± 0,07 | 1,79 ± 0,24 | 20,07 | 0,001 |
| Задишка              | 1,44 ± 0,11 | 0,89 ± 0,09 | 1,84 ± 0,23 | 12,5  | 0,001 |
| Утруднене дихання    | 1,54 ± 0,11 | 0,91 ± 0,09 | 1,63 ± 0,19 | 12,23 | 0,001 |
| Загальна оцінка      | 1,47 ± 0,09 | 0,91 ± 0,06 | 1,91 ± 0,19 | 22,19 | 0,001 |

Результати демонструють наявність статистично значущих відмінностей (усі  $p < 0,05$ ) за частотою нічних і денних симптомів, за виразністю обмежень повсякденної активності, задишки та утрудненого дихання й відповідно за загальною оцінкою залежно від генотипів за досліджуваним поліморфізмом. Констатовано, що всі симптоми були більш вираженими у хворих носіїв TT генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР. Це свідчить про нижчий контроль БА у носіїв TT генотипу за досліджуваним поліморфізмом порівняно із хворими носіями CC і CT генотипів. Усі симптоми та сумарна оцінка контролю БА із раннім і пізнім дебютом БА статистично значуще відрізнялися залежно від генотипу за досліджуваним поліморфним варіантом гена ГР (усі  $p < 0,05$ ). З'ясовано, що у пацієнтів із TT генотипом контроль хвороби

нижчий порівняно із носіями CC і CT генотипів. Не виявлено відмінностей між показниками контролю БА залежно від віку дебюту.

Попередньо ми фіксували відсутність відмінності у розподілі алелів і генотипів за ER22 / 23ЕК поліморфізмом гена ГР у хворих на БА без урахування віку дебюту та у практично здорових людей ( $\chi^2 = 4,14$ ;  $p = 0,126$ ), а також відсутність статистично значущого зв'язку із ризиком виникнення БА у всіх моделях успадкування. Визначено вірогідну відмінність у розподілі алелів і генотипів за ER22 / 23ЕК поліморфізмом гена ГР між хворими на БА із раннім і пізнім дебютом захворювання ( $p = 0,035$ ). Частота алеля G та GG генотипу за наявності ранньої БА була вищою порівняно з пізньою БА. Диференційний аналіз асоціації різних фенотипів БА із ER22 / 23ЕК полімор-

фізмом гена ГР підтвердив відсутність зв'язку із пізньою БА та зниження ризику в домінантній і рецесивній моделях ( $p = 0,01$ ) ранньої БА.

Вивчення контролю симптомів БА залежно від генотипу за ER22 / 23ЕК поліморфізмом гена ГР показало його вищий рівень у хворих із раннім та пізнім дебютом БА, які були носіями гомозигот за основним алелем, ніж у носіїв мінорного алеля А (GA + AA). При цьому у хворих із раннім дебютом БА показники контролю були вірогідно нижчі, ніж у хворих із пізнім дебютом БА.

Ми провели аналіз розподілу алелів і генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР залежно від віку початку захворювання і з'ясували вірогідну відмінність у розподілі алелів і генотипів залежно від віку дебюту ( $p = 0,006$ ), відсутність зв'язку виникнення пізньої БА із Tth111I поліморфізмом гена ГР і статистично значущий зв'язок із ризиком виникнення ранньої БА у домінантній ( $p = 0,02$ ) і наддомінантній ( $p = 0,001$ ) моделях [8]. Як показали результати дослідження, контроль ранньої і пізньої БА залежить від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР і є нижчим у носіїв TT генотипу, ніж у носіїв CT і CC генотипів. Відмінностей між показниками контролю у хворих із раннім і пізнім дебютом з урахуванням Tth111I поліморфізму гена ГР не виявлено [8]. М. Panek із колегами продемонстрували у польській популяції сильний кореляційний зв'язок TT генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР з надійним контролем тяжкої алергічної і неалергічної БА [13], що підтвердило його важливу роль у патогенезі алергічної і неалергічної БА. Водночас у дослідженні А. Szczepankiewicz не виявлено асоціації TthIII поліморфізму гена ГР з наявністю БА та ефективністю лікування, зокрема, з потребою призначати великі дози інгаляційних ГК [16].

Дослідження D. J. Tan підтвердили, що дорослі пацієнти із ранньою і пізньою БА мають подібну вираженість і частоту клінічних симптомів [17], проте ці фенотипи можуть мати різні етіологічні чинники та патофізіологічні зміни [9].

Суперечливість і неоднозначність результатів різних досліджень у хворих на БА без/із урахуванням віку дебюту захворювання щодо ролі ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена ГР у виникненні, тяжкості перебігу й ефективності лікування для забезпечення повного контролю хвороби можна пояснити клінічною гетерогенністю цієї недуги, і найперше різним віком дебюту й патогенетичною відмінністю різних фенотипів БА.

Отримані нами результати демонструють відмінності у значущості генетичних чинників у пацієнтів із різним віком дебюту БА [8]. Із огляду на це доцільно поглиблювати вивчення механізмів патогенезу та генетичних чинників, що провокують виникнення БА в різному віці, зокрема, специфічних для ранньої і пізньої БА, а також спільних для обох фенотипів, уможливить розробити профілактичну та лікувальну фенотипспецифічну тактику ведення таких пацієнтів.

**Висновки.** Ми проаналізували частоту розподілу генотипів у контрольній групі та у хворих на бронхіальну астму і констатували достовірну відмінність у розподілі для поліморфізму Tth111I, мінорні гомозиготи TT траплялись майже удвічі частіше у хворих на бронхіальну астму ( $\chi^2 = 6,278$ ;  $p = 0,043$ ). У розподілі генотипів за поліморфізмом Tth111I виявлено, що частота мінорних гомозигот практично втричі частіша у хворих із раннім дебютом бронхіальної астми, ніж у контрольній групі ( $\chi^2 = 10,79$ ;  $p = 0,005$ ), у хворих із пізнім дебютом не відрізнялась.

Повний контроль астми був у 189 пацієнтів (34,2 %), частковий – у 162 (29,3 %), не було контролю – у 202 (36,5 %). При цьому серед хворих із раннім дебютом повний контроль був у 60 (22,1 %), частковий – у 94 (34,7 %), не було контролю – у 117 (43,2 %), у хворих із пізнім дебютом – у 129 (45,8 %), 68 (24,1 %) і 85 (30,1 %) відповідно. Отже, неконтрольований перебіг фіксували вірогідно частіше серед хворих із раннім початком бронхіальної астми ( $\chi^2 = 34,23$ ;  $p = 0,001$ ).

З'ясовано, що у хворих на бронхіальну астму показники контролю вірогідно відрізнялися залежно від генотипу за ER22 / 23ЕК поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора, при цьому контроль бронхіальної астми був вищим у хворих із раннім і пізнім дебютом бронхіальної астми носіїв гомозигот за основним алелем порівняно із носіями мінорного алеля А (GA + AA), проте у хворих на ранню бронхіальну астму показники контролю вірогідно нижчі, ніж у хворих на пізню бронхіальну астму.

Контроль ранньої і пізньої бронхіальної астми залежить від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора та є нижчим у носіїв TT генотипу порівняно з носіями CT і CC генотипів. Відмінностей між показниками контролю у хворих із раннім і пізнім дебютом із урахуванням Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора не виявлено.

## Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма». Київ: МОЗ України; 2013. 54 с. (Order of the Ministry of Health of Ukraine N. 868 dated October 8, 2013 "On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for bronchial asthma". Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Bronchial asthma". Kyiv: Ministry of Health of Ukraine. 2013. 54 p.)
2. Azim A, Freeman A, Lavenu A, Mistry H, Haitchi HM, Newell C et al. New perspectives on difficult asthma; sex and age of asthma-onset based phenotypes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(10):3396-3406.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.053

3. Cheng Z, Dai LL, Liu Q, Liu M, Wang Q, Li PF et al. Correlation between polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene NR3C1 and susceptibility to asthma in a Chinese population from the Henan Province. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028507
4. Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, Szwajda A, Brumpton B, Granell R et al. Genetic architectures of childhood and adult-onset asthma are partly distinct. *Am J Hum Genet.* 2019;104(4):665-684. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>
6. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1486-1493.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.036
7. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99(5):553-558. doi:10.1016/j.rmed.2004.10.008
8. Kachkovska V, Kovchun A, Kovchun V, Klisch I, Marchuk O, Dudchenko I et al. ER22 / 23EK and TTH111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. *Georgian Med News.* 2023;(334):94-97.
9. Lemiere C, Lavoie G, Doyen V, Vandenplas O. Irritant-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(11):2799-2806. doi: 10.1016/j.jaip.2022.06.045
10. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2023;33(1):7. doi: 10.1038/s41533-023-00330-1
11. Mendy A, Mersha TB. Comorbidities in childhood-onset and adult-onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(3):327-334. doi: 10.1016/j.anai.2022.05.005
12. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and epigenetics in asthma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2412. doi: 10.3390/ijms22052412
13. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Miłanowski M, Wieteska L, Górski P et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med.* 2013;5(2):572-580. doi: 10.3892/etm.2012.809.
14. Panek M, Jonakowski M, Zioło J, Wieteska Ł, Małachowska B, Pietras T et al. A novel approach to understanding the role of polymorphic forms of the NR3C1 and TGF-β1 genes in the modulation of the expression of IL-5 and IL-15 mRNA in asthmatic inflammation. *Mol Med Rep.* 2016;13(6):4879-4887. doi: 10.3892/mmr.2016.5104
15. Sharma V, Cowan DC. Obesity, inflammation and severe asthma: An update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(12):46. doi: 10.1007/s11882-021-01024-9
16. Szczepankiewicz A, Breborowicz A, Sobkowiak P, Popiel A. No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. *Adv Med Sci.* 2008;53(2):245-250. doi: 10.2478/v10039-008-0042-8
17. Tan DJ, Walters EH, Perret JL et al. Clinical and functional differences between early-onset and late-onset adult asthma: a population-based Tasmanian Longitudinal Health Study. *Thorax.* 2016;71:981-987. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208183
18. Turrin M, Rizzo M, Bonato M, Bazzan E, Cosio MG, Semenzato U et al. Differences between early- and late-onset asthma: Role of comorbidities in symptom control. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(12):3196-3203. doi: 10.1016/j.jaip.2022.08.007

Стаття надійшла до редакції журналу 27.12.2023 р.

#### Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

## Контроль бронхіальної астми залежно від ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора та віку дебюту

В. В. Качковська, Л. Н. Приступа

**Вступ.** Рання бронхіальна астма (БА) має генетичні чинники, відмінні від таких у разі пізньої БА, що уможливує частково пояснити патофізіологічні відмінності між фенотипами БА в дитячому й дорослому віці. Водночас відомо, що генетичні чинники, пов'язані з плейотропними ефектами генів рецепторів до глюкокортикоїдів, β<sub>2</sub>-адренорецепторів і вітаміну D, лептину, фактора некрозу пухлин (TNF)-α, мають важливе значення не лише для ліпшого розуміння виникнення БА, а й корелюють з тяжкістю її перебігу та мають прогностичне значення для ефективності лікування цієї патології. Зокрема, поліморфізм ER22 / 23ЕК (rs 6189/6190) та Tth111I (rs10052957) гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) асоційований з наявністю БА та є показовим для лікування цієї патології. Отже, ці поліморфні варіанти гена ГР викликають зацікавлення, оскільки жодних досліджень поліморфних варіантів ER22 / 23ЕК і Tth111I досі не здійснювали.

**Мета.** Дослідити контроль бронхіальної астми залежно від ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) та віку дебюту.

**Матеріали й методи.** Обстежено 553 хворих на БА і 95 практично здорових людей (контрольна група). Діагноз БА визначали згідно з рекомендаціями GINA-2016 і її наступних версій та наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна). Пацієнтів поділили на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА: I група – 282 хворих із пізнім дебютом астми, II група – 271 хворий із раннім початком. Дослідження схвалила Комісія з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету. ER22 / 23ЕК (rs 6189 / 6190) і Tth111I (rs10052957) поліморфізмів гена ГР визначали за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції із подальшим аналізом рестрикційних фрагментів. Контроль БА оцінювали за допомогою опитувальника Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5). Загальний бал обчислювали як середнє арифметичне для п'яти відповідей. Якщо середній бал  $\leq 0,75$  – повний контроль,  $0,75-1,50$  – частковий,  $>1,50$  – немає контролю. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS-17.

**Результати.** Повний контроль БА фіксували у 189 пацієнтів (34,2 %), частковий – у 162 (29,3 %), не було контролю у 202 (36,5 %). У хворих на БА показник контролю вірогідно відрізнявся залежно від генотипу за ER22 / 23ЕК поліморфізмом гена ГР, причому контроль БА був вищим у хворих як із раннім, так і пізнім дебютом астми, носіїв гомозигот за основним алелем порівняно з носіями мінорного алеля А (GA + AA), проте у хворих на ранню БА показники контролю вірогідно нижчі, ніж у хворих на пізню БА.

Контроль ранньої і пізньої БА залежить від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР та є нижчим у носіїв ТТ генотипу порівняно із носіями СТ і СС генотипів. Відмінностей між показниками контролю у хворих із раннім і пізнім дебютом з урахуванням Tth111I поліморфізму гена ГР не виявлено.

**Висновки.** З'ясовано, що показник контролю ранньої і пізньої БА залежав від генотипів за ER22 / 23ЕК та Tth111I поліморфізмами гена ГР. Показано нижчий рівень контролю у хворих на БА носіїв мінорного алеля (GA + AA) порівняно із носіями GG генотипу за ER22 / 23ЕК поліморфізмом гена ГР при ранній і пізній БА. Контроль БА із раннім і пізнім дебютом залежить від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР і нижчий у носіїв гомозигот за мінорним алелем порівняно із носіями гетерозигот і гомозигот за основним алелем.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, дебют, контроль, ER22 / 23ЕК і Tth111I поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора.

## The Control of Bronchial Asthma Depending on ER22 / 23ЕК and Tth111I Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene and the Age of Onset

V. Kachkovska, L. Prystupa

**Introduction.** Early bronchial asthma (BA) has genetic factors that differ from those in late BA, this notion making possible partial explanation the pathophysiological differences between the phenotypes of BA in childhood and adults. At the same time, it is known that genetic factors associated with the pleiotropic effects of genes for receptors for glucocorticoids,  $\beta_2$ -adrenoceptors and vitamin D, leptin, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , are important not only for better understanding the BA development, but also correlate with the severity of its course and has prognostic values for this pathology treatment effectiveness. In particular, ER22 / 23ЕК (rs 6189/6190) and Tth111I (rs10052957) polymorphisms of the glucocorticoid receptor (GR) gene are associated with the presence of BA and indicative for this pathology treatment. Therefore, these polymorphic variants of the GR gene should be a point of interest, since no studies of ER22 / 23ЕК and Tth111I polymorphic variants have not been conducted so far.

**The aim of the study.** To assess the control of bronchial asthma depending on ER22 / 23ЕК and Tth111I polymorphisms of the glucocorticoid receptor (GR) gene and the age of onset.

**Materials and methods.** 553 patients with BA and 95 practically healthy persons, who made up the control group, were examined. The diagnosis of BA was established in accordance with the recommendations of GINA-2016 and its subsequent versions and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 dated November 8, 2013. The lung function test was performed using the Cardioplus diagnostic complex (Ukraine). Patients were divided into two clinical groups depending on the age of onset of asthma: Group I consisted of 282 patients with late onset asthma, and Group II - 271 patients with early onset. The study was approved by the Bioethics Committee of the Sumy State University Medical Institute. Determination of ER22 / 23ЕК (rs 6189/6190) and Tth111I (rs10052957) polymorphisms of the GR gene was performed using the polymerase chain reaction followed by the analysis of restriction fragments. ACQ-5 questionnaire was used to assess BA control. The total score was calculated as the

arithmetic average for 5 answers and interpreted as follows: if the average score is  $\leq 0.75$  - good, 0.75-1.50 - partial,  $> 1.50$  - no control. Statistical analysis of the obtained results was carried out using the SPSS-17 program.

**Results.** The results of the study revealed that 189 patients (34.2 %) had complete control of asthma, 162 (29.3 %) had partial control, and 202 (36.5 %) had no control. It was found that in patients with asthma, the level of control probably differed depending on the genotype of the ER22 / 23EK polymorphisms of the GR gene, and the control of asthma was higher in patients with both early and late onset of asthma, carriers of homozygotes for the major allele compared to carriers of the minor allele A (GA + AA), however, in patients with early BA, control indicators were significantly lower compared to those in patients with late BA. Control of early and late BA depends on the genotype of the Tth111I polymorphism of the GR gene and is lower in carriers of the TT genotype compared to carriers of the CT and CC genotypes. Differences between control indices in patients with early and late onset, taking into account the Tth111I polymorphism of the GR gene, were not found.

**Conclusions.** It was established that the level of control of early and late BA depended on the genotypes of the ER22 / 23EK and Tth111I polymorphisms of the GR gene. A lower level of control in BA patients with the minor allele (GA + AA) compared to GG genotype carriers was shown by the ER22 / 23EK polymorphisms of the GR gene in early and late BA. Control of BA with early and late-onset depended on the genotype of the Tth111I polymorphism of the GR gene and was lower in carriers of homozygotes for the minor allele compared to carriers of heterozygotes and homozygotes for the major allele.

**Keywords:** bronchial asthma, debut, control, ER22 / 23EK, and Tth111I polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene.

#### Відомости про авторів

1. Качковська Владислава Володимирівна; Сумський державний університет, Навчально-науковий медичний інститут, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини (40018, м. Суми, вул. Ковпака, 18; +380(54) 277 57 50); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 40013, м. Суми, пров. Гетьманський, 23; +380(99)482 95 67, v.kachkovska@med.sumdu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-9563-5425>
2. Приступа Людмила Никодимівна; Сумський державний університет, Навчально-науковий медичний інститут, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини (40018, м. Суми, вул. Ковпака, 18; +380(54)277 57 50); докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри; 40013, м. Суми, пров. Гетьманський, 22; +380(50) 183 01 84; l.pristupa@med.sumdu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6454-9831>



**L. Kobak<sup>1</sup>, O. Khukhlina<sup>2</sup>, L. Babinets<sup>3</sup>,  
M. Panasiuk<sup>1</sup>, N. Drobinska<sup>1</sup>,  
O. Faiura<sup>1</sup>, Z. Bilous<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University,  
Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>3</sup> I. Ya. Gorbachevsky Ternopil National Medical  
University, Ternopil, Ukraine

## Clinical Markers of the Heart and Blood Vessels Syntropic Lesions in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Their Diagnostic Value (First Notice)

**Introduction.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease with numerous clinical manifestations and an unpredictable course, which affects any organs or systems, which quite often occurs over several months or years with stable or, on the contrary, variable clinical manifestations, a wave-like course, alternating remissions and exacerbations. It is a multifactorial disease caused by a complex interaction of genetic and environmental factors underlying various disorders of innate and acquired immunity, including hyperproduction of cytokines, pathological activation of B cells, disruption of intracellular signaling of T cells, defects in the clearance of cells subjected to apoptosis and necrosis [12].

Since the Middle Ages, the Latin name lupus (which means "wolf") has been used to describe various diseases that were manifested by ulcers on the lower limbs. The name "lupus erythematosus" was used by the French dermatologist Pierre-Louis Cazenave in 1851. An important event in the history of lupus occurred at the beginning of the 19th century, when an understanding of the difference between cutaneous and vulgar lupus in the modern sense gradually emerged. The work of scientists contributed to the discovery of the systemic nature of the disease. Later, it was determined that deoxyribonucleic acid (DNA) is the main target of antinuclear antibodies, and in modern studies interferons play a decisive role in the pathogenesis of SLE [2]. The prevalence of SLE is 9–241 cases per 100,000 people per year, the incidence is 0.3–23.2 cases per 100,000 people per year, according to studies conducted worldwide over the past 15 years [13].

Heart lesions in patients with SLE have been described since the beginning of the 20th century. Manifestations are numerous and may involve all components of the heart, including the pericardium, conduction system, myocardium, valves, and coronary arteries [4].

The prognosis of SLE has improved with better treatment and care, but cardiovascular disease is still an important clinical problem, as the risk of cardiovascular disease

(CD) is significantly higher in this disease than in controls. Atherosclerosis is the main cause of CD in the general population, and in patients with SLE, as proven [1], the severity of atherosclerosis, especially the prevalence of atherosclerotic plaques, is greater. In addition to atherosclerosis, as the main cause of CD in patients with SLE, there are other mechanisms that are not mutually exclusive. The most important among them are antiphospholipid antibodies, which lead to the the syndrome of antiphospholipid antibodies with arterial and venous thrombosis. Antiphospholipid antibodies can cause direct proinflammatory and prothrombotic effects on endothelial and other cells, as well as interfere with blood coagulation, for example, by inhibiting the antithrombotic and protective effects of annexin A5. Antibodies against phosphorylcholine and other small epitopes associated with lipids, which are sometimes called natural antibodies, contribute to the development of cardiovascular atherosclerosis in patients with SLE. As a result of the combination of traditional risk factors, such as arterial hypertension (AH) and dyslipidemia, and non-traditional factors, especially antiphospholipid antibodies, inflammation, and a low titer of antibodies against phosphorylcholine, the risk of CD in patients with SLE increases, although there are some differences in the results [1, 3].

Clinical manifestations and symptoms of heart lesions, in particular with valve lesions [5, 6, 8], and vessels in patients with SLE are diverse. Not all of them appear at the same time, sometimes there may be a time interval of several months or even years between them. The rate of increase in severity SLE and the onset of new symptoms can vary greatly. In the majority of patients, early complaints are general constitutional symptoms (fatigue, unmotivated weakness), damage to mucous membranes, skin (including photosensitization) and musculoskeletal system. It should be noted that there is no specific combination of symptoms for SLE, SLE is primarily a combination of symptoms [5].

Cardiovascular events can occur both in the early and late stages of the disease, and younger patients are at significantly greater risk than their peers [6]. Special attention should be paid to the so-called syntropic lesions of the CD in patients with SLE, i.e., those that share etiological and/or pathogenetic mechanisms with the main disease, which is confirmed by a reliable direct relationship between the frequency of CD and the degree of activity of SLE [9]. However, they are insufficiently described in modern literature, and the effectiveness of treatment of this category of patients is not optimal.

Increasing the effectiveness of their treatment requires the clinician in certain situations, in particular, to find new, effective, low-cost methods of their detection, to have information about the diagnostic value of clinical markers of syntropic lesions of the cardiovascular system (CVS).

**The aim of the study.** To find out the clinical markers of the heart and blood vessels syntropic lesions in patients with systemic lupus erythematosus, their diagnostic value.

**Materials and methods.** After signing the informed consent to participate, in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, in a randomized manner with preliminary stratification by the presence of SLE (diagnosis was set taking into account the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (1997) and establishing the diagnosis in the presence of 4 out of 11 criteria (Order of the Ministry of Health of Ukraine N 676 dated 12.10.2006 "On the approval of protocols for the provision of medical care in the specialty "Rheumatology", recommendations of the European Antirheumatic League (2010), the American College of Rheumatology (2010, 2012 )) with the presence of syntropic (those that have the same etiological and/or pathogenetic mechanisms as the main disease) lesions of the CVS (Order of the Ministry of Health of Ukraine N 436 dated 03.07.2006 "On approval of protocols for providing medical care in the specialty "Cardiology" with changes introduced in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine N 455 dated 02.07.2014). The study included 118 patients of the rheumatology department of the Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" since 2016 till 2021 year (107 women (90.68 %) and 11 men (9.32 %) aged 18 to 74 years (average age  $42.48 \pm 1.12$  years)), including A. G. M. Raynaud's syndrome found in 67 patients, mitral valve (MV) insufficiency - in 55 patients, MV consolidation - in 47 patients, symptomatic hypertension - in 43 patients, livedo reticularis - in 35 patients, retinal angiopathy - in 32 patients, myocarditis - in 29 patients, pericardial effusion - in 22 patients, pulmonary hypertension - in 16 patients, atherosclerosis - in 13 patients, venous thrombosis - in 7 patients, capillaritis - in 4 patients, endocarditis - in 2 patients [9, 10]. Clinical markers included information from passports, complaints, medical and life anamnesis, as well as the results of an objective examination. To determine the constellations of clinical markers, I. Newton's

binomial coefficient was used using the Solver add-on for MS Excel.

During the study in patients with SLE and lesions of the heart (MV insufficiency, MV consolidation, myocarditis, pericardial effusion, endocarditis) (*the first stage - the first notice*) and blood vessels (A. G. M. Raynaud's syndrome, symptomatic hypertension, livedo reticularis, retinal angiopathy, pulmonary hypertension, atherosclerosis, venous thrombosis, capillaritis) (*second stage - second notice*) clinical markers were identified and those that occurred significantly more often ( $p < 0.050$ ) in terms of the number of cases in patients with SLE with the studied syntropic lesion of the CVS were selected, compared to patients with SLE without it, and had a positive relationship with syntropic lesions (coefficient of association (CA) greater than 0). (*the first step*), the diagnostic value of some clinical markers (*the second step*) and their constellations (*the third step*) was determined in terms of sensitivity, specificity and accuracy, and one of them with the reliably greatest diagnostic value was selected based on the highest value of the sum of sensitivity and specificity (diagnostic accuracy reliably higher than 50.00 % by one-tailed test for proportion,  $p < 0.050$ ). The difference was considered statistically significant if  $p < 0.050$ . To determine the closeness of the connection between the clinical marker and the syntropic lesion of CVS, CA was used. The relationship was considered confirmed if  $CA \geq 0.50$  [11].

**Results of the first stage of research and their discussion.** To carry out *the first step of the first stage*, the frequency of cases of clinical markers in patients with SLE with heart lesions was assessed (figure) and only those that met the criteria of our methodology were selected for the study.

Therefore, patients with SLE with MV insufficiency significantly ( $p < 0.05$ ) more often than patients with SLE without it had morning stiffness, new rashes, shortness of breath, problems with memory, weakened cardiac tones during auscultation, systolic murmur on the apex of the heart, accent of the second tone on the pulmonary artery.

In patients with SLE with the MV consolidation significantly ( $p < 0.05$ ) more often than in patients with SLE without it, new rashes, the presence of swelling on the lower extremities, shortness of breath, a feeling of interruptions in the work of the heart, pain in the area of the heart, weakened heart tones, systolic murmur on the apex of the heart were detected.

In patients with SLE and myocarditis, muscle pain, alopecia, presence of swelling on the lower extremities, shortness of breath, palpitations, and systolic murmur over the apex of the heart were recorded significantly ( $p < 0.05$ ) more often than in patients with SLE without it.

Significantly more often ( $p < 0.05$ ), SLE patients with pericardial effusion had lower limb swelling, shortness of breath, palpitations, and weakened heart sounds than SLE patients without it.

Significantly more often ( $p < 0.05$ ), the presence of a second tone accent over the pulmonary artery was recorded in patients with SLE with endocarditis than in patients with SLE without it.

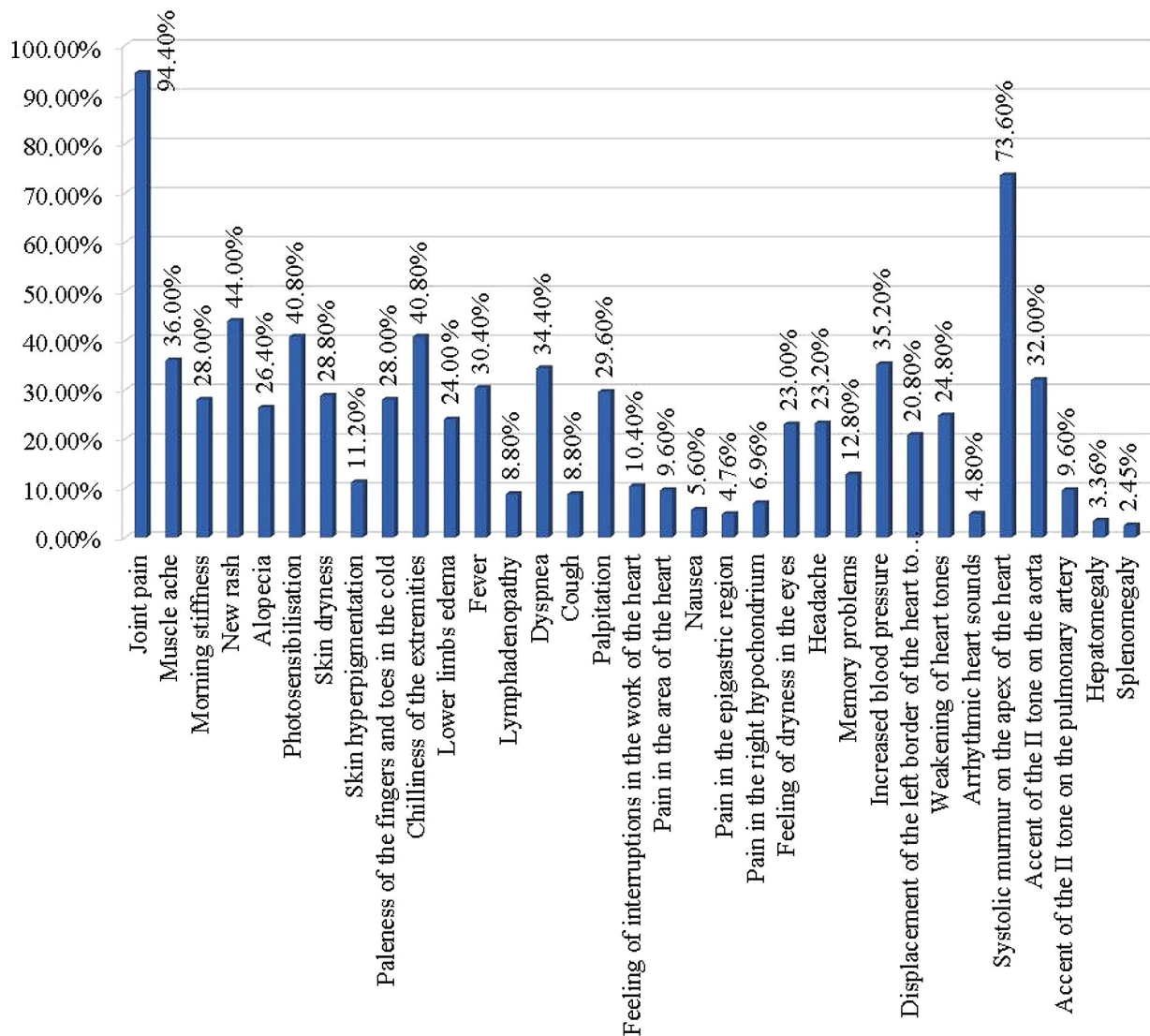


Fig. Frequency of cases of clinical markers in patients with systemic lupus erythematosus with the CVS syntropic lesions ( $p < 0.050$ ).

The results of the second step of the first stage, in which the diagnostic value of clinical mono markers of syntropic heart lesions, that is, each clinical marker separately in patients with SLE, were determined is presented in the tabl. 1.

Contin. of the tabl. 1

**Diagnostic value of significantly more frequently detected clinical markers in patients with systemic lupus erythematosus and syntropic heart lesions (%)**

| N                     | Clinical markers / markers constellations | Parameters of diagnostic value |                |             |
|-----------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|----------------|-------------|
|                       |                                           | Sensitivity, %                 | Specificity, % | Accuracy, % |
| 1                     | 2                                         | 3                              | 4              | 5           |
| with MV insufficiency |                                           |                                |                |             |
| 1                     | Morning stiffness                         | 36.36                          | 78.57          | 60.00       |
| 2                     | New rash                                  | 54.55                          | 64.29          | 60.00       |
| 3                     | Dyspnea                                   | 47.27                          | 75.71          | 63.20       |
| 4                     | Memory problems                           | 21.82                          | 94.29          | 62.40       |

| 1                     | 2                                                 | 3     | 4     | 5     |
|-----------------------|---------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| 5                     | The weakened heart tones during auscultation      | 34.55 | 82.86 | 61.60 |
| 6                     | Systolic murmur on the apex                       | 81.82 | 32.86 | 54.40 |
| 7                     | Accent of the second tone on the pulmonary artery | 16.36 | 95.71 | 60.80 |
| with MV consolidation |                                                   |       |       |       |
| 1                     | New rash                                          | 19.15 | 94.87 | 66.40 |
| 2                     | Legs edema                                        | 34.04 | 84.42 | 65.32 |
| 3                     | Dyspnea                                           | 48.94 | 75.64 | 65.60 |
| 4                     | Feeling of interruptions in the work of the heart | 61.70 | 66.67 | 64.80 |
| 5                     | Pain in the heart area                            | 14.89 | 94.87 | 64.80 |
| 6                     | Weakened cardiac tones                            | 36.17 | 82.05 | 64.80 |

End of the tabl. 1

| 1                         | 2                                                 | 3      | 4     | 5     |
|---------------------------|---------------------------------------------------|--------|-------|-------|
| 7                         | Systolic murmur on the apex                       | 82.98  | 32.05 | 51.20 |
| with myocarditis          |                                                   |        |       |       |
| 1                         | Muscle ache                                       | 51.72  | 68.75 | 64.80 |
| 2                         | Alopecia                                          | 51.72  | 81.25 | 74.40 |
| 3                         | Legs edema                                        | 41.38  | 81.05 | 71.77 |
| 4                         | Dyspnea                                           | 51.72  | 70.83 | 66.40 |
| 5                         | Palpitations                                      | 62.07  | 80.21 | 76.00 |
| 6                         | Systolic murmur on the apex                       | 89.66  | 31.25 | 44.80 |
| with pericardial effusion |                                                   |        |       |       |
| 1                         | Legs edema                                        | 40.91  | 79.41 | 72.58 |
| 2                         | Dyspnea                                           | 45.45  | 79.61 | 73.60 |
| 3                         | Palpitations                                      | 54.55  | 75.73 | 72.00 |
| 4                         | Weakened cardiac tones                            | 63.64  | 71.84 | 70.40 |
| with endocarditis         |                                                   |        |       |       |
| 1                         | Accent of the second tone on the pulmonary artery | 100.00 | 91.87 | 92.00 |

As we can see in the tabl. 1, in patients with SLE with MV insufficiency, the sensitivity of such a clinical marker as morning stiffness (direct relationship,  $p = 0.029$ ) is 36.36 %, specificity - 78.57 %, accuracy - 60.00%; sensitivity to the presence of new rashes (direct connection,  $p = 0.016$ ) is 54.55 %, specificity - 64.29 %, accuracy - 60.00%; sensitivity of the presence of shortness of breath (direct relationship,  $p = 0.004$ ) as a marker reaches 47.27 %, specificity - 75.71 %, accuracy - 63.20 %; the sensitivity of the memory impairment marker (direct relationship,  $p = 0.006$ ) is 21.82 %, specificity - 94.29 %, accuracy - 62.40 %; sensitivity of the presence of weakened tones during auscultation of the heart (direct relationship,  $p = 0.014$ ) reaches 34.55 %, specificity - 82.86 %, accuracy - 61.60 %; the sensitivity of the presence of a systolic murmur on the apex of the heart (direct relationship,  $p = 0.030$ ) is 81.82 %, specificity - 32.86 %, accuracy - 54.40 %; sensitivity of the presence of an accent of the second tone on the pulmonary artery (direct relationship,  $p = 0.019$ ) is 16.36 %, specificity - 95.71 %, accuracy - 60.80 %. Therefore, shortness of breath has the optimal diagnostic value for detecting MV insufficiency in patients with SLE among clinical markers (diagnostic accuracy reliably exceeds 50.00 %,  $p = 0.002$ ).

It was determined that the sensitivity of such a marker as new rash (direct relationship,  $p = 0.013$ ) is 19.15 %, specificity - 94.87 %, accuracy - 66.40 %; the sensitivity of the legs edema (direct relationship,  $p = 0.011$ ) as a marker reaches 34.04 %, specificity - 84.42 %, accuracy - 65.32 %; sensitivity of shortness of breath (direct

relationship,  $p = 0.003$ ) is 48.94 %, specificity - 75.64 %, accuracy - 65.60 %; the sensitivity of the presence of such a complaint as a feeling of heart failure (direct relationship,  $p = 0.001$ ) is 61.70 %, specificity - 66.67 %, accuracy - 64.80 %; pain in the heart area (direct relationship,  $p = 0.048$ ) as a marker reaches 14.89 %, specificity - 94.87 %, accuracy - 64.80 %; presence of weakened cardiac sounds (direct relationship,  $p = 0.013$ ) reaches 36.17 %, specificity - 82.05 %, accuracy - 64.80 %; the presence of systolic murmur on the apex of the heart (direct relationship,  $p = 0.046$ ) is 82.98 %, specificity - 32.05 %, accuracy - 51.20 %. The optimal diagnostic value for detecting the MV consolidation in patients with SLE is a complaint of a feeling of interruptions in the work of the heart (diagnostic accuracy reliably exceeds 50.00 %,  $p < 0.001$ ).

The sensitivity of a complaint of muscle ache (direct relationship,  $p = 0.024$ ) for the detection of myocarditis is 51.72 %, specificity - 68.75 %, accuracy - 64.80 %; sensitivity of the presence of alopecia (direct relationship,  $p = 0.001$ ) reaches 51.72 %, specificity - 81.25 %, accuracy - 74.40 %; legs edema (direct relationship,  $p = 0.011$ ) is 41.38 %, specificity - 81.05 %, accuracy - 71.77 %; sensitivity of the complaint to shortness of breath (direct connection,  $p = 0.016$ ) for the detection of myocarditis is 51.72 %, specificity - 70.83 %, accuracy - 66.40 %; palpitations (direct relationship,  $p < 0.001$ ) is 62.07 %, specificity - 80.21 %, accuracy - 76.00 %; the sensitivity of the presence of systolic murmur over the apex of the heart (direct relationship,  $p = 0.014$ ) reaches 89.66 %, specificity - 31.25 %, accuracy - 44.80 %. The optimal clinical marker for detecting myocarditis in patients with SLE are palpitations (diagnostic accuracy significantly exceeds 50.00 %,  $p < 0.001$ ).

The legs edema (direct relationship,  $p = 0.031$ ) in relation to the detection of pericardial effusion reaches 40.91 %, specificity - 79.41 %, accuracy - 72.58 %; the sensitivity of the presence of shortness of breath (direct relationship,  $p = 0.013$ ) as a marker of pericardial effusion is 45.45 %, specificity - 79.61 %, accuracy - 73.60 %; the sensitivity of the heart palpitation complaint (direct relationship,  $p = 0.005$ ) reaches 54.55 %, specificity - 75.73 %, accuracy - 72.00 %; sensitivity of the presence of weakened heart sounds (direct relationship,  $p = 0.002$ ) is 63.64 %, specificity - 71.84 %, accuracy - 70.40 %. The optimal clinical marker for detecting pericardial effusion in patients with SLE is the presence of weakened cardiac sounds (diagnostic accuracy significantly exceeds 50.00 %,  $p < 0.001$ ).

The sensitivity of the presence of the accent of the second tone on the pulmonary artery (direct relationship,  $p = 0.009$ ) as a marker of endocarditis reaches 100.00 %, specificity - 91.87 %, accuracy - 92.00 %. It is a diagnostically valuable marker for detecting endocarditis in patients with SLE (diagnostic accuracy significantly exceeds 50.00 %,  $p < 0.001$ ).

The results of the *third step of the first stage*, which determined the diagnostic value of the optimal constellation of clinical markers of syntropic heart lesions in patients with SLE, are presented in tabl. 2.

Table 2

**Diagnostic value of constellations of clinical markers  
in patients with systemic lupus erythematosus  
with syntropic heart lesions (%)**

| N                         | Clinical markers /<br>markers constellations                                                                       | Parameters of diagnostic value |                   |                |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|
|                           |                                                                                                                    | Sensitivity,<br>%              | Specificity,<br>% | Accuracy,<br>% |
| with MV insufficiency     |                                                                                                                    |                                |                   |                |
| 1                         | "Pain in the joints +<br>new rash + accent of<br>the second tone on the<br>aorta"                                  | 27.27                          | 98.57             | 67.20          |
| with MV consolidation     |                                                                                                                    |                                |                   |                |
| 1                         | "Dyspnea + feeling<br>of interruptions in the<br>work of the heart"                                                | 38.30                          | 89.74             | 70.40          |
| with myocarditis          |                                                                                                                    |                                |                   |                |
| 1                         | "Palpitations + systolic<br>murmur on the apex"                                                                    | 55.17                          | 86.46             | 79.20          |
| with pericardial effusion |                                                                                                                    |                                |                   |                |
| 1                         | "Pain in the joints +<br>weakened heart tones"                                                                     | 63.64                          | 72.82             | 71.20          |
| with endocarditis         |                                                                                                                    |                                |                   |                |
| 1                         | "Fever + systolic<br>murmur on the apex<br>of the heart + accent<br>of the second tone on<br>the pulmonary artery" | 100.00                         | 100.00            | 100.00         |

Carrying out the research made it possible to determine: constellation of markers (CA = 0.93) in patients with SLE with MV insufficiency ("pain in the joints + new rash + accent of the second tone on the aorta" (sensitivity - 27.27%, specificity - 98.57 %, accuracy - 67, 2 %,  $p < 0.001$ )), which has a stronger relationship with MV insufficiency than a separate clinical marker (CA = 0.47);

constellation of markers (CA = 0.69) in patients with SLE with the MV consolidation ("shortness of breath + feeling of interruptions in the work of the heart" (sensitivity - 38.30 %, specificity - 89.74 %, accuracy - 70.40 %,  $p < 0.001$ )), which has a stronger relationship with syntropic lesions than a separate clinical marker (CA = 0.53);

constellation of markers (CA = 0.77) in patients with SLE with myocarditis ("palpitations + systolic murmur on the apex of the heart" (sensitivity - 55.17 %, specificity - 86.46 %, accuracy - 79.20 %,  $p < 0.001$ )), which has stronger connection with myocarditis than a separate clinical marker (CA = 0.74);

constellation of markers (CA = 0.65) in patients with SLE with pericardial effusion ("pain in the joints + weakened cardiac tones" (sensitivity - 63.64 %, specificity - 72.82 %, accuracy - 71.20 %,  $p = 0.001$ )), which has stronger relationship with pericardial effusion than a single clinical marker (CA = 0.63);

constellation of markers (contingency coefficient (CC) = 1.00) in patients with SLE and endocarditis ("fever + systolic murmur on the apex of the heart + accent of the second sound on the pulmonary artery" (sensitivity - 100.00 %, specificity - 100.00 %, accuracy - 100.00 %,  $p < 0.001$ )), which has stronger relationship with syntropic lesions than a separate clinical marker (CC = 0.39).

vity - 100.00 %, specificity - 100.00 %, accuracy - 100.00 %,  $p < 0.001$ )), which has stronger relationship with syntropic lesions than a separate clinical marker (CC = 0.39).

Having found out the clinical markers of syntropic heart lesions in SLE patients and their diagnostic value, it was concluded that the optimal diagnostic value for detecting MV insufficiency in SLE patients among the clinical monomarkers is dyspnea and the constellation "pain in the joints + new rash + accent of the second tone on aorta", MV consolidation - a complaint of a feeling of interruptions in the work of the heart and the constellation "shortness of breath + feeling of interruptions in the work of the heart", myocarditis - palpitations and the constellation "heartbeat + systolic murmur on the apex of the heart", pericardial effusion - the presence of weakened cardiac tones and the constellation "pain in the joints + weakened cardiac tones", endocarditis - accent of the second tone on the pulmonary artery and the constellation "fever + systolic murmur on the apex of the heart + accent of the second tone on the pulmonary artery". Comparing the obtained results with the studies of other authors [5, 6, 8] we found that shortness of breath and systolic murmur are frequent complaints in patients with SLE with valvular lesions. Similar results were described by Kevin G. Moder et al. [8], who observed precordial or substernal discomfort or pain that could be positional, fever, tachycardia, shortness of breath and weakening of heart sounds (especially in case of significant effusion) in patients with pericarditis, with myocarditis - tachycardia and, if the disease is severe, other signs of congestive heart failure. The mentioned researchers described clinical symptoms in SLE patients with the specified heart diseases, but did not study the diagnostic value of a single clinical marker or their constellations.

**Conclusions.** Clinical markers for detecting mitral valve insufficiency in patients with systemic lupus erythematosus are morning stiffness, new rash, dyspnea, memory problems, the presence of weakened sounds during auscultation of the heart, a systolic murmur on the apex of the heart, an emphasis of the second sound on the pulmonary artery; consolidation of the mitral valves - new rash, legs edema, dyspnea, feeling of interruptions in the work of the heart, pain in the area of the heart, presence of weakened heart tones, systolic murmur on the apex of the heart; myocarditis - pain in the muscles, alopecia, presence of legs edema.

The optimal value for the diagnosis of mitral valve insufficiency in patients with systemic lupus erythematosus is the constellation of clinical markers "pain in the joints + new rash + accent of the second tone on the aorta"; mitral valve consolidation - "dyspnea + a feeling of interruptions in the work of the heart"; myocarditis - "heart palpitations + systolic murmur on the apex of the heart"; pericardial effusion - "pain in the joints + weakening of heart tones"; endocarditis - "fever + systolic murmur over the top of the heart + emphasis of the second tone on the pulmonary artery".

## References

1. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger RD et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2331-2337.
2. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, Chasset F, Arnaud L. The history of lupus through outtheages. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 87(6): 1361-1369, 10.1016/j.jaad.2020.04.150.
3. Fernandez-Nebro A , Rua-Figueroa I , Lopez-Longo FJ , Galindo-Izquierdo MA , Calvo-Alén J , Olivé-Marqués A et al. Cardiovasculareventsinsystemiclupuserythematosus: a nationwidestudyin S painfromtheRelesseregistry . *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183.
4. Frostegard J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J InternMed.* 2023;293:48-62.
5. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J et al. Clinicalcriteriaforsystemiclupuserythematosusprecedediagnosis, andassocia-tedaautoantibodiesarepresentbeforeclinicalsymptoms. *ArthritisRheum.* 2007;56:2344–2351. doi: 10.1002/art.22665.
6. JhaSB, RiveraAP, FloresMonarGet al. Systemic lupuserythematosusandcardiovascular disease. *Cureus.* 2022;14(2):e22027. doi:10.7759/cureus.22027 .
7. JustizVaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic lupuserythematosus. 2023 Aug 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure-Island (FL): StatPearlsPublishing; 2024 January PMID: 30571026.
8. Kevin G Moder, Todd D Miller, Henry D Tazelaar. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *MayoClinProc.* 1999;74(3):275-284.
9. Kobak L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, G uta S, Tsyhanyk L. Thenatureandfrequencyofcomorbidheartlesionsin-patientswithsystemiclupuserythematosusdiagnosedbyechocardiography, detectionandcharacteristicsoftheirsyntropicvari-ants. *LvivClinical Bulletin .* 2023;2(42):36-43.
10. Kobak L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Ivanochko R, Chemes V. Circulatory system organs with morbid lesions in patients with systemic lupus erythematosus: nature and frequency; characteristics depending on gender, age and disease duration. *Lviv Clinical Bulletin .* 2022;3(39)-4(40):66-75 .
11. Kobak L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Maksymuk A, Ivanochko R. Diagnostic value of laboratory markers of syntropic lesions of the circulatory system organs in patients with systemic lupus erythematosus. *Georgian Medical N ews.* 2023;7(340):6-11.
12. Kovalenko VM, GolovachIYu, Bortkevych OP. Achievementstreatmentofsystemiclupuserythematosus . *Ukrainian Jour-nal of Rheumatology .* 2012;50(4):16-22.
13. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus ery-thematosus in the UK, 1999-2012 . *AnnRheumDis.* 2016;75:136-141. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334 .

The article was submitted to the editorial board on March 5, 2024.

## Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Clinical Markers of the Heart and Blood Vessels Syntropic Lesions in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Their Diagnostic Value (First Notice)

L. Kobak, O. Khukhlina, L. Babinets, M. Panasiuk, N. Drobinska,  
O. Faiura, Z. Bilous

**Introduction.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease with numerous clinical manifestations that affects any organs or systems and requires a comprehensive study.

**The aim of the study.** To find out the clinical markers of the heart and blood vessels syntropic lesions in patients with systemic lupus erythematosus and evaluate their diagnostic value.

**Materials and methods.** The study included 118 patients with SLE with the presence of syntropic (having common etiological and/or pathogenetic mechanisms with the main disease) lesions of the heart and blood vessels (107 women (90.68 %) and 11 men (9.32 %) aged 18 to 74 years (average age  $42.48 \pm 1.12$  years)).

The study included the identification of clinical markers of syntropic lesions of the heart and blood vessels, determination of the diagnostic value of individual clinical markers and their constellations in terms of sensitivity, specificity and accuracy in patients with SLE, and the identification of one of them with the most reliable diagnostic value.

**Results.** Clinical markers for detecting mitral valve insufficiency in patients with SLE are morning stiffness, new rash, dyspnea, memory problems, presence of weakened cardiac sounds, systolic murmur on the apex of the heart, accent of the second sound on the pulmonary artery; mitral valve consolidation - new rash, the presence of legs edema, dyspnea, a feeling of interruptions in the work of the heart, pain in the heart area, the presence of weakened cardiac tones, systolic murmur on the top of the heart; myocarditis - muscle ache, alopecia, legs edema, shortness

of breath, palpitation, systolic murmur on the top of the heart; pericardial effusion - legs edema, dyspnea, palpitations, the presence of weakened cardiac tones; endocarditis - the presence of the accent of the second tone on the pulmonary artery.

The optimal value for the diagnosis of mitral valve insufficiency in patients with SLE is the constellation of clinical markers "pain in the joints + new rash + accent of the second tone on the aorta"; of mitral valve consolidation - "dyspnea + a feeling of interruptions in the work of the heart"; of myocarditis - "heart palpitations + systolic murmur on the apex of the heart"; of pericardial effusion - "pain in the joints + weakening of heart tones"; of endocarditis - "fever + systolic murmur over the top of the heart + emphasis of the second tone on the pulmonary artery".

**Conclusions.** In patients with SLE the optimal value among clinical monomarkers and their constellations for the diagnosis of mitral valve insufficiency is dyspnea and the constellation "pain in the joints + new rash + accent of the second tone on aorta"; for MV consolidation - a complaint of a feeling of interruptions in the work of the heart and the constellation "shortness of breath + feeling of interruptions in the work of the heart"; for myocarditis - palpitations and the constellation "heartbeat + systolic murmur on the apex of the heart", pericardial effusion - the presence of weakened cardiac tones and the constellation "pain in the joints + weakened cardiac tones"; for endocarditis - accent of the second tone on the pulmonary artery and the constellation "fever + systolic murmur on the apex of the heart + accent of the second tone on the pulmonary artery". Constellations of clinical markers, but not individual clinical markers, have optimal value for the diagnosis of the syntropic heart lesions in patients with SLE.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, syntropic lesions of the heart and blood vessels, clinical markers, diagnostic value.

## Клінічні маркери синтропічних уражень серця і судин у хворих на системний червоний вовчак, їхня діагностична цінність (повідомлення перше)

Л. О. Кобак, О. С. Хухліна, Л. С. Бабінець, М. Т. Панасюк,  
Н. В. Дробінська, О. П. Фаюра, З. О. Білоус

**Вступ.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічна автоімунна недуга, за якої уражаються майже всі внутрішні органи. Йдеться про синтропічні коморбідні ураження органів системи кровообігу (синтропічними ураженнями вважаємо ті, частота яких достовірно наростає з підвищенням ступеня активності СЧВ, позаяк мають спільні з основною недугою етіологічні й/або патогенетичні механізми), що не лише є одними з найпоширеніших, а й посідають перші позиції у структурі причин смертності. Підвищення ефективності їхньої терапії вимагає від клініциста у певних ситуаціях пошуку нових, ефективних, малозатратних способів виявлення, володіння інформацією про діагностичну цінність клінічних маркерів синтропічних уражень серця.

**Мета.** З'ясувати клінічні маркери синтропічних уражень серця і судин у хворих на системний червоний вовчак, їхню діагностичну цінність.

**Матеріали й методи.** У дослідження включено 118 хворих на СЧВ із наявністю синтропічних (тих, що мають спільні з основною недугою етіологічні й/або патогенетичні механізми) уражень серця і судин (107 жінок (90,68 %) та 11 чоловіків (9,32 %) віком від 18 до 74 років (середній вік  $42,48 \pm 1,12$  року)).

Виконання дослідження передбачало виявлення клінічних маркерів синтропічних уражень серця і судин, визначення діагностичної цінності окремих клінічних маркерів та їхніх констеляцій за чутливістю, специфічністю й точністю у хворих на СЧВ та виокремлення одного з них із достовірно найбільшою діагностичною значущістю.

**Результати.** Клінічними маркерами у хворих на системний червоний вовчак для виявлення недостатності мітрального клапана є ранкова скутість, нові висипання, задишка, погіршення пам'яті, наявність ослаблених тонів під час аускультції серця, систолічний шум над верхівкою серця, акцент другого тону над легеневою артерією, ущільнення мітрального клапана – нові висипання, наявність набряків на нижніх кінцівках, задишка, відчуття перебоїв у роботі серця, біль у ділянці серця, наявність ослаблених тонів серця, систолічний шум над верхівкою серця, міокардиту – біль у м'язах, алопеція, наявність набряків на нижніх кінцівках, задишка, серцебиття, систолічний шум над верхівкою серця, перикардіяльного випоту – набряки на нижніх кінцівках, задишка, серцебиття, наявність ослаблених тонів серця, ендокардиту – наявність акценту другого тону над легеневою артерією.

Оптимальну цінність для діагностики недостатності мітрального клапана у хворих на системний червоний вовчак має констеляція клінічних маркерів «біль у суглобах + нові висипання + акцент другого тону над аортою», ущільнення мітрального клапана – «задишка + відчуття перебоїв у роботі серця», міокардиту – «серцебиття + систолічний шум над верхівкою серця», перикардіяльного випоту – «біль у суглобах + ослаблення тонів серця», ендокардиту – «гарячка + систолічний шум над верхівкою серця + акцент другого тону над легеневою артерією».

**Висновки.** У хворих на СЧВ оптимальну цінність серед клінічних мономаркерів їхніх констеляцій для діагностики недостатності МК мають задишка, «біль у суглобах + нові висипання + акцент другого тону над аортою», ущільнення МК – скарга на відчуття перебоїв у роботі серця, «задишка + відчуття перебоїв у роботі серця»; міокардиту – серцебиття, «серцебиття + систолічний шум над верхівкою серця», перикардіяльного випоту – наявність ослаблених тонів серця, «біль у суглобах + ослаблення тонів серця», ендокардиту – акцент другого тону над легеневою артерією, «гарячка + систолічний шум над верхівкою серця + акцент другого тону над легеневою артерією». Оптимальну цінність для діагностики досліджуваних синтропічних уражень серця у хворих на СЧВ мають констеляції клінічних маркерів, а не окремі клінічні маркери.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, синтропічні ураження серця і судин, клінічні маркери, діагностична цінність.

### Information about the authors

1. Lyubov Kobak; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD, Assistant Professor; 7, Hrabianky Str., Lviv, 79053; +380(67) 585 20 10; k\_liubov@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2700-4007>
2. Oksana Khukhlina; Bukovinian State Medical University, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases (2, Fastivska Str., Chernivtsi, 58012; +038(03722) 6 92 21, +0380(3722) 6 18 06); MD, PhD, Professor, Head of the Department; oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0001-6259-2863>
3. Liliia Babinets; I. Ya. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Therapy and Family Medicine (14, Roman Kupchynskyi Str., Ternopil, 46004; +38(0352) 25 34 56); MD, PhD, Professor, Head of the Department; babinets@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>
4. Mariia Panasjuk; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD, Associate Professor; 35, Tiutiunykiv Str., Lviv, 79011; marpanasjuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4487-8467>
5. Nataliya Drobinska; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD, Assistant Professor; doktornataliia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>
6. Oksana Faiura; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD, Associate Professor; 7, Poludneva Str., Lviv, 79067; +380(96) 814 17 49, +380(32) 271 27 65; fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
7. Zoriana Bilous; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD, Associate Professor; 15, Osvytska Str., Lviv, 79066; +380(97) 333 51 47; zoryanabilous@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8301-2474>



**A. Fedets<sup>1</sup>, O. Khukhlina<sup>2</sup>, O. Yatskevych<sup>1</sup>,  
A. Yatskevych<sup>1</sup>, M. Telishevska<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University,  
Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>3</sup> German Heart Centre, Munich, German

## Characteristics of Clinical Parameters and Hormonal and Metabolic Homeostasis in Men with Postgastric Resection Disease and Comorbid Osteoporosis

**Introduction.** Despite the optimistic predictions of gastroenterologists, the number of patients with peptic ulcer disease (PUD) continues to grow steadily. Despite the significant success of conservative treatment, gastric resection (GR) having a 150 years of history currently remains the surgery of choice for patients with complicated PUD. Since under the existing socio-economic conditions, more than 80.0 % of patients with PUC cannot afford proper dietary therapy, adequate medical and sanatorium treatment, the tendency towards a decrease in the number of such surgical interventions may change its vector towards growth. In five or more years after gastric surgery, 78.3 % of patients develop postgastric resection disease (PGRD), which is manifested by numerous clinical syndromes, including hormonal and metabolic, pancreatic-hepato-biliary, intestinal, immunological, etc., and, among the others, certain bone disorders (BD), including secondary osteoporosis (OP) [1].

Although in Ukraine as well as in the rest of the world OP reached a pandemic scale [3, 6, 7], most of the recent research in OP is dedicated to the investigations of OP syndrome in postmenopausal women [4], while studies of same problem in men is far from sufficient. In particular, published materials are related only to studies of some aspects of the assessment of the condition of bone tissues (BT) after surgery and are reduced to the statement of the fact that GR is recognized as one of the causes of secondary OP [2, 5]. No data concerns clinical indices, hormonal and metabolic homeostasis of bone tissue in male organism post GR due to complicated PUD and of long-term PGRD development them, though clarification of these aspects of the problem can be the basis for improving the diagnosis and pathogenetic treatment of BT mineral density disorders in this category of patients.

**The aim of the study.** To characterize clinical parameters, hormonal and metabolic homeostasis in men with postgastric resection disease and comorbid osteoporosis.

**Materials and methods.** The study began with obtaining written consent for the examination based on the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, relevant laws of Ukraine and international acts. A total of 190 men with PGRD were examined with preliminary random stratification by the presence of a history of five or more years of GR resulting with complicated PUD (Order of the Ministry of Health of Ukraine N 1514 of 25.08.2023 "On Approval of the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care in Peptic Ulcer of the Stomach and Duodenum in Adults and Children"), of whom 123 were diagnosed with PGRD I-st degree of severity, and 67 - with PGRD II-nd degree of severity [1]. Most of them at the time of the study were middle-aged (65.8 %), somewhat less - elderly (23.7 %), and least of all - of mature age (10.5 %).

As a result of a comprehensive examination by "Guideline 00419. Osteoporosis" of the Ministry of Health of Ukraine dated 22.09.2017, OP was diagnosed in 164 men - they represented the study group (SG). The control group (CG) consisted of 31 practically healthy men of similar age.

The hormonal homeostasis was studied according to the effect of hormones on protein metabolism: anabolic (growth hormone (GH), parathormone (PH), gastrin (G) and testosterone (TS)) and catabolic (triiodothyronine (T<sub>3</sub>), thyroxine (T<sub>4</sub>), glucagon (GG) and cortisol (CS)) hormones, as well as cyclic nucleotides. The examinations were conducted in the radioisotope laboratory of the Lviv Regional Clinical Hospital.

Determination of GH in blood serum was performed using a commercial test kit GH by IRMA (Italy); determination of PH - using a commercial test kit RIA KIT-parathyroid hormone by International-CIS (France); G - by Sea-ire-Sorin (France). The TS content in the blood was determined using a commercial test kit RIA Testosterone Kit; T<sub>3</sub> - TT<sub>3</sub> content by Lia Kit; T<sub>4</sub> - TT<sub>4</sub> Lia Kit, all from Immunotech

(Czech Republic). GG was determined using a commercial test kit CNR-70-ki "Biodata" (Italy), and CS was studied with a kit using iodine<sup>125</sup> labeled CS and a precipitating reagent, Steron-K-<sup>125</sup>J and M, according to the provided instructions. The basal concentration of cyclic nucleotides in the blood: cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) was determined using commercial test kits, respectively, Cyclic AMP (125j) RIA KIT and Cyclic GMP (125j) RIA KIT by Immunotech (Czech Republic), according to the provided instructions. The electrolyte balance (total and ionized calcium (Ca<sup>2+</sup>), magnesium, phosphorus) was also studied using the E-Lyte Plus blood electrolyte and gas analyzer and the main parameters of the proteinogram by serum protein electrophoresis.

The results were statistically analyzed using standard Excel computer programs for a personal computer. The significance of the difference between the two parameters was assessed by the Student's t-test. The difference was considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** It was revealed that out of 190 men who had undergone GR five or more years ago

and had PGRD, generalized OP was diagnosed in 164 (86.3 %;  $p < 0.001$  compared to the CG). Among them, 127 (77.4 %;  $p < 0.01$  compared to the CG) had clinical signs of calcium metabolism disorders. Almost half of the SG (80 patients who underwent surgery - 48.8 %,  $p < 0.001$  compared to CG) had muscle cramps; every fourth one (41 men - 25.0 %,  $p < 0.01$ ) noted rapid tooth decay; 96 patients (58.5,  $p < 0.01$ ) complained of bone pain; 22 (13.4 %,  $p < 0.01$ ) exhibited constant general weakness, 17 (10.4 %,  $p < 0.01$ ) demonstrated severe paresthesias; 10 patients (6.1 %,  $p < 0.05$ ) had a single low-traumatic bone fracture, and 4 (2.4 %,  $p < 0.05$ ) exhibited multiple low-traumatic bone fractures. Only 37 (22.6 %) of patients who underwent surgical treatment of PUD had no clinical manifestations of calcium metabolism disorders.

Radioimmunoassay of the concentration of anabolic (tabl. 1) and catabolic (tabl. 2) hormones in the blood showed that in most patients who underwent the surgery the serum levels had significant deviations from control indexes.

Table 1

Anabolic hormones content in serum (n; %; M ± m; p)

| Name of hormones      | CG,<br>n = 31 | SG, n = 164   |                   |              |              |               |                 |
|-----------------------|---------------|---------------|-------------------|--------------|--------------|---------------|-----------------|
|                       |               | Increased     |                   | Normal       |              | Decreased     |                 |
|                       |               | n (%)         | M ± m             | n (%)        | M ± m        | n (%)         | M ± m           |
| Growth hormone, ng/mL | 1.12 ± 0.14   | 44<br>(26.8)  | 3.11 ± 0.31***    | 1<br>(0.6)   | 1.09 ± 0.00  | 119<br>(72.6) | 0.18 ± 0.02**   |
| Parathormone, pg/mL   | 52.80 ± 4.65  | 84<br>(51.2)  | 147.08 ± 19.74*** | 0<br>(0.0)   | 0.00 ± 0.00  | 80<br>(48.8)  | 14.18 ± 1.47*** |
| Gastrin, pg/mL        | 58.67 ± 12.80 | 17<br>(10.4)  | 117.87 ± 1.77**   | 26<br>(15.9) | 56.72 ± 1.12 | 121<br>(73.8) | 22.76 ± 1.16*   |
| Testosterone, ng/mL   | 3.43 ± 0.58   | 113<br>(68.9) | 21.07 ± 3.04***   | 1<br>(0.6)   | 3.40 ± 0.00  | 50<br>(30.5)  | 1.60 ± 0.11*    |

Notes: \* -  $p < 0.05$  between SG and CG; \*\* -  $p < 0.01$  between SG and CG; \*\*\* -  $p < 0.001$  between SG and CG.

The obtained results demonstrate, that 119 (72.6 %) patients of SG had a significant decrease in GH level ( $0.18 \pm 0.02$  ng/mL,  $p < 0.001$ ) compared to the same index in the CG, while 44 (26.8 %) patients who underwent surgical treatment demonstrated this hormone increased secretion ( $3.11 \pm 0.31$  ng/mL,  $p < 0.001$ ), and only one OP patient who underwent surgery (0.6 %) exposed GH level without deviation from that of the CG ( $1.09 \pm 0.00$  ng/mL;  $p > 0.05$ ).

84 (51.2 %) patients who underwent surgery had a significantly elevated PH level ( $147.08 \pm 19.74$  pg/mL,  $p < 0.001$ ), while the rest (80, 48.8 %) patients with OP had hypoparathyroidism ( $14.18 \pm 1.47$  pg/mL;  $p < 0.001$ ). In the SG were no patients who underwent surgical treatment with a PH index corresponding to the same of CG.

The G index in 121 patients who underwent the surgery and had OP in the SG (73.8 %) was significantly decreased ( $22.76 \pm 1.16$  pg/mL;  $p < 0.05$ ), in 26 patients who un-

derwent the surgery of the SG (15.9 %) its values did not differ significantly from the values of the CG, and only 17 patients who underwent the surgery and had OP in the SG (10.4 %) were diagnosed with hypergastrinemia ( $117.87 \pm 1.77$  pg/mL;  $p < 0.01$ ).

In the SG, 113 (68.9 %) men had hypertestosteronemia ( $21.07 \pm 3.04$  ng/mL;  $p < 0.001$ ), 50 patients who underwent the surgery (30.5 %) had hypoestosteronemia ( $1.60 \pm 0.11$  ng/mL;  $p < 0.01$ ), and only one patient who underwent the surgery (0.6 %) had TS levels that did not differ from those of the CG.

In the SG, OP prevailed both in conditions of increased and decreased T<sub>3</sub> levels: 73 (44.5 %) had hypersecretion ( $2.45 \pm 0.16$  nmol/mL;  $p < 0.05$ ), the same number was diagnosed with hypothyroidism ( $0.96 \pm 0.12$  nmol/mL;  $p < 0.05$ ), and only 11.0 % of men had T3 levels that did not differ significantly from those of CG ( $1.60 \pm 0.07$  nmol/mL;  $p > 0.05$ ).

Table 2

The content of catabolic hormones and cyclic nucleotides in the serum (n; %; M ± m; p)

| Name of hormones          | CG,<br>n = 31  | SG, n = 164 |                   |           |              |            |                 |
|---------------------------|----------------|-------------|-------------------|-----------|--------------|------------|-----------------|
|                           |                | Increased   |                   | Normal    |              | Decreased  |                 |
|                           |                | n (%)       | M ± m             | n (%)     | M ± m        | n (%)      | M ± m           |
| Triiodothyronine, nmole/L | 1.67 ± 0.25    | 73 (44.5)   | 2.45 ± 0.16*      | 18 (11.0) | 1.60 ± 0.07  | 73 (44.5)  | 0.96 ± 0.12*    |
| Thyroxine, nmole/L        | 87.80 ± 13.86  | 92 (56.1)   | 128.75 ± 6.10*    | 40 (24.4) | 86.00 ± 5.79 | 32 (19.5)  | 53.72 ± 3.36*   |
| Glucagon, pg/mL           | 122.70 ± 6.81  | 27 (16.5)   | 186.37 ± 11.43*** | 0 (0.0)   | 0.00 ± 0.00  | 137 (83.5) | 56.93 ± 3.23*** |
| Cortisol, nmole/L         | 490.70 ± 32.30 | 116 (70.7)  | 898.00 ± 58.59*** | 0 (0.0)   | 0.00 ± 0.00  | 48 (29.3)  | 410.54 ± 22.87* |
| cAMP, nmole/L             | 12.06 ± 0.31   | 0 (0.0)     | 0.00 ± 0.00       | 0 (0.0)   | 0.00 ± 0.00  | 164 (100)  | 2.02 ± 0.37***  |
| cGMP, nmole/L             | 5.2 ± 0.04     | 0 (0.0)     | 0.00 ± 0.00       | 8 (4.9)   | 4.9 ± 0.07   | 156 (95.1) | 1.58 ± 0.20***  |

Notes: \* -  $p < 0.05$  between SG and CG; \*\*\* -  $p < 0.001$  between SG and CG; • -  $p < 0.05$  between SG and CG.

In the SG, OP prevailed both in conditions of increased and decreased  $T_3$  levels: 73 (44.5 %) had hypersecretion ( $2.45 \pm 0.16$  nmol/mL;  $p < 0.05$ ), the same number was diagnosed with hypothyroidism ( $0.96 \pm 0.12$  nmol/mL;  $p < 0.05$ ), and only 11.0 % of men had  $T_3$  levels that did not differ significantly from those of CG ( $1.60 \pm 0.07$  nmol/mL;  $p > 0.05$ ).

The  $T_4$  level among men in the SG was increased ( $128.75 \pm 6.10$  nmol/L;  $p < 0.05$ ) in 92 patients (56.1 %), hypothyroxinemia was observed in 32 (19.5 %) ( $53.72 \pm 3.36$  nmol/L;  $p < 0.05$ ), and in 40 men (24.4 %) it did not differ significantly from the CG.

In the SG, 137 patients who underwent the surgery (83.5 %) had hypoglucagonemia ( $56.93 \pm 3.23$  pg/mL;  $p < 0.001$ ), 27 patients who underwent the surgery (16.5 %) had an elevated GG ( $186.37 \pm 11.43$  pg/mL;  $p < 0.001$ ), and there was no patient who underwent the surgery with indicators similar to the CG ( $122.70 \pm 6.81$  pg/mL;  $p > 0.05$ ).

Hypercortisolemia ( $898.00 \pm 58.59$  nmol/L;  $p < 0.001$ ) prevailed among the patients who underwent the surgery and had OP, which was detected in 116 men (70.7 %), in 48 (29.3 %) patients who underwent the surgery, the index of CS was slightly reduced, but did not statistically significantly differ from the indexes in the CG ( $410.54 \pm 22.87$  nmol/L;  $p > 0.05$  ( $490.70 \pm 32.30$  nmol/L)).

Thus, in patients who underwent the surgery and had OP, there was a significant decrease in all studied anabolic hormones, except TS, and an increase in all studied catabolic hormones, except GG.

The study of cyclic nucleotides in the blood revealed that their concentration was significantly reduced: cAMP ( $2.02 \pm 0.37$  nmol/L;  $p < 0.001$ ) - in all subjects with OP (100.0 %), and cGMP ( $1.58 \pm 0.20$  nmol/L;  $p < 0.001$ ) - in 95.1 %.

The results of the study of metabolic homeostasis are shown in tabl. 3.

Table 3

Indicators of metabolic homeostasis (n; %; M ± m; p)

| Name of hormones              | CG,<br>n = 31 | SG, n = 164 |              |            |              |            |                  |
|-------------------------------|---------------|-------------|--------------|------------|--------------|------------|------------------|
|                               |               | Increased   |              | Normal     |              | Reduced    |                  |
|                               |               | n (%)       | M ± m        | n (%)      | M ± m        | n (%)      | M ± m            |
| Plasma electrolytes           |               |             |              |            |              |            |                  |
| Total calcium, mmol/L         | 2.32 ± 0.20   | 7 (4.3)     | 2.90 ± 0.36  | 111 (67.7) | 2.30 ± 0.09  | 46 (28.0)  | 1.91 ± 0.02*     |
| Ca <sup>2+</sup> , mmol/L     | 1.09 ± 0.01   | 0 (0.0)     | 0.00         | 0 (0.0)    | 0.00         | 164(100%)  | 0.900 ± 0.008*** |
| Maglesium, mmol/L             | 1.20 ± 0.50   | 0 (0.0)     | 0.00         | 85 (51.8)  | 1.11 ± 0.09  | 79 (48.2)  | 0.03 ± 0.1*      |
| Phosphorus, mmol/L            | 1.18 ± 0.38   | 0 (0.0)     | 0.00         | 21 (12.8)  | 1.12 ± 0.31  | 143 (87.2) | 0.58 ± 0.09*     |
| Protein metabolism            |               |             |              |            |              |            |                  |
| Total protein, g/L            | 75.0 ± 10.0   | 16 (9.8)    | 88.01 ± 0.96 | 142 (86.6) | 73.84 ± 0.39 | 6 (3.7)    | 62.40 ± 0.54     |
| Albumins, %                   | 61.0 ± 5.1    | 1 (0.6)     | 69.1 ± 0.0   | 31 (18.8)  | 59.2 ± 0.4   | 132 (0.5)  | 50.2 ± 0.5***    |
| α <sub>1</sub> -globulins, %  | 4.8 ± 1.29    | 115 (70.1)  | 7.5 ± 0.1*   | 47 (28.7)  | 5.30 ± 0.10  | 2 (1.22)   | 2.93 ± 0.37      |
| α <sub>2</sub> - globulins, % | 8.89 ± 1.99   | 55 (33.5)   | 12.5 ± 0.4** | 107 (65.2) | 9.35 ± 0.11  | 2 (1.2)    | 6.65 ± 0.15      |
| β-globulins, %                | 9.89 ± 2.50   | 89 (54.3)   | 14.0 ± 0.1*  | 74 (45.1)  | 11.17 ± 0.12 | 1 (0.6)    | 7.10 ± 0.00      |
| γ-globulins, %                | 15.60 ± 3.40  | 58 (35.4)   | 21.6 ± 0.5*  | 103 (62.8) | 16.56 ± 0.17 | 3 (1.8)    | 11.26 ± 0.39     |

Notes: \* -  $p < 0.05$  between SG and CG; \*\* -  $p < 0.01$  between SG and CG; \*\*\* -  $p < 0.001$  between SG and CG.

Studying the indicators of electrolyte balance, shown in tabl. 3, it was found that in men with PGRD and comorbid OP, who underwent the surgery, there is a pronounced dyselectrolytemia manifested by a significant decrease in ionized calcium ( $0.900 \pm 0.008$  mmol/L;  $p < 0.001$ ) in 100.0 % of patients who underwent the surgery, 87.2 % of patients of SG had a steady decrease in phosphorus concentration ( $0.58 \pm 0.09$  mmol/L;  $p < 0.05$ ), and 48.2 % of patients who underwent the surgery had a significant decrease in magnesium ( $0.3 \pm 0.1$  mmol/L;  $p < 0.05$ ). However, the study of total calcium in the blood of men in the SG with OP showed that in 72.0 % it did not differ significantly from the CG, and only in 28.0 % of the patients who underwent the surgery and had OP it was significantly reduced ( $1.91 \pm 0.02$  mmol/L;  $p < 0.05$ ).

The analysis of protein metabolism parameters shown in tabl. 3 revealed that in 86.6 % of the patients who underwent the surgery, the blood content of total protein did not differ significantly from that of the CG. At the same time, attention was drawn to the pronounced dysproteinemia manifested in 80.5% in hypoalbuminemia ( $50.2 \pm 0.5$  %;  $p < 0.001$ ), in 70.1 % - hyper- $\alpha_1$ -globulinemia ( $7.5 \pm 0.1$  %;  $p < 0.05$ ), in 54.3 % hyper- $\beta$ -globulinemia ( $14.0 \pm 0.1$  %;  $p < 0.05$ ), less often (35.4 %) - hyper- $\gamma$ -globulinemia ( $21.6 \pm 0.5$  %;  $p < 0.05$ ) and hyper- $\alpha_2$ -globulinemia ( $12.5 \pm 0.4$  %;  $p < 0.01$ ) were detected in 33.5 %. Also, in all (100.0 %) men of the SG,

a significant decrease in blood glycoproteins ( $14.15 \pm 0.06$  units;  $p < 0.001$ ) was detected.

The detected deviations in clinical parameters and hormonal and metabolic homeostasis in men with PGRD and comorbid OP were significantly different from those in healthy individuals. In our opinion, this indicates the undoubted importance of the abnormalities in the pathogenesis of secondary OP in this category of patients and will be the basis for optimizing their treatment and prevention measures.

**Conclusions.** Clinical parameters, hormonal and metabolic homeostasis indices in men with postgastric resection disease and comorbid osteoporosis have significant deviations manifested by: signs of calcium metabolism disorders with a predominance of bone pain and muscle stiffness; dys-hormonemia: a significant decrease in the levels of all studied anabolic hormones, except testosterone, accompanied with an increase in the levels of all studied catabolic hormones, except glucagon, and a decrease in the concentration of cyclic nucleotides; dyselectrolytemia: persistent hypophosphatemia, hypomagnesemia, significant decrease in ionized calcium, while the total calcium level was normal or decreased in the majority of patients; dysproteinemia: hypoalbuminemia, hyper- $\alpha_1$ -globulinemia, hyper- $\beta$ -globulinemia, and rarely hyper- $\gamma$ -globulinemia, hyper- $\alpha_2$ -globulinemia and hyper- $\beta$ -lipoproteinemia, sharply reduced glycoprotein levels, total protein being normal in most patients.

## References

1. Абрагамович ОО, Абрагамович Є(О)С. Постгастрорезекційна хвороба (терапевтичні аспекти). Львів; 2005. 504 с. (Abrahamovych OO, Abrahamovych Ye(O)S. Postgastroresection disease (therapeutic aspects). Lviv; 2005. 504 p.).
2. Поворознюк ВВ. Вторичний остеопороз. Здоров'я України. 2007;4:43–51. (Povorozniuk VV. Secondary Osteoporosis. Health of Ukraine. 2007;4:43-51).
3. Gennari L. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36(2):399-419.
4. Harvey NCW, McCloskey EV, Mitchell PJ, Dawson-Hughes B, Pierroz DD, Reginster J-Y et al. Mind the (treatment) gap: A global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures *Osteoporos*. 2017;28(5):1507-1529.
5. Hu J, Zheng W, Zhao D, Sun L, Zhou B, Liu J et al. Health-related quality of life in men with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021;74:270-280.
6. Khan AA, Hodsmann AB, Papaioannou A, Kendler D, Brown JP, Olszynski WP. Management of osteoporosis in men: an update and case example. *Clin Med Am J*. 2007;176(3):345-348.
7. Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: A review of the recent literature. *Clin. Epidemiol*. 2015;7:65-76.

The article was submitted to the editorial board on March 19, 2024.

## Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Characteristics of Clinical Parameters and Hormonal and Metabolic Homeostasis in Men with Postgastric Resection Disease and Comorbid Osteoporosis

A. Fedets, O. Khukhlina, O. Yatskevych, A. Yatskevych, M. Telishevska

**Introduction.** The problem of osteoporosis (OP) has become an epidemic unprecedented in its scale. Numerous studies of various aspects of OP leave out men with a history of gastric resection (GR) as a result of complicated peptic ulcer disease (PUD). Therefore, a detailed characteristics of clinical parameters and hormonal and metabolic

homeostasis in men with postgastric resection disease (PGRD) and comorbid OP will allow the improvement of the treatment and prevention of osteodeficiency conditions in this category of patients.

**The aim of the study.** To characterize clinical parameters and hormonal and metabolic homeostasis in men with postgastric resection disease and comorbid osteoporosis.

**Materials and methods.** 164 men with PGRD and comorbid OP were examined with preliminary random stratification by the presence of a history of five or more years of GR surgery as a result of complicated PUD. In addition to routine examinations, hormonal homeostasis was studied by the effect of hormones on protein metabolism: anabolic (growth hormone, parathyroid hormone, gastrin, and testosterone) and catabolic (triiodothyronine, thyroxine, glucagon, and cortisol) hormones and cyclic nucleotides. Plasma electrolytes and protein profile were also analyzed.

**Results.** It was established that the vast majority of patients who underwent the surgery with PGRD and comorbid OP have clinical signs of calcium metabolism disorders. They had significant abnormalities in hormonal and metabolic homeostasis manifested by dysghormonemia, dyselectrolytemia and dysproteinemia. We believe that these scientific facts will help to improve the treatment and prevention of secondary osteoporosis complications in this category of patients.

**Conclusions.** Among the clinical parameters in men with PGRD and comorbid OP, bone pain and muscle cramps prevailed. Hormonal homeostasis was characterized by dysghormonemia with a significant decrease in almost all studied anabolic hormones and an increase in almost all studied catabolic hormones. Deviations in metabolic homeostasis were manifested by dyselectrolytemia (hypophosphatemia, hypomagnesemia, decreased ionized calcium) and dysproteinemia (hypoalbuminemia, hyper- $\alpha_1$ -globulinemia, hyper- $\beta$ -globulinemia, sharply reduced glycoproteins).

**Keywords:** osteoporosis, postgastric resection disease, peptic ulcer disease, hormonal and metabolic homeostasis.

## Характеристика клінічних показників і гормонально-метаболічного гомеостазу у чоловіків із постгастрорезекційною хворобою та коморбідним остеопорозом

А. Б. Федець, О. С. Хухліна, О. Я. Яцкевич, А. Я. Яцкевич,  
М. Ю. Телішевська

**Вступ.** Остеопороз (ОП) в Україні та світі набув характеру непередбачуваної за масштабами епідемії, що вимагає створення адекватних профілактично-лікувальних заходів. Зв'язок між ураженнями органів травлення й опорно-рухового апарату є загальновідомим. Проте численні дослідження різних аспектів ОП залишають поза увагою чоловіків, які мають у анамнезі резекцію шлунка (РШ) через ускладнену виразкову хворобу (ВХ), зокрема, вивчення гормонально-метаболічного гомеостазу. Тому докладна характеристика клінічних показників і гормонально-метаболічного гомеостазу у чоловіків із постгастрорезекційною хворобою (ПГРХ) та коморбідним ОП, на нашу думку, стане основою для патогенетичного лікування й уможливить удосконалити лікувально-профілактичний комплекс остеопорозу.

**Мета.** Охарактеризувати клінічні показники та гормонально-метаболічний гомеостаз у чоловіків із постгастрорезекційною хворобою і коморбідним остеопорозом.

**Матеріали й методи.** У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю в анамнезі п'ять років і більше після РШ через ускладнення ВХ обстежено 164 чоловіків із ПГРХ та коморбідним ОП. Виконали рутинні обстеження, а також вивчили гормональний гомеостаз відповідно до впливу гормонів на білковий обмін: анаболічні (гормон росту, паратгормон, гастрин, тестостерон) і катаболічні (трийодтиронін, тироксин, глюкагон, кортизол) гормони й циклічні нуклеотиди. Здійснили аналіз електролітів плазми крові та показників протеїнограми.

**Результати.** У більшості оперованих чоловіків у віддалені терміни після РШ через ускладнення ВХ є клінічні ознаки порушення кальцієвого обміну. Суттєві відхилення в гормонально-метаболічному гомеостазі виявлялися дисгормонемією, диселектролітемією і диспротеїнемією. На нашу думку, такі наукові факти допоможуть удосконалити лікування і профілактику ускладнень вторинного остеопорозу у цієї категорії хворих.

**Висновки.** Клінічні показники у чоловіків із ПГРХ та коморбідним ОП мають суттєві відхилення, які виявляються ознаками порушення кальцієвого обміну з домінуванням болю у кістках і судом м'язів. Для гормонального гомеостазу характерна дисгормонемія, яка виявлялася достовірним зниженням показників майже всіх досліджених гормонів анаболічної дії та підвищенням показників майже всіх досліджених катаболічних гормонів. Відхилення у метаболічному гомеостазі виявлялися диселектролітемією (гіпофосфа-

темія, гіпомагніємія, істотне зниження показника йонізованого кальцію) та диспротеїнемією (гіпоальбумінемія, гіпер- $\alpha_1$ -глобулінемія, гіпер- $\beta$ -глобулінемія, рідше гіпер- $\gamma$ -глобулінемія, гіпер- $\alpha_2$ -глобулінемія та гіпер- $\beta$ -ліпопротеїдемія, різко знижений показник глікопротеїдів).

**Ключові слова:** остеопороз, постгастрорезекційна хвороба, виразкова хвороба, гормонально-метаболічний гомеостаз.

#### Information about the authors

1. Anhela Fedets; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); Associate Professor; 176/50, Kulparkivska Str., Lviv, 79021; +380(96) 367 13 88; anhelafed@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5016-5776>
2. Oksana Khukhlina; Bukovinian State Medical University, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases (2, Fastivska Str., Chernivtsi, 58012; +0380(3722) 6 92 21, +0380(3722) 6 18 06); MD, PhD, Professor, Head of the Department; oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0001-6259-2863>
3. Ostap Yatskevych; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); Associate Professor; 26/7, K. Levytsky Str., Lviv, 79005; +380(67) 721 45 68; yaoya@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5146-2553>
4. Andriy Yatskevych; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Traumatology and Orthopedics (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); Associate Professor; 2/1, Hersonska Str., Lviv, 79034; +380(97) 758 46 56, andriyy72@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6698-4362>
5. Martha Telishevskaya; German Heart Centre, Department of Electrophysiology (Lazartstr. 36 / 80636, Munich, German; +49(0)89 1218 2020; MD; martat77@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-0544-0423>

**В. В. Рудень**

Львівський національний медичний університет  
імени Данила Галицького, Львів, Україна

*«Наука й віра – це два крила людського духа»  
(О. д-р Йосиф Сліпий, м. Рим, 1990)*

## Божественна природа людини та концепт її способу буття між тілесним і духовним

**Вступ.** У дослідженні [22], на підставі розуміння сутності Книги Буття зі Святого Письма, автор науково висвітлив спосіб проживання та харчування перших людей – Адама і Єви в Едемському саду, що варто трактувати сьогодні як першу божественну модель здорового способу життя людини, де панували, згідно з Господніми настановами, висока духовність, вічне життя, помірна фізична праця, фруктово-рослинна їжа тощо. Подальший аналіз сторінок Святого Письма [24], доступних апокрифів і псевдоепіграфів Старого Завіту [33, 34, 51, 54], що описують період вимушеного вигнання перших людей Богом-Творцем із Раю на сьомому році життя в Едемі [36] й до народження у них дітей [45], уможливив дослідити природу людини у створенні Богом Адама і Єви [10] та концепт [6, 21] способу їхнього життя відповідно до Господніх настанов щодо існування їх у Едемському саду й на необробленій землі, а також відстежити коригування прародичами власного буття в часі гріха та покаєння – як певних моральних, фізичних і біологічних негараздів, що негативно відбилися на їхньому духовному стані.

Актуальність наукового дослідження пояснюється ще й тим, що в медичній практиці лікарі різних фахів лікують лише тіло й не усвідомлюють духовного складника, нехтують цілісністю божественної природи людини. Адже тисячі років тому Бог послав на землю свого Єдинородного Сина, щоб викупити особливе творіння Бога – людину від гріха, хвороби та смерті (Йо. 3,16–17), і вкотре акцентував на внутрішньому стані божественної природи людини, чим може вона заслужити спасіння, життя вічне і Царство Небесне.

Окрім цього, автор декларує використання апокрифів й псевдоепіграфів Старого Завіту, що не передбачає жодної теорії замови / конспірології, а ґрунтується лише на верифікованих відомостях про життя Адама і Єви на землі, яких із невідомих причин немає на сторінках теперішнього Євангелія, що розширює зміст об'єкта дослідження, а також засвідчує власне судження у поданих результатах дослідження. Влас-

не такого змісту наукова праця спонукає до усвідомлення потреби у зміцненні духовності й збереження здоров'я української людності в контексті практичної діяльності лікаря.

**Мета дослідження.** Декларувати наукове усвідомлення Божої природи у творінні людини та концепту її способу життя в земному періоді між тілесним і духовним (згідно зі свідченнями про божественну природу Адама і Єви, життя й харчування перших людей на землі в період від гріхопадиння й до народження у них дітей).

**Матеріали й методи дослідження.** Автор виконав епідеміологічне одномоментне, суцільне дослідження сторінок Святого Письма та доступних апокрифів і псевдоепіграфів Старого Завіту [35] в контексті способу життя й харчування перших людей на землі – Адама і Єви, де використав такі методи дослідження, як історичний, бібліографічний, ретроспективний, пізнання, історико-літературного аналізу й синтезу, аналогії, порівняння, узагальнення, викопіювання, переходу від абстрактного до конкретного і навпаки, наукової абстракції, дедуктивного усвідомлення, кваліметричний, екстраполяції з урахуванням принципів системності.

**Результати дослідження та їхнє обговорення.** Відповідно до окресленої теми наукової роботи доречно зазначити, що оскільки Бог – це Дух (Бут. 1:2), то й Адама і Єву, як перших людей, створив Бог для життя вічного як досконалих і безсмертних істот, за образом і подобою Божою (Бут. 1:26–27), з розумом і волею. Господь-Творець наділив Своє творіння славою, оселив їх у чудовому саду, «... який сам насадив, ... у Едемі» (Бут. 2:8), для розумного панування над усіма істотами, його доглядання та започаткування людства. Для поживи Бог дав «...усю ярину, що розсіває насіння,... і кожне дерево, що на ньому плід деревний, що воно розсіває насіння», тобто, всі злаки та плоди дерев (Бут. 1:26–29).

У контексті створення Богом людини «з пороку земного (землі)» (Бут. 2:7) доречно усвідомити, що

за своєю природою тіло Адама отримало від Господа-Творця матеріальну природу, а через «...дихання – життя, яке Бог вдихнув у ніздрі її, і стала людиною живою душею» (Бут. 2:8), що й засвідчує її духовний складник.

Значущим у цьому є осмислити, що саме подвійна божественна природа створеної Богом людини з її внутрішнім станом – душею [46] та зовнішнім – тілом [23] і є її єством, чим власне й закладено основи способу життя в контексті взаємозалежності поміж індивідом та його оточенням [19].

А втім для розуміння змісту цілісності Божої природи людини – тіла і душі усвідомлено розміркуємо над квінтесенцією її компонентів.

Доцільно, у контексті крайньої наукової тези, досягнути розумом те, що душа людини безсмертна, про що тлумачиться в текстах Святого Письма (Пс. 22:26; 23:6; 49:7–9; Екл. 12:7; Дан. 12:2–3; Мат. 25:46; 1 Кор. 15:12–19). Системний науковий погляд на духовність людини висловили й давньогрецькі філософи: мислитель Платон (427 до Р. Х. – 348 до Р. Х.) [13] і науковець, логік Арістотель (367 до Р. Х. – 347 до Р. Х.) [12], які обґрунтували, що душа є першою ентелехією життєздатного тіла, безсмертною, нематеріальною, невидимою (у видимому тілі виявляється невидима душа!) та має властивість бути відокремленою від тіла.

Розмірковуючи про Божий складник людини – тіло, доцільно зазначити, що тіло має видиму й цілісну форму у вигляді фізичного вияву зі зовнішньою оболонкою людської істоти [7] і є частиною Божої природи щодо людини. Окрім цього, фізичне тіло людини має завдання від Бога-Творця – бути здоровим тілом, яке має сприймати живу фізичну істоту як дар від люблячого Бога, бо кожен із нас був створений як первородний образ невидимого Бога для Нього та Його слави (Кор. 1:16).

Маємо досягнути розумом, що тіло людини наділене матеріальним, речовим і тілесним змістом, а його виживання в земних умовах здійснюється через харчування – їжу та здатне до усвідомлення людиною самої себе – самоактуалізації, оскільки Бог дуже піклується про фізичні тіла у людей і про те, щоб кожен із нас розумно ставився до власного тіла (Рим. 12:1). Що більше, слід осмислити, що фізичне тіло людини також обдаровуване Богом-Творцем здатністю до налагодження взаємозв'язку між духовним і матеріальним / тілесним світом: «Хіба ж не знаєте, що ваше тіло – храм Святого Духа, який живе у вас? Його ви маєте від Бога, тож уже не належите до себе самих» (1 Кор. 6:19), чим апостол Павло неперевершено й водночас надзвичайно доступно передає правду про те, ким є людина.

Цивілізований суспільно-демократичний і соціально-політичний розвиток із науково-технічним поступом на чолі в теперішніх земних умовах існування людини вніс суттєві зміни до способу її життя, перформатував сутність біблійного тіла людини у світ тіла людини-споживача, віддалив у власному спосо-

бі життя на необчислену віддаль духовну складову – душу, що зазвучало і звучить у громадянських суспільствах світу на кшталт передзвону.

Істинність цієї наукової думки potwierджується сутністю конституції «*Gaudium et Spes*» (1995), прийнятої на Другому Ватиканському Соборі (1992–1995), де зазначається, що «...за своєю внутрішньою природою людина – істота соціальна і поза відносинами з іншими людьми вона не може ані жити, ані розвивати своїх обдарувань, у т. ч. ...економічних, культурних і соціальних», оскільки «...єдиним тілом і душею людина у своєму тілесному стані увібрала в себе елементи матеріального світу, які домінують» [43].

Через усвідомлення подвійної природи людини – духовної й тілесної, якою Бог наділив її під час створення, для усіх вірян і небоговірних у цьому грішному світі у XXI столітті в душі має відтворитися і посісти належне місце наука Ісуса Христа, якою Він повчав апостолів дві тисячі років тому в Сіонській світлиці поза стінами Старого міста Єрусалима (Ді. 1:13): «...І ніхто не прийде до Отця інакше, як через Мене. ...Я є Шлях, Істина й Життя» (Йо. 14:6).

Отже, прийти до Господа Бога належить не через зовнішній / тілесний світ – матеріальний, соціальний і речовий, вводячи себе в оману на думці, що життя «склалося», а завдяки внутрішньому світу – набутій у земному житті духовності, де найсуттєвішим є відвертість і настанови Ісуса в цьому: «Віруйте в Бога, віруйте й у Мене» (Йо. 14:1), бо «...Без Мене творити нічого не можете в цьому світі» (Йо. 15:1–27), щоб Бог «...відвернув лице ...від гріхів...», і всі беззаконня ...очистив» (Пс. 50). Людина змогла жити на території Бога духовно окриленою і з надією на Царство Небесне, що коригується способом її буття через відхід від території гріха.

Аксіомою у набутті стану духовності в способі життя були і є повчання Ісуса, актуальні й для усіх нас: «Усі втомлені та обтяжені, приходьте до Мене, і Я дам вам відпочинок. Візьміть Моє вчення і навчайтеся в Мене, бо Я – лагідний й покірливий, і ви знайдете відпочинок душам своїм» (Мат. 11:28–29).

Для глибшого розуміння сутності Божої природи людини – як здатності управляти коригувальною спроможністю у способі життя на землі поміж тілесним і духовним, слушно акцентувати на бутті Адама і Єви [38]. Варто зазначити, що упродовж перших семи років життя в Раю [36] наші прабатьки були духовно багатими людьми, тобто жили в безпечному притулку чистими, радісними, без тривоги, турбот, відкритими до Божого світу, оскільки зустрічали цей світ щасливою і владною посмішкою повелителя, а самі – ще не викреслили Бога зі свого життя й були з Ним у щонайтіснішому спілкуванні, а також отримували від Господа такі знання, розради й дари (Бут. 2,10–14; 2: 25), про які сьогодні й гадки не маємо.

Найважливіше у бутті Адама і Єви в Едемському саду те, що, маючи тіло з матерії, в об'єктивній реальності вони не були наділені Богом відчуттями

тілесного й матеріального, а тому нічого не знали про добро, смуток і зло. Переконливий доказ наведеного міркування ґрунтується на тому, що, по-перше, у бутті Адама і Єви чільне місце посідав святий Господь (Мой. 1:34;4:26), оскільки вони ходили перед Богом із Духом правди (Ів. 14:17), Духом віри (2 Кор. 4:13), Духом сили, любови та здорового розуму (2 Тим. 1:7), Духом вічності (Євр. 9:14) та Духом благодати (Євр. 10:29), постійно спілкувались зі своїм небесним Отцем, не зазнаючи при цьому хвороб, болю, смерті (3 Ів.1:2); по-друге, пріоритетом у їхній райській життєвській реальності була людська душа, а не належне їм тіло.

Проте через відступ наших прародичів у Едемському саду від Божої істини [1]: «Господь Бог є істиною; Він є Бог живий і Цар вічний» (Єр. 10:10), з навіяним Єві змієм бажанням бути такими, «як Бог, що знає добро і зло» (Бут. 3:5), Господь-Людинолюбєць реально розгледів «істинну гріховну / тілесну природу людини» [4] та в сильному гніві через непослух – первородний гріх переселив їх на землю (Бут. 3:23) і не дозволив більше повертатися до Раю, щоб не забруднювати його надалі гріхом (Бут. 3:24).

Розмірковуючи над сутністю неусвідомленого зречення Адама і Єви від Бога через їхнє гріхопадіння, варто осмислити, що первородний гріх – це непослух, який виявився у споживанні плоду з забореного дерева – дерева пізнання добра і зла, що й стало для них деревом смерті та причиною вигнання з Раю, в якому росло дерево життя, що мало своїми плодами утримати людину в молодості й уберегти її від смерті [50]. Перші люди порушили Закон Божий (1 Йо. 3:4), вчинили бунт проти Господа (Втор. 9:7; І.Н. 1:18), оскільки втратили милість, благодать і дар Божої любови, через що й віддалилися від Бога-Творця, а їхні душі стали мертвими [15].

Наші пращури – Адам і Єва, перебуваючи на необробленій землі, уже не бачили краси земної: сонця, неба, зірок, дерев, кущів, квітів тощо, а думали лише про власні потреби для тіла – житло та їжу, що і засвідчує початок самоформування особистості людини в земних умовах без видимого Бога.

Факт покарання Богом-Творцем за непослух наших прабатьків: «..вислав ...Господь Бог з Едемського саду порати землю» (Бут. 3:23) доречно сьогодні розуміти як урок для всіх християн у трьох керунках: по-перше, кара Божа – це відплата за вчинене: нагрішив – тепер страждай; по-друге, як урок для інших – з вами теж може статися таке; по-третє, покару Господа Бога доречно розглядати як шлях до покаєння – прийди до себе, повернися туди, звідки ти впав, зрозумій, що ти зробив. Господь Бог, скаравши Адама і Єву за непослух (Бут. 3:5) зміною місця проживання та довкілля, переінакшив при цьому їхні власні манери життя і характер харчування, прирікши наших прародичів і наступні покоління людства на тяжку фізичну працю, а також трансформував при цьому власний рукотворний об'єкт – сушу в середовище рослинного і тваринного світу.

Усвідомлюючи причину і наслідки гріхопадіння перших людей, доречно поміркувати над сутністю гріха у власному бутті, оскільки приходимо до земного життя безгрішними, щоб зростати, розвиватися, жити у славі й благодаті Божій, чим і маємо повсякденно відтворювати Божий процес – завдання Бога на все життя для всіх нас і кожного зокрема [8], адже «...ми ж усі, мов дзеркало, відкритим обличчям віддзеркалюємо Господню славу й преображаємось у Його образ, від слави у славу...» (2 Кор. 3:18).

Людина в особі Адама і Єви в Раю свідомо обрала приречене на загибель зло, запропоноване змієм, а не добро й вічну радість, за якими стоїть Бог-Творець, через що і людська природа на все життя стала грішною, а гріх приніс на землю бур'яни, смерть усього творіння, хвороби, старість (Бут. 3).

Будь-який гріх має ціну та наслідки, «...бо заплата за гріх – смерть, а дар ласки Божої – життя вічне в Христі Ісусі, Господі нашім», про що ми читаємо у Посланні Апостола Павла до Римлян (Рим.6:23).

Переступ Адама і Єви «...приніс у світ два види смерті: фізичну й духовну. Фізична смерть передбачає у людини розділення тіла й духа, тоді як духовна смерть перериває зв'язок людини з Богом» [32]. З цієї причини у земному житті всі люди стали грішними та постійно грішать. Інколи грішать через незнання, інколи – через власні слабкості, а інколи через свідомий непослух: «... усі, бо згрішили й позбавлені слави Божої» (Рим. 3:23).

Варто в цьому випадку розмислити над етимологією слова «гріх» (івр. – хаттат, гр. гамартіа), що означає «не досягти чогось», проте містить такі смислові відтінки, як «схибити», «не влучити в ціль», «промах», «помилка», «збитися з дороги», «не досягти потрібної позначки» [37], що в прямому сенсі вказує на буквальный промах чи брак чогось у житті людини (Іо. 5:24). Звідси «гріх» богословською мовою – це добровільний свідомий чи несвідомий відхід людини від заповідей Божих справою, словом чи помислом [29].

Фактично гріх є тим хибним виявом людських можливостей, який не відповідає меті існування людини, суперечить її призначенню як творіння Божого. Адже людина, створена за образом Божим і наділена розумною душею, мусить шукати Мету, Причину і Джерело існування, тобто прагнути до Богопізнання, досконалості, єднання з Господом [26].

Доречно послатися й на богословське вчення про первородний гріх і його наслідки / амартологію [56], яке досконало свідчить, що гріх передався усьому людству на наступні покоління і сьогодні спонукає людей до втрати природної святості й справедливості, які мали в Раю Адам і Єва до того, як з'їли заборонений плід [5], що змінило пріоритет Духа людини на першорядність її тіла. Через те перші люди та їхні нащадки стали тілесними, оскільки в їхньому способі життя пріоритетним стало тіло з усіма його матеріальними та речовими благами, а також наявними відчуттями заради тіла, тоді як духовні наміри в зем-

ному періоді життя людства переважно відступили на задній план або відійшли в небуття.

Варто розуміти й те, що люд, щоденно стикаючись із гріховними спокусами (1 Кор. 10:13), про що говорить Апостол Яків: «...кожний спокушається своєю власною пожадливістю, яка його притягає і зводить» (Як. 1:14), повинен дотримуватися повчання Ісуса Христа: «...Чувайте й моліться, щоб не ввійшли у спокус, бо дух бадьорий, але тіло немічне» (Мат. 26:41). Тобто людина, яка грішить і перебуває в рабстві гріха / диявола (Йо. 8:34), має усвідомлено переглянути у способі життя власне ставлення до ближнього та до Бога й увійти в стан покаєння / смиренності як митар (Лк. 18:11), молитовно поділитися з Господом своїми здобутками та гріхами.

Отже, гріх – це будь-яка дія / думка або якість інше почуття людини / християнина, що не узгоджується у власній поведінці з нормами / законами / заповідями Господа Бога і призводить до втрати Божої природи через власну недосконалість, виявляючи при цьому непослух Богові (Бут. 3:5, 6, 17–19).

У книзі пророка Єзекиїла читаємо, що «...немає людини праведної на землі, що робила б добро й не грішила» (Єз. 7:20), а «...коли ж кажемо, що не маємо гріха, то себе обманюємо, і немає в нас правди!» (1 Йо. 1:8).

Доречно в контексті наведеного послатися на сторінки Святого Письма, де зазначено, що «...кожен, хто чинить гріх, чинить також беззаконня, бо гріх є беззаконня» (1 Йо. Б. 3:4), а «...всяка несправедливість перед Богом – це гріх» (1 Йо. Б. 5:17), і людина грішить навіть тоді, коли «...знає як добро чинити, а його не чинить, – гріх тому!» (Як. 4:17).

Від часів Адама й дотепер християнський люд на землі свідомо чи неусвідомлено став грішити словами, ділом чи помислом, проте відразу, а інколи з часом утверджується в думці про вияв Господнього милосердя за вчинений непослух через покаєння, оскільки Господь навчав, що «...всі люди повсюдно повинні покаятися» (Мой. 6:57).

І в цьому наш небесний Отець не став остеронь людини, позаяк «...так полюбив світ, що Сина свого Єдинородного дав, щоб кожен, хто вірує в нього, не загинув, а жив життям вічним» (Йо. 3:16). Це й стало для людини єдиним Божим шляхом / дороговказом до позбавлення від людського гріха, що привело б людство до повернення / відновлення грішного його життя до стану й стосунків, первісно передбачених Богом, оскільки «...йдучи Божим шляхом, ми йдемо до життя, а поклоніння ідолам веде до смерті», – зазначив Папа Франциск [18].

Процес виходу з нечестивої життєвої ситуації окреслює для кожного з нас потребу у вірі, каятті, пості й молитві перед Господом, Ісусом Христом – Богом нашим, що є архіактуальним у духовному стані не дуже благочестивого християнського світу.

Варто в контексті гріхопадіння людини мовити й про те, що не кожен людський гріх веде до хвороби,

«...але є гріх, що не веде до смерті» (1 Йо. Б. 5:17). Господь Бог передбачив для людини щось інше: «У світі страждатимете. Та бадьоріться! Я ж бо подолав світ» (Йо. 16:32). Саме це свідчить, що хвороба або інше страждання в Божому житті людини дається як випробування, утвердження і витривалість у вірі, тобто допуст Божий [3] через зміну або зміцнення її способу буття в земному періоді життя.

Як доказ сказаного, згадаймо біблійну розповідь про старозавітного праведника Йова, який був вірним Богові, заможним і щасливим, але Бог допустив, щоб у нього все забрали. І ось коли цей чоловік став хворим, злидінним і нещасним, він не засумнівався в Богові, але продовжував вірувати, за що був винагороджений (Йов. 1–42). У випадку з недужим і воскреслим Лазарем із Вітанії (Йо. 11:1–44) Ісус пояснив учням: «Недуга ця не на смерть, а на славу Божу: щоб Син Божий ним прославився» (Йо. 11:4). Ісус – наш Бог дозволив йому померти, щоб Він міг воскресити його і тим прославити Бога.

Читаючи в Новому Завіті притчу про чудесне оздоровлення сліпонародженого (Йо. 9:1–38), довідуємося, коли учні запитали Його: «Учителю, хто згрішив? Він чи батьки його, що сліпим він уродився?». «Ані він не згрішив, ані батьки його, – відповів Ісус, – але щоб ділам Божим виявитись на ньому!» (Йо. 9:2–3). Отже, проблеми зі здоров'ям не завжди вказують на гріх. Підтвердженням задекларованої наукової тези є історія зі Святого Письма про багатія та Лазаря (Лк 16:19–31). Головний герой притчі без нарікань терпляче зносив хворобу і тим самим був відзначений упокоєнням на лоні Авраама й уник посмертних страждань, яких зазнав багатій, що в земному житті розкошував.

У книзі пророка Єзекиїла читаємо: «Клянусь, як ось живу я, – слово Господа Бога, – я не бажаю смерті грішника; бажаю, щоб він відвернувся від своєї поведінки і жив. Відверніться, відверніться від вашої лихої поведінки!» (Єз. 33: 11).

Саме це і вказує на те, що Бог бачить наш переступ, але не прагне нас за це покарати, дає змогу покаятися й повернутися до стану благодати і блаженства богоспілкування [27]. У своїй прилюдній проповіді Ісус повторював слова пророка Осії: «...Я бажаю милости, а не жертви» (Ос. 6:6). Він підкреслював: «Я милосердя хочу, а не жертви. Бо Я прийшов кликати не праведних, а грішних» (Мт. 9:13).

Усе наведене вище й інше, подане в святих Книгах, промовисто потверджує, коли Всемогутній Бог посилає людині випробування у вигляді хвороб, трагедій, нещасть, страждань або терпінь, цим допускає людину до преображення власного гріховного способу життя або до ще більшого утвердження у вірі та прояві власної слави Богові [25].

Важливо акцентувати й на тому, що кожне чудо, записане в Біблії, спочатку починалося як проблема, і Господь обертав будь-яку погану ситуацію на добре, позаяк «у людей це неможливо, Богові – все можливо» (Мат. 19:26), а з повчань Ісуса сягаємо розумом,

що набагато краще потрапити на небеса калікою, ніж до пекла здоровим (Мат. 18:8–9).

Довершивши істотний екскурс у сутність гріха для людини XXI століття, вважаємо за потрібне повернутися до розгляду отриманих результатів окресленої теми дослідження.

Зважаючи на гріховну реальність способу життя Адама і Єви в земних умовах, варто аргументувати й те, що Бог-Творець Усесвіту (Бут. 2:16–17; 3:1–1; 3:6; Рим. 5:19), як пильний Отець-Людинолюбець, не покинув наших прародичів наодинці, а залишився з ними, визначив кожному абсолютно нові настанови для буття й харчування у тогочасних невідомих земних умовах.

Зокрема, жінці сказав: «Помножу вельми болі твої та твою вагітність, в болях будеш народжувати дітей» (Бут. 3:16), тоді як Адамові, який послухав дружину й дозволив звести себе з Божого шляху, заповів: «...проклята земля через тебе. ...У тяжкій труді живитимешся з неї по всі дні життя твого. ... аж поки не вернешся в землю, бо з неї ти взятий» (Бут. 3:17–19).

Вивчаючи перебіг подальшого земного життя перших людей, вважаємо за доцільне відстежити, як спосіб життя Адама і Єви на землі в умовах митарств і голоду вплинув на їхні порозуміння з Господом Богом і прощення за гріхи.

Із доступних інформаційних науково-літературних і духовних джерел довідуємося, що, вислухавши настанови Благого і Людинолюбного Отця на подальше земне життя, Адам і Єва на необробленій землі зробили собі намет перед брамою Раю, проте перебували у риданні й у великій скорботі, бо жалкували за резиденцією Едемського саду, звідки їх вигнали, і ... по семи днях земного буття «...були голодні й шукали щось поїсти» (Кн. Ад. 1.1;1.2). За цих обставин Адам, схиливши обличчя до землі, сумував і плакав, бо не було що їсти. Знесилені великим голодом перші люди усе-таки зібрались із залишком фізичних сил, встали з землі й пішли шукати їжу, що дозволило б їм жити, щоб не пропасти (Кн. Ад. і Єв. I–III).

Значущим у цьому є те, що в розумовій діяльності Єви і Адама, коли вони жили безтурботним, безгрішним, спокійним, розміреним і духовним життям у Едемському саду, прокинулося спокусливе тілесне бажання – як людський інтерес: «...щоб стати таким як Бог, що знає добро і зло» (Бут. 3,5), тоді як на землі тілесне прагнення через невлаштованість життя і брак їжі набуло нового змісту: «...мати таке життя, як раніше» (Кн. Ад. 2.2).

Утім, подальше перебування перших людей на землі в повенір'яннях за відсутності їжі спричинилося в розумовому розвитку Адама і Єви до переходу до інтелектуального розвитку – вміння оцінювати, порівнювати, дізнаватися, узагальнювати, робити висновки [33].

Справедливо визнати й те, що Адам, перебуваючи в тілесному бажанні через «...непослух з'їсти плід із забороненого дерева» [42], повною мірою зрозумів власний переступ волі Божої й усвідомив, що без Бога

самим із виниклими проблемами в особистому житті на неосвоєній землі впоратися неможливо, оскільки «...ми зобов'язані своїм існуванням Богові, за подобою Якого були створені» (Бут. 1:27). І саме такий розумово-душевний стан спонукав Адама оживити віру в Бога через Його промисел [40], чим і навернув себе й Єву знову до божественності, оскільки «...нічого бо немає неможливого в Бога» (Лк. 1:37).

Такий моральний злам у свідомості Адама привів перших людей до розуміння сутності власного гріхопадіння – «згрішили проти єдиного Бога та перед Ним зло вчинили» (Пс. 50). Як наслідок, у грішниці Єви з'явилася усвідомлена голосна молитва до Господа Бога: «...помилуй мене, Господи, Творче мій! Заради мене Адам так страждає!» [41].

Водночас «...Адам встав, ...і ходили вони й блукали та шукали ще дев'ять днів по всій тій землі. А втім, не знайшовши такої їжі, що була б на смак плодами дерева, яке було у Раю, окрім кропиви та польової трави, а знайшовши їжу лише для тварин» [52]. Тоді ж грішна Єва висловила своє невдоволення Адамові: «Бог створив це, щоб дикі звірі добували собі їжу; але наша їжа була тією, якою живуть ангели» (Кн. Ад. 4.2). Адам утямив, що «...це є справедливо і правильно, що обмиваємо слізьми все це перед очима Бога, який створив нас», і запропонував Єві «...перейти на покуту протягом сорока днів, щоб Бог змилосердився над нами, а потім дав нам їжу кращу, ніж у (німих) тварин, щоб ми не стали такими, як вони» (Кн. Ад. 4.3).

Доцільно згадати й про подію в житті перших людей, коли «велика спокусниця» Єва, поважаючи самотність, розсудливість та все-таки духовну тямую Адама, свідомо й переконливо попросила його розтлумачити їй, по-перше, сутність покаяння, що уможливило б докорінно переглянути її власні погляди та систему цінностей у рішенні про відмову від гріха (Лук. 3:8–14; Ді. 3:19), та, по-друге, щоб під час його виконання «...не покласти на себе надважкого завдання, яке не зможемо виконати, бо Господь не вислухає наших благань і відверне Своє лице через невиконання обіцяного» [55].

Вагомим у цьому фрагменті дослідження стає ество вмотивованого діалогу між першими грішниками – Євою і Адамом щодо змісту й тривалості покути, коли Єва просить свого Пана розповісти про каяття і його тривалість у днях, усвідомлено заявляє, що має бажання «...додати до цього більше, бо це я навела на Вас біду та страждання». При цьому вона уточнює: «...скільки покаянь Ви задумали для мене зробити, щоб я не накликала, не виконавши їх, знову Божий гнів» (Кн. Ад. 5:3).

Адам розважливо застеріг Єву: «...Ти не можеш зробити стільки, скільки я, а роби стільки, на що є сили» (Кн. Ад. і Єв. VI) і звелів піти до річки Тигр, підняти камінь і стати на ньому у воді по шию в глибині річки й каятися упродовж 34 днів, залишивши йому 6 днів, оскільки вона не була створена на шостий день, коли Бог завершив створення усіх створінь (Кн.

Ад. 6:1). Окрім цього, Адам сказав: «...краще мовчи Єво, тільки кайся у воді протягом тридцяти чотирьох днів усім своїм серцем, і я зроблю те саме в річці Йордан, аж поки Бог не почує і не дасть нам їжі» (Кн. Ад. 6:1), бо «...коли ти молишся, ...бережися, щоб звук не виходив із твоїх уст, бо ми негідні відкрити свої уста, бо наші уста нечисті, тому що ми порушили заповіді, що стосуються їжі [щоб їсти з дерева] в Раю, яку Бог заборонив нам. І ти постій у воді річки тридцять чотири дні, а я простою сорок днів» [44].

Втілюючи у життя повчальні слова Адама щодо каяття за вчинений гріх на землі, Єва пішла до річки Тигр і зробила так, як він порадив. Адам також став на камінь по шию у воді річки Йордан, знайшовши сміливість провести сорок днів у пості й молитві, «...щоб Господь Бог змилювався над нами та дав нам їжу» (Кн. Ад і Є. VI).

Значущим у цьому є й те, коли Адам, глибоко розуміючи прикрість гріхопадіння і перебуваючи на духовному шляху порятунку перед Господом Богом – каятті, примножив останнє, з гіркими сльозами попросив воду Йорданську зібрати навколо нього всіх водоплавних істот, щоб вони, оточивши його, сумували з ним разом та вболівали не за себе, а за нього, адже не вони згрішили, а він. І відразу всі живі істоти прийшли й оточили його, і з тієї години вода Йордану завмерла, і її течія зупинилася. Тієї миті, коли вода в Йордані стримала свій потік, Адам підніс власний голос до Бога, змінивши його тон шість разів, який став голосом усіх ангелів у всі часи [53].

Хоча Адам, на противагу Єві, яка вдруге спокусилася на лестиві слова диявола (Кн. Ад. 8.3–11.1), відбув до кінця покуту, простоявши поспіль сорок днів у воді Йордану (Кн. Ад. 17.3), вони з Євою і далі були вигнанцями з Раю і голодними на землі, перебували в тузі й скорботі, побивалися й безперервно молитовно благали Бога: «Змилуйся над своїм створінням», «Господи Творче, дозволюй нам їсти» [52].

Глибоко роздумуючи над тим, чому піднесені до Всевишнього Господа молитви [9, 14] і каяття [16, 20, 49] з покутою [2] поки що не уможливили отримати прощення та спасіння від Бога на землі, Адам зрозумів, наскільки вони уражені гріхом, злом і владою грішних янголів як через перше гріхопадіння, так і другий гріх Єви у річці Тигр (Кн. Ад. I; Кн. Є. IX–XI), унаслідок чого їм бракує духовності. Водночас він утямив, що до віри в Бога потрібні ще й діла, оскільки «...віра співдіяла з ...ділами, і ...віра удосконалилася ділами» (Як. 2:22).

Власне з приводу цього Адам звернувся до Бога з проханням підсилити покаяння за гріх посту й молитви: «Господи, пошли мені пахощі, щоб Тобі кадити» [42]. Отримавши від Бога ароматичні смоли – фіміам, ліван і ладан, Адам ще більше оживив душу, яка після гріхопадіння стала мертвою, та з сильною вірою в Господа творив у любови й терплячості щирі, рішучі молитви Господу з кадінням, ушановуючи цим Творця й Людинолюбця, а також зі слізними проханнями про прощення гріхів і заступництво на землі [17].

Такі міркування і дії Адама засвідчують початок шляху самоформування способу життя через каяття грішної людини в земних умовах, де в одному ряду мають бути рішучість, піст, молитва та справи на славу Бога. Усе це й окреслює мету повернення до досконалого Божого образу – першої людини в Раю, тобто до навернення душею до Господа Бога, оскільки «...Господь, Бог твій, то правдивий Бог; Бог вірний, що дотримує союз і ласку..., що Його люблять і пильнують заповіді Його, а тому, хто ненавидить Його, відплачує, гублячи Його; не зволікає супроти того, хто Його ненавидить, а відплачує незабарно» (Вт. 7:9–10).

Науковий погляд на етимологію слова «покаяння» (давньогр. *μετάνοια* – «жаль (через те, що сталося), каяття», «зміна думок») переконливо засвідчує усвідомлення нашими пращурами – Адамом і Євою своїх гріхів перед Богом, радикальний перегляд поглядів і зміни розуму, що дає свіже бачення Бога, себе й світу [28], а також спонукає на повернення любови до Бога та щире бажання виконувати Його заповіді (1 Йо. 5:3), що й сьогодні актуально в духовному стані християнського світу.

Звідси каяття / сповідь – це зміна мислення, що показує різкий поворот у способі життя людини чи окремого його аспекту на 180 градусів, щоб бути вільною від звичок у власному житті, які ганьбили її духовний стан перед Богом і завдавали болю як їй, так і її оточенню.

Окрім цього, згідно з канонами Біблії, «...християнське покаяння» – це процес, що триває ціле життя і включає щире й усвідомлене «переосмислення» ставлення до гріха та Бога: каяття перед Богом, відвернення від гріха й повернення до богоналежного способу життя [49], що є «таїнством, у якому християнин, який відверто визнає свої гріхи перед Богом, виявляє тверду волю покаятися й отримує відпущення гріхів видимо від священника, а невидимо – від Самого Господа нашого Ісуса Христа» [11]: «...Як не покаєтесь, усі загинете так само» (Лк. 13:5).

У Біблії інколи вживаються синоніми слова «покаяння» – «відверніться», «поверніться». Так, у Книзі пророка Єремії сказано: «Відверніться лишень кожний від своєї лихого дороги й лихих своїх учинків...» (Єр. 25:5), тоді як пророк Захарія, передаючи слово Боже, мовить: «Поверніться до Мене, – слово Господа сил, – і я повернусь до вас – говорить Господь сил» (Зах. 1:3).

Перенесення вчергове наукового помислу в цьому дослідженні до способу життя і харчування наших пращурів – Адама й Єви на початку їхнього земного життя, уможлиблює окреслити їхній шлях через покаяння до порозуміння з Богом Людинолюбцем, тобто у віднайденні прямої пропорційності в тілі людини поміж матеріальним і духовним, що до впадоби Господу Богу (Йо. 8:29).

Вагомим у цьому є те, коли Адам і Єва після митарств, голодування і покаяння на землі погодилися з Богом на харчування терновими плодами, що й

служе свідченням того, що «...польові рослини» замінили Адамові і Єві початковий фруктовий-рослинний раціон, який вони мали в Раю. А ще ж «... усіляка трава, що розсіває насіння по всій землі» (Бут. 1:29), спричинила появу в рослинному світі бур'янів – колючих і отруйних рослин [32], тоді й частина тварин, які стали споживати ці рослини, стали хижаками [47].

Нову їстівну провізію (Бут. 3:18,19), згідно з черговою Божою настановою для Адама і Єви та їхніх нащадків на землі [39], варто розцінювати як збалансоване харчування за умови значної рухової активності, яке включало лише продукти рослинного походження, і слід трактувати як другу Господню модель харчування для людини.

Предвічний Господь Бог, побачивши нарешті сердечні та щирі каяття Адама і Єви, особливо піст, молитви та кадіння на славу Богу – як повернення до духовності у способі життя, виявив милосердя і послав до них архангела Михаїла та пророка Йоїла, які також із ангелами молилися за добробут перших людей на землі (Кн. Ад. 20.1b).

Архангел Михаїл передав від Господа Бога різне насіння та показав Адамові, як працювати й обробляти землю, щоб мати плоди, якими б харчувалися вони та всі наступні покоління [48], а пророк Йоїл, за велінням Господа Бога, взяв сьому частину Раю і віддав Адамові та Єві в користування (Кн. Ад. і Єв. XXII).

Усемиловичий Господь Бог не лишив на самоті власне людське творіння – Адама і Єву й до харчового раціону терновими плодами додав пшеницю, мед, масло, і їли вони та й наситилися [3].

Окрім цього, Благий і Людинолюбчець Господь згодом вислав на землю із Раю усю скотину та звірів і віддав Адамові, тоді як пророк Йоїл наказав Адамові відокремити худобу та всі види летючих, плазунів і тварин й дати найменування. Адам поділив тварин на диких і домашніх і дав їм усім найменування та всьому тому, чим вони живитимуться [31].

Саме у не райському житті, вирушивши на схід землі, Адам і Єва самостійно стали налагоджували власний побут, формуючи при цьому новий спосіб життя, де тяжкою працею добували харчі рослинного походження, підкоривши власну волю бездоганному виконанню Божих настанов у цьому та з повеління Бога заснували сім'ю [30], і Єва народила дітей – серед яких Каїн, Авель і Сиф (Бут. 4:1–2, 25).

Втілення у спосіб сімейного життя Адамом чергової Господньої настанови: «... навчайте своїх дітей, що всі люди повсюди повинні покаятися, інакше вони ніяк не зможуть успадкувати Царство Боже, бо ніщо нечисте не може перебувати там або перебувати в Його присутності» (Мой. 6:57) уможливило в ХХІ столітті через сім'ю перших людей зрозуміти важливість свідчення віри та надії на Бога в повсякденному й загальному духовному й тілесному способі існування людини на землі.

Окрім усього викладу результатів у цій науковій праці, постає риторичне запитання: чи скасовував

Всемиловичий Господь настанови побуту і їства для перших людей, ті, що були в Раю?

У цьому випадку треба розуміти, що з огляду на нові умови проживання та харчування Божих людей на землі Господь Бог не скасував дане їм у Едемському саду, оскільки «...коли б же той перший завіт був бездоганний» для нових умов буття на землі наших пращурів, «...то не було б місця для другого». «А коли каже «новий», то об'являє перший старим. А що передаване й застаріле – те близько зникнення» (Євр. 8:7,13).

**Висновки.** Бог створив Адама і Єву – перших людей та їхніх нащадків за образом і подобою Божою, чим і засвідчив, що людина розумна, премудра, безсмертна, володіє вільною волею, та наділив її двоякою божественною природою: внутрішнім станом – душею та зовнішнім – тілом / матеріальним, що як цілісне єство творить єдину гармонійну божественно-цілісну систему самої людини.

Через гріхопадіння Єви і Адама в Раю їхній спосіб життя зазнав істотних еволюційних змін.

Бог-Творець переінакшив для наших прародичів місце проживання та довкілля, прирікши перших людей на тяжку фізичну працю – порати необроблену землю та продовжувати рід людський. Господь змінив їхні манери буття й характер харчування, переінакшив фруктовий-рослинний раціон, який вони мали в Раю, на нові їстівні рослинні продукти: тернові плоди, будяки, кропиву, польові трави, хліб, а згодом додав до цього пшеницю, мед, масло, що доречно розуміти як другу Божу модель здорового способу життя й харчування для людини. Відбулося переформатування у наших пращурів та наступних поколінь людства сутності Божої природи людини від повної духовності в Едемі у світ тіла людини-споживача на землі, чим грішна людина отримала від Бога здатність до налагодження коригувального взаємозв'язку між духовним і матеріальним / тілесним світом, завдяки каяттю за гріхи перед Господом-Людинолюбцем через молитву, піст, сповідь, покуту, смирення й віру в Господа Бога та життя вічне.

Дві тисячі років тому Бог-Творець послав на землю свого Єдинородного Сина – Ісуса Христа, який три з половиною роки проповідував і навчав людей, як треба жити, акцентуючи на внутрішньому стані божественної природи людини – душі: «...А що дасть людина взамін за душу свою?», тоді як тілу людини відводив другорядну роль: «Яка ж користь людині, що здобуде весь світ, але душу свою занапастить?» (Мат. 16:26). У цьому й полягає суть земного життя особливого Його творіння – людини, щоб визволити її від рабства гріха, хвороби та смерті.

Фатальним у практичній і науковій медицині, а також у сфері охорони здоров'я був і є той факт, коли підготовлені на додипломному та післядипломному етапах лікарі різних фахів, враховуючи різноманітні суспільно-економічні, соціально-політичні періоди в устрої країни й грандіозний розвиток медичної науки та практики, як лікували, так і лікують хвороби, що

виникають унаслідок порушення як природних законів, так і законів Божих, лише фізичне тіло людини. Вони нехтують при цьому її духовною складовою, не надають значення та не розуміють змісту Божого слова, що «...лікар, ...існує з Господньої установи: від Усевишнього – здатність лікаря...» (Сир. 38:1,2). І це коли навіть Конституція України (1996) визнає існування Бога і Його зверхність над усіма людьми в новій незалежній демократичній країні, і майже 80,0 % українців вважають себе православними.

Із цієї причини лікарі, надаючи профілактично-діагностичні та лікувально-реабілітаційні медичні по-

слуги, не навчені й не вміють проводити фахову корекцію способу життя хворої людини в контексті її духовного стану, що уможливило б визначити правильну пропорційність у стані її здоров'я поміж внутрішньою і зовнішньою Божою природою хворого та значно вплинути на збільшення медичної, економічної та соціальної ефективності надання медичної допомоги, позаяк «...Ісус Христос – дорога, і правда, і життя» (Йо. 14:6), й стати духовно багатшими в земному житті.

### Список літератури

1. Буслинський ВА, Алексєєв ВЮ, Скрипка ПІ, Кусок ЛМ. Філософія: навч. посіб. Київ: КСУ; 2002. 287 с. (Buslynskyi VA, Aleksieiev VYu, Skrypka PI, Kusok LM. Philosophy: Education. manual. Kyiv: KSU; 2002. 287 p.).
2. Василій Великий. Морально-аскетичні твори. Джерела Християнського Сходу 16. Львів: Свічадо; 2006. 380 с. (Vasyl'ii Velykyi. Moral and ascetic works. Sources of the Christian East 16. Lviv: Svichado; 2006. 380 p.).
3. Вуйцик Здислав. Божа воля чи Божа кара? [Інтернет]. Доступно на: CREDO: <https://credo.pro/2016/05/158258> (Vuitsik Zdyslav. God's will or God's punishment? [Internet]. Available from: CREDO: <https://credo.pro/2016/05/158258>).
4. Германюк О. Теорія креаціонізму: основні ідеї та проблеми впровадження в Україні [Інтернет]. Цифровий архів Острозької академії. Острог; 2012. Доступно на: [https://eprints.oa.edu.ua/1410/1/\(Hermanjuk\\_060712.pdf](https://eprints.oa.edu.ua/1410/1/(Hermanjuk_060712.pdf) (Hermanjuk O. The theory of creationism: Main ideas and problems of implementation in Ukraine [Internet]. Digital archive of the Ostroh Academy. Ostroh; 2012. Available from: [https://eprints.oa.edu.ua/1410/1/\(Hermanjuk\\_060712.pdf](https://eprints.oa.edu.ua/1410/1/(Hermanjuk_060712.pdf)).
5. Гріх – перешкода на шляху до Бога [Інтернет]. Переяславсько-Вишневська єпархія ПЦУ. 21 лют. 2018. Доступно на: <https://pereyaslav-eparchia.kiev.ua/arkhierej/statti-ta-rozdumy/8-grih-pereshkoda-na-shlyakhu-do-boga> (Sin is an obstacle on the way to God [Internet]. Pereyaslav-Vyshnev Diocese of the Ukrainian Orthodox Church. February 21, 2018. Available from: <https://pereyaslav-eparchia.kiev.ua/arkhierej/statti-ta-rozdumy/8-grih-pereshkoda-na-shlyakhu-do-boga>).
6. Давиденко ЮО. Концепти «душа» і «серце» як складові концептосфери «внутрішній світ людини». Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова [Інтернет]. Сер. 10. Проблеми граматики і лексикології української мови: зб. наук. праць. Київ: Вид-во НПУ імені М. П. Драгоманова; 2010. Вип. 6. 191–194. Доступно на: <https://enpuir.npu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/15935/Davydenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Davydenko YuO. The concepts of "soul" and "heart" as components of the "inner world of man" conceptual sphere. Scientific journal of the National Pedagogical University named after MP. Drahomanov [Internet]. Series 10: Problems of grammar and lexicology of the Ukrainian language: a collection of scientific works. Kyiv: Publishing House of the National Pedagogical University named after MP. Drahomanov; 2010. pp. 6. 191-194). Available from: <https://enpuir.npu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/15935/Davydenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Данильян ОГ, Дзьобань ОП. Філософія. Розд. 11. Філософське розуміння людини: підручник [Інтернет]. Харків: Право; 2015 р. 432 с. Доступно на: <http://ftplec.nlu.edu.ua.pdf> (Danylian OH, Dzoban OP. Philosophy. Chapter 11 The Philosophical Understanding of man: A Textbook [Internet]. Kharkiv: Law; 2015. 432 p. Available from: <http://ftplec.nlu.edu.ua.pdf>).
8. Життя заради Божої слави – це процес. CREDO: біблійні роздуми [Інтернет]. Доступно на: <https://credo.pro/2020/10/275564> (Living for God's glory is a process. CREDO: Biblical reflections [Internet]). Available from: <https://credo.pro/2020/10/275564>.
9. Жулинський МГ, ред. Молитва. Шевченківська енциклопедія. Київ: Ін-т літератури ім. Т. Г. Шевченка; 2013. Т. 4: М-Па: у 6 т. 294–298. (Zhulynskyi MH, red. Molytva [Prayer]. Shevchenko encyclopedia. Kyiv: Institute of Literature named after TH. Shevchenko; 2013. Vol. 4: M-Pa: in 6 vol. 294-298).
10. Заблоцький В. Спосіб життя. Філософський енциклопедичний словник. Шинкарук ВІ, ред. Київ: Ін-т філософії ім. Григорія Сковороди НАН України: Абрис; 2002. 606–742 (Zablotskyi V. Lifestyle. Philosophical encyclopedic dictionary. Shynkaruk VI, edit. Kyiv: Hryhorii Skovoroda Institute of Philosophy of the National Academy of Sciences of Ukraine: Abrys; 2002. 606-742).
11. Катехизм Української Греко-Католицької Церкви: Христос – наша Пасха. Львів: Свічадо; 2011. 336 с. (Catechism of the Ukrainian Greek-Catholic Church: Christ is our Easter. Lviv: Svichado; 2011. 336 p.).
12. Махній ММ. Арістотель: душа як сутність тіла. Історія психології: навч. посіб. Київ: Слово; 2016. 103–111 (Makhnii MM. Aristotle: the soul as the essence of the body. History of psychology: A study guide for students of higher educational institutions. Kyiv: Slovo; 2016. 103-111).
13. Мацюк З, Фенко М. Концепт «душа» в ареальній фразеології [Архівовано 22 січ. 2022 у Wayback Machine]. Studia Ukrainica Posnaniensia. 2020;1(8):131 (Matsiuk Z, Fenko M. The concept of "soul" in areal phraseology [Archived January 22, 2022 at the Wayback Machine]. Studia Ukrainica Posnaniensia. 2020;1(8):131).
14. Молитва до Хреста Господнього [Інтернет]. Доступно на: [https://uk.wikisource.org/wiki/Молитва\\_до\\_Хреста\\_Господнього](https://uk.wikisource.org/wiki/Молитва_до_Хреста_Господнього) (Molytva do Khresta Hospodnoho [Prayer to the Lord's Cross [Internet]. Available from: [https://uk.wikisource.org/wiki/Молитва\\_до\\_Хреста\\_Господнього](https://uk.wikisource.org/wiki/Молитва_до_Хреста_Господнього)).
15. Непослух Адама та Єви. Роздуми по дорозі до Різдва. Духовний дзвін [Інтернет]. Доступно на: <https://www.dyhdzvin.org/rozdymu/neposluh-adama-ta-yevy.html> (Disobedience of Adam and Eve. Reflections on the road to Christmas. Spiritual bell [Internet]. Available from: <https://www.dyhdzvin.org/rozdymu/neposluh-adama-ta-yevy.html>).

16. Основи Євангелії. Розд. 19. Покаяння [Інтернет]. Церква Ісуса Христа Святих останніх днів. Доступно на: <https://www.churchofjesuschrist.org/study/manual/gospel-principles/chapter-19-repentance?lang=ukr> (Basics of the Gospel. Chapter 19. Repentance [Internet]. Church of Jesus Christ of Latter-day Saints. Available from: <https://www.churchofjesuschrist.org/study/manual/gospel-principles/chapter-19-repentance?lang=ukr>)
17. Павлишин Н. Кадило – його призначення в богослуженні. Дивен світ [Інтернет]. 25 лист. 2019. Доступно на: <https://dyvensvit.org/top/1023191>. (Pavlyshyn N. Incense – its purpose in the divine service. Wonderful world [Internet]. November 25, 2019. Available from: <https://dyvensvit.org/top/1023191>)
18. Папа: Духовна людина – не та, що витає у хмарах, а та, що чинить по-Божому [Інтернет]. Джерело: CREDO. Доступно на: <https://credo.pro/2013/06/85015> (The Pope: A spiritual person is not one who soars in the clouds, but one who acts in God's way [Internet]. Source: CREDO. Available from: <https://credo.pro/2013/06/85015>)
19. Плуґіна ЮА. Інтелектуальний розвиток: сутність поняття. Вісник економіки транспорту і промисловості [Інтернет]. 2011;36:193–196. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vetp\\_2011\\_36\\_40](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vetp_2011_36_40) (Pluhina Yu.A. Intellectual development: the essence of the concept. Bulletin of the Economy of Transport and Industry [Internet]. 2011;36:193-196. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vetp\\_2011\\_36\\_40](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vetp_2011_36_40))
20. Покаяння в християнстві. Вікіпедія [Інтернет]. Доступно на: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Покаяння\\_в\\_християнстві](https://uk.wikipedia.org/wiki/Покаяння_в_християнстві). (Repentance in Christianity. Wikipedia [Internet]. Available from: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Покаяння\\_в\\_християнстві](https://uk.wikipedia.org/wiki/Покаяння_в_християнстві))
21. Поліужин М. Поняття, концепт та його структура. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки [Інтернет]. Сер.: Філологічні науки. Мовознавство. Луцьк; 2015;4:212–222. Доступно на: <https://evnuir.vnu.edu.ua/bitstream/123456789/7847/1/43.pdf> (Poliuzhyn M. Notion, concept and its structure. Scientific bulletin of Lesya Ukrainka East European National University [Internet]. Series: Philological sciences. Linguistics. Lutsk; 2015;4:212-222. Available from: <https://evnuir.vnu.edu.ua/bitstream/123456789/7847/1/43.pdf>)
22. Рудень ВВ. Повсякденне буття та їстівні продукти для Адама і Єви в Едемському саду – перша модель здорового способу життя згідно з Божими настановами (розвідки за результатами читання Книги Буття зі Святого Письма). Львівський клінічний вісник. 2023;1(41):41–50. (Ruden VV. Everyday life and edible products for Adam and Eve in the Garden of Eden - the first model of a healthy lifestyle according to God's instructions (explorations based on the results of reading the Book of Genesis from the Holy Scriptures). Lviv Clinical Bulletin. 2023;1(41):41-50). <https://doi.org/10.25040/lkv2023.01.041>.
23. Святе Письмо про життя фізичне (тілесне) [Інтернет]. Доступно на: [https://www.truechristianity.info/ua/books/hope\\_for\\_lord\\_011.php](https://www.truechristianity.info/ua/books/hope_for_lord_011.php). (The Holy Scriptures about physical (bodily) life [Internet]. Available from: [https://www.truechristianity.info/ua/books/hope\\_for\\_lord\\_011.php](https://www.truechristianity.info/ua/books/hope_for_lord_011.php))
24. Святе письмо. Дивен Світ [Інтернет]. Доступно на: <https://dyvensvit.org/bible/> (Sviate pysmo [The Holy Scriptures. Wonderful world [Internet]. Available from: <https://dyvensvit.org/bible/>)
25. Трачук Т. Як Бог використовує випробування і трагедії для блага людини? Дивен Світ: Про Бога на щодень [Інтернет]. 10 трав. 2022. Доступно на: <https://dyvensvit.org/top/1025905> (Trachuk T. How does God use trials and tragedies for the good of man? Wonderful world: About God for every day [Internet]. May 10, 2022. Available from: <https://dyvensvit.org/top/1025905>)
26. У ПЦУ пояснили, що таке гріх і як його попередити. Релігійна правда [Інтернет]. Доступно на: <https://religionpravda.com.ua/?p=33605> (The Orthodox Church of Ukraine explained what sin is and how to prevent it. Religious truth [Internet]. Available from: <https://religionpravda.com.ua/?p=33605>)
27. Фаль Т. Хвороба. Промисел Божий, чи кара за гріхи? Слово [Інтернет]. 2020;2(82). Доступно на: <http://dds.edu.ua/ua/articles/2/slovo/2020/2763-khvoroba-promysel-bozhyy-chy-kara-za-hriky-2022.html> (Fal T. Disease. Providence of God or punishment for sins? Word [Internet]. 2020;2(82). Available from: <http://dds.edu.ua/ua/articles/2/slovo/2020/2763-khvoroba-promysel-bozhyy-chy-kara-za-hriky-2022.html>)
28. Чапля О. Покаяння як передумова святості у творах перших українських проповідників (від Кирила Турівського до митрополита Іларіона) [Інтернет]. Сіверянський літопис. 2022;3:109–114. Доступно на: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/187118/12-Chaplia.pdf?sequence=1> (Chaplia O. Repentance as a prerequisite for holiness in the works of the first Ukrainian preachers (from Kyryl of Turivskiy to Metropolitan Hilarion) [Internet]. Severyan Chronicle. 2022;3:109-114. Available from: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/187118/12-Chaplia.pdf?sequence=1>)
29. Що таке гріх? Які бувають гріхи? Для чого потрібно розповідати свої гріхи священику? [Інтернет]. Архикадральний Собор св. Юра ЛА УГКЦ. Доступно на: <http://anna-church.org/shho-take-grih-yaki-buvayut-grihy-dlya-chogo-potribno-rozpovidaty-svoyi-grihy-svyashhenyku/> (What is sin? What are the sins? Why do you need to tell your sins to a priest?) [Internet]. Arch-Cathedral of St. Yura of the Lviv Archdiocese of the Ukrainian Greek Catholic Church. Available from: <http://anna-church.org/shho-take-grih-yaki-buvayut-grihy-dlya-chogo-potribno-rozpovidaty-svoyi-grihy-svyashhenyku/>)
30. Abhandlungen der Philosophisch - Philologischen Klasse der königlichen Bayrischen Akademie der Wissenschaften [Internet]. Vita Adae et Evae. Herausgegeben und erläutert von Nachdruck WM. 14. Band. Published by Privatdruck o. J., um 1995. Available from: [http://books.google.com/books?id=9OEAAAAAYAAJ&hl=&source=gbs\\_api](http://books.google.com/books?id=9OEAAAAAYAAJ&hl=&source=gbs_api).
31. Apocalypse Of Moses - Complete Pseudepigrapha English Version [Internet]. [Updated 2021]. Alexander Thelibrary Cat. New Alexandria library of Texas. Available from: [https://www.academia.edu/49159313/Apocalypse\\_Of\\_Moses\\_Complete\\_Pseudepigrapha\\_English\\_Version\\_Updated\\_2021\\_cімя](https://www.academia.edu/49159313/Apocalypse_Of_Moses_Complete_Pseudepigrapha_English_Version_Updated_2021_cімя).
32. Bible Questions Answered: How is physical death related to spiritual death? [Internet]. Available from: <https://www.gotquestions.org/physical-death.html>.
33. Bible Verses About Wheat - King James Version (KJV) - Sarata [Internet]. Available from: <https://sarata.com/bible/web/verses.about/wheat.html>.
34. Book of Moses [Internet]. Selections from An extract from the translation of the Bible as revealed to Joseph Smith the Prophet. Church of Jesus Christ of Latter-day Saints. Jun. 1830 - Febr. 1831. Available from: <https://www.churchofjesuschrist.org/study/scriptures/pgp/moses/1?lang=eng>.

35. Charles RH, Litt D. From DD. The Apocrypha and Pseudepigrapha of the Old Testament [Internet]. Williams J, ed. Oxford: Clarendon Press; 1913. Wieder gesehen bei Northwest Nazarene College, 1995. Available from: <https://ccel.org/c/charles/otpseudepig/home.html>.
36. Charles. The Book of Jubilees [Internet]. London. 1902 [wo die gesamte Literatur angegeben ist]. Littmann, Das Buch der Jubiläen, in Kautzsch, Apokryphen; Schürer, Hesch. 3. Aufl. 274 seite. Available from: <http://www.bibelwissenschaft.de/wiblex/das-bibellexikon/lexikon/sachwort/anzeigen/details/jubilaenbuch-3/ch/abe2d2caac14b20c2e8c950beca435d9/>.
37. Cross FL, Livingstone EA, ed. Original sin [Internet]. The Oxford dictionary of the Christian Church. 3rd rev. ed. Oxford: Oxford University Press; 2005. 1840 p. Available from: [https://books.google.com/books/about/The\\_Oxford\\_Dictionary\\_of\\_the\\_Christian\\_C.html?id=fUqcAQAAQBAJ](https://books.google.com/books/about/The_Oxford_Dictionary_of_the_Christian_C.html?id=fUqcAQAAQBAJ).
38. Hector KW. Christianity as a way of life. A systematic theology [Internet]. Yale University Press. 2023. 328 p. Available from: <https://shop.bookoccino.com.au/p/christianity-as-a-way-of-life-a-systematic-theology>.
39. Introduction to theology. Unit 4. 4. Actions of God the Creator II. God's providence [Internet]. Science And Apologetics. com. Available from: <https://scienceandapologetics.com/chapter/4-diyannya-boga-tvorczya/>.
40. Johannes T. The textual history of the "Life of Adam and Eve" in the light of a newly discovered latin text-form [Internet]. Journal for the Study of Judaism in the Persian, Hellenistic, and Roman Period. 2002;33(1):28-41. Available from: <https://www.jstor.org/stable/24669730>.
41. Life of Adam and Eve [Internet]. English translation by Custis B. with the assistance of Anderson G, Layton R. Available from: [https://scriptural-truth.com/PDF\\_Apocrypha/Life%20of%20Adam%20and%20Eve](https://scriptural-truth.com/PDF_Apocrypha/Life%20of%20Adam%20and%20Eve).
42. Murdoch B. Medieval biblical hermeneutics and the reception of the Penance of Adam and Eve in Western European vernaculars [Internet]. Tommaso DL, Henze M, Adler W, edit. [The embroidered Bible: studies in biblical apocrypha and pseudepigrapha in honour of Stone EM]. Leiden, Boston: Brill; 2017. P. 758-770. Available from: [https://codecs.vanham-el.nl/Murdoch\\_\(Brian\)\\_2017\\_brpnacbc](https://codecs.vanham-el.nl/Murdoch_(Brian)_2017_brpnacbc).
43. Pastoral constitution on the church in the modern world "Gaudium et Spes" [Internet]. promulgated by his holiness, pope Paul VI on Dec. 7, 1965. Unit 4.1. About the dignity of the human person Available from: [https://www.vatican.va/archive/hist\\_councils/ii\\_vatican\\_council/documents/vat-ii\\_const\\_19651207-gaudium-et-spes\\_en.html](https://www.vatican.va/archive/hist_councils/ii_vatican_council/documents/vat-ii_const_19651207-gaudium-et-spes_en.html).
44. Plan of salvation. Fall of Adam and Eve [Internet]. FAIR Answers Wiki. FAIR Conference videos. 2022. Available from: [https://www.fairlatterdaysaints.org/answers/Plan\\_of\\_salvation/Fall\\_of\\_Adam\\_and\\_Eve](https://www.fairlatterdaysaints.org/answers/Plan_of_salvation/Fall_of_Adam_and_Eve).
45. Salter G.C. Who were Adam and Eve's children? [Internet]. Nov. 27, 2023. Available from: <https://www.biblestudytools.com/bible-study/topical-studies/who-were-adam-and-eves-children.html>.
46. Soul, n. meanings, etymology and more [Internet]. Oxford English Dictionary. Second edition. United Kingdom. Publisher - Oxford University Press. 1989. Available from: <https://web.archive.org/web/20111218200322>.
47. Stone E, Goggins P. The origins of weed: How the plant spread across the world [Internet]. Mar. 17, 2022. Available from: <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/origins-of-weed>.
48. Stone EM. The fall of satan and Aadam's penance: three notes on "The books of Adam and Eve". Journal of Theological Studies. Oxford University Press. New series. 1993;44(1):143-156.
49. Storms S. The Christian and Repentance. The Gospel Coalition [Internet]. 2024. Available from: <https://www.thegospelcoalition.org/essay/the-christian-and-repentance/>.
50. Taylor PA. Was the 'forbidden fruit' in the Garden of Eden really an apple? [Internet]. Live Science. Available from: <https://www.livescience.com/what-was-forbidden-fruit-in-eden.html>.
51. The book of Adam [Internet]. Translated from the Georgian original. Mahe JP, translator. Source: commissioned for this electronic edition. Available from: <http://www.pseudepigrapha.com/pseudepigrapha/TheBookOfAdam.htm>.
52. The great rejected books of the biblical apocrypha [Internet]. With an Historical Survey and Descriptions by Prof. Horne ChF., PhD. Parke, austin, and lipscomb, Inc. New York; London. Copyright. 1917. Vol. 14. Available from: [https://ia904706.us.archive.org/13/items/TheBooksOfAdamAndEve/the-books-of-adam-and-eve\\_text.pdf](https://ia904706.us.archive.org/13/items/TheBooksOfAdamAndEve/the-books-of-adam-and-eve_text.pdf).
53. The life of Adam and Eve [Internet]. Excerpts from the original electronic text at the web site of Life of Adam and Eve. Available from: [https://history.hanover.edu/courses/excerpts/260\\_adam.html](https://history.hanover.edu/courses/excerpts/260_adam.html).
54. The life of Adam and Eve [Internet]. From the apocrypha and pseudepigrapha of the Old Testament [This important text based on the version made by Charles RH; was modernised by Rogers P.]. Oxford: Clarendon Press; 1913. Available from: [https://www.biblical.ie/page.php?fl=Apocrypha/Life\\_of\\_Adam\\_and\\_Eve](https://www.biblical.ie/page.php?fl=Apocrypha/Life_of_Adam_and_Eve).
55. The penance of Adam and Eve [Internet]. Published in the Saltair na Rann in the 10th century, denoting lineage to the Irish bishop Oengus the Culdee; translation from 1912. Available from: [https://en.wikisource.org/wiki/The\\_Penance\\_of\\_Adam\\_and\\_Eve](https://en.wikisource.org/wiki/The_Penance_of_Adam_and_Eve).
56. What is Hamartiology? [Internet]. Got Questions. Available from: <https://www.gotquestions.org/Hamartiology.html>.

Стаття надійшла до редакції журналу 14.03.2024 р.

#### Конфлікт інтересів

Автор цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

## Божественна природа людини та концепт її способу буття між тілесним і духовним

В. В. Рудень

**Вступ.** Аксіомою в духовному житті вірян були і є наявність божественної природи у створенні Богом Адама і Єви та їхнього буття як у Раю, так і після гріхопадіння на необробленій землі. Усвідомлення сутності цього божественного в людині у XXI столітті, а також наданої Богом їй можливості коригувати духовний стан у часі її гріха та покаання завдяки певним моральним, фізичним і біологічним негараздам у власному бутті доречно розглядати, в тому числі й лікарям, поряд із тілесним, як єдину гармонійну божественно-цілісну систему людини, чим і має собі людина в земному житті прокласти дорогу в життя вічне.

**Мета.** Декларувати наукове усвідомлення Божої природи у творінні людини та концепту її способу життя в земному періоді між тілесним і духовним (згідно зі свідченнями про єство Богом Адама і Єви, життя й харчування перших людей на землі в період від гріхопадіння й до народження у них дітей).

**Матеріали й методи.** Виконано епідеміологічне одномоментне, суцільне дослідження Святого Письма та доступних апокрифів і псевдоепіграфів Старого Завіту з використанням низки наукових епідеміологічних та історичних методів дослідження з урахуванням принципів системності.

**Результати.** Констатовано, що створена Богом за образом і власною подобою розумна, премудра, безсмертна, з вільною волею та подвійною божественною природою: внутрішнім станом – душею та зовнішнім – тілом / матеріальним людина явила собою єдину гармонійну божественну систему для існування.

Доведено, що коли гріх Єви і Адама спричинив відповідні зміни у цілісності як їхнього єства, так і наступних поколінь, відбулося переформатування сутності Божої природи людини від повної духовності в Едемі у світ тіла людини-споживача на землі.

З'ясовано, що усвідомлене розуміння сутності гріха та покаання перед Господом через молитву, піст, сповідь, покуту, смирення й віру в Господа Бога та життя вічне уможливорює людині XXI століття скоригувати власний гріховний спосіб життя у бік внутрішньої божественної природи – душі, що було, є і буде Божою суттю буття людини – визволити її від рабства гріха, хвороби та смерті.

Аргументовано, що фатальним у практичній і науковій медицині, а також у сфері охорони здоров'я був і є той факт, що як лікували, так і лікують лише фізичне тіло людини та нехтують при цьому її духовним складником, не надаючи значення наявній єдиній гармонійній божественно-цілісній системі людини та не розуміючи змісту Божого слова, що «...лікар, ...існує з Господньої установи: від Всевишнього – здатність лікаря...» (Сир. 38:1,2), і це коли в преамбулі Конституції України (1996) визнано існування Бога і Його зверхність над усіма людьми і майже 80,0 % українців екзистенціюють себе з православ'ям.

**Висновки.** Результати дослідження підтверджують еволюційний шлях створеного Богом, з духовною і тілесною природою, єства людини, а також слугують свідченням спроможності самої людини до переформатування сутності Божої природи людини від повної духовності в Едемі у світ тіла людини-споживача на землі після гріхопадіння.

Мотивованим у цій науковій праці є і те, що усвідомлення сутності гріха уможливорює людині через покаання перед Господом – молитву, піст, сповідь, покуту, смирення й віру в Господа Бога та життя вічне скоригувати власний гріховний спосіб життя у бік внутрішньої божественної природи – душі, що було, є і буде Божою квінтесенцією для буття людини – визволити її від рабства гріха, хвороби та смерті.

**Ключові слова:** Бог, Адам і Єва, людина, божественна природа, душа і тіло, гріх, Божі настанови, істивні продукти, каяття, друга модель, спосіб життя, життя вічне, Конституція України, медична практика.

## The Divine Nature of Human and the Concept of the Way of Being Between Physical and Spiritual

V. Ruden`

**Introduction.** An axiom in the spiritual life of believers was and remains the presence of a divine nature in God's creation of Adam and Eve and their existence both in Paradise and after the fall on uncultivated earth.

Awareness of the essence of this divine in humans in the 21st century, as well as the opportunity given by God to correct spiritual state at the time of sin and repentance due to certain moral, physical and biological troubles in his being, should be considered, including by doctors, along with the physical, as a single harmonious divine and holistic system of man, with which a person must pave the way to eternal life in earthly life.

**The aim of the study.** Scientific awareness of God's nature in the creation of humans and the concept of way of life in the earthly period between the physical and spiritual (according to the evidence about the existence of God of Adam and Eve and the life and nutrition of the first people on earth, in the period from the fall to the birth of their children).

**Materials and methods.** An epidemiological one-time, continuous study of the Holy Scriptures and available apocrypha and pseudo-epigraphs of the Old Testament was carried out using several scientific epidemiological and historical research methods, taking into account the principles of systematicity.

**Results.** It has been established that intelligent, wise, immortal, with free will and a dual divine nature: an internal state – soul and external – body/material human, created by God in the image and likeness of God, was a single harmonious divine system for existence.

It is proved when the sin of Eve and Adam brought corresponding changes in the integrity of both their being and the following generations, due to which the essence of God's nature of man was reformatted from full spirituality in Eden to the world of the body of a human-consumer on earth.

It is clarified when a person's conscious understanding of the essence of sin and repentance before the Lord through prayer, fasting, confession, penance, humility and faith in the Lord God and Eternal life, allows a person of the 21st century to correct his sinful way of life in the direction of the inner divine nature of man - the soul, what was, is and will be on the planet earth God's essence of human existence - to free him from the slavery of sin, disease and death.

It is argued that the fact that the existence of God and His supremacy over all people is recognized in the preamble of the Constitution of Ukraine (1996) was and remains fatal today in practical and scientific medicine, as well as in health care. Almost 80.0 % of Ukrainians associate themselves with Orthodoxy, and doctors both treated and during illness only the physical body of a person and neglected, at the same time, its spiritual component, not giving importance to the existing single harmonious divine-holistic system of a person and not understanding the meaning of God's word, which "...the doctor, ...exists from the Lord's instructions: from God - the ability of the doctor..." (Sir. 38:1,2).

**Conclusions.** The results of the study confirm the evolutionary path created by God, with the spiritual and physical nature of the human being, and also serve as evidence of the ability of man himself to reformat the essence of God's human nature from full spirituality in Eden to the world of the body of a human consumer on earth after the fall. Motivated in this scientific work is the fact that awareness of the essence of sin allows the person through repentance before the Lord - prayer, fasting, confession, penance, humility and faith in the Lord God and Eternal life, to correct his sinful way of life in the direction of the inner divine nature of man - to the soul, what was, is and will be on the planet earth God's quintessence for the existence of man - to free him from the slavery of sin, disease and death.

**Keywords:** God, Adam and Eve, human, divine nature, soul and body, sin, God's instructions, edible products, repentance, second model, way of life, eternal life, Constitution of Ukraine, medical practice.

#### **Відомости про автора**

Рудень Василь Володимирович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, катедра громадського здоров'я (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +380(32) 276 97 63); заслужений лікар України, академік НАНВО України, доктор медичних наук, професор, професор катедри (79000, м. Львів, вул. Зелена, 12); +380(67) 795 92 36; +380(32) 275 92 43; vruden@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6971-4891>

**N. Lukianchuk<sup>1</sup>, P. Tretyak<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Ukrainian National Forestry University, Lviv, Ukraine<sup>2</sup> State Natural History Museum of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine

## Environmental Forming Health Improving Effect of Tree and Shrub Vegetation as a Sanogenic Factor on Air

**Introduction.** Currently climate changes – its warming, extremes of temperature, humidity, and air composition – has become of particular importance for human health. The ability of living organisms, in particular, human beings, to adapt to a changed environment depends on these factors [6, 14]. One of the principles of the Rio de Janeiro Declaration on Environment and Development provides that "...every person has the right to a healthy and productive life in harmony with nature...". The risks of excessive heat, dryness, air humidity and its pollution are of particular importance for human health [4, 5, 10, 12]. Providing the air with oxygen is also of critical importance for human life, because oxygen deficiency induce cardiovascular, pulmonary and many other diseases [11, 13].

Climate change, in particular its warming, which threatens human health [16], is especially characteristic of anthropogenically transformed landscapes - agricultural, rural, urban, and industrial-production [3]. Such local climate changes are especially noticeable in cities [7]. Dense urban development and large paved areas cause a significant increase in air temperature and dryness in the warm season, especially in summer. In contrast, natural landscapes, where forest, shrub and meadow vegetation has been preserved in large areas, are characterized by a mild humid climate without significant extremes of air temperature and humidity, as well as significant oxygen saturation. This determines the necessary balneological therapeutic effect [9]. Such climatic conditions are desirable for improving people's health, and therefore relate to the problems of clinical medicine.

In addition to anthropogenic factors, the state of the air is largely determined by the material and energetic influence of vegetation, its consumption of carbon dioxide, solar and thermal energy, and the production of oxygen and water vapor. Evaporation, in turn, requires thermal energy consumed from the environment, which ensures its cooling [15]. These are important, but insuf-

ficiently studied sanogenic factors in the air environment, directly affecting human life and health. Therefore, our studies were concerned with the material and energy impact of vegetation cover production on the gas composition of the atmospheric air. Similar generalizations are absent in the scientific literature, and therefore we are publishing them for the first time on the basis of the obtained results.

**The aim of the study.** To find out the environment-forming health-improving effect of tree-and-shrub vegetation on the air as a sanogenic factor.

**Materials and methods.** The general theoretical concept regarding the factors of material and energy influence of vegetation production is based on qualitative and quantitative indicators of the processes of photosynthesis, transpiration and consumption of thermal energy for evaporation [15].

The authors' generalizations are based on the results of estimating the impact of the productivity of tree-and-shrub vegetation on the quantitative indicators of these factors. This applies to the forests of Ukraine in general, including the forests and individual environmentally protected sites of Lviv region, as well as the parks in the city of Lviv. The landscape reserve (LR) Morshynsky, the nature reserve (NR) Roztochchia, as well as the territories of parks of monuments of landscape architecture Stryiskyi Park, Zalizna Voda and the forest park Pogulianka in Lviv were chosen as model territories.

The results of relevant estimation are presented in the Table.

Data on areas (S), stocks (M) and increment of stemwood (Z) in the forests of Ukraine and Lviv region were obtained from official sources [1]. This also applies to the model territories of environmentally protected sites chosen by us.

The average annual volume increment of stemwood (Z) in the forests of Ukraine is assumed to be 3.9 m<sup>3</sup>/ha<sup>-1</sup>/year<sup>1</sup>, and that in Lviv region - at the level of the average

indicator of  $4.2 \text{ m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ . This indicator is conditionally used for park vegetation as well.

A conversion factor of 2 was used to convert to the annual increment the volume of the total phytomass (Zf), which, in addition to the stemwood, contains the volume of wood and the bark of branches and roots. For example, if the annual increment in wood is  $3.9 \text{ m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ , then the increment in the total phytomass is twice as large and amounts to  $7.8 \text{ m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$  [2].

The annual increment in dry total phytomass (Zdr) is calculated by multiplying the average increment (Zf) by the average density of dry wood, which is assumed to be  $0.6 \text{ t}\cdot\text{m}^{-3}$ .

The annual increase in carbon sequestered in the phytomass ( $\Delta C$ ) is calculated by multiplying Zdr by 0.5 (the average relative value of the carbon content in the plant mass). The total amount of annually sequestered carbon ( $\Sigma C$ ) within the total area of forests of Ukraine and Lviv region, as well as the territories of selected environmentally protected sites, was calculated by multiplying  $\Delta C$  by S. According to the amount of increase in sequestered carbon ( $\Delta C$ ), the amount of produced oxygen ( $O_2$ ) is proportionally calculated, applying a factor of 2.668 [2].

The formation of 1 ton of dry phytomass of trees of various species growing in the conditions of Central and Eastern Europe is accompanied by transpiration in the amount of 600 to 1,200 tons of water vapor ( $H_2O$ ). For our calculations, we conventionally accept this transpiration coefficient at the level of 800. Accordingly, if 1 ton of carbon is sequestered, evaporation will amount to 1,600 tons of water vapor. This volume of evaporation requires a total consumption of  $1.1 \text{ GW}\cdot\text{h}$  of thermal energy (Eg). This can lead to cooling of the 30-meter surface layer of air by  $1.06^\circ\text{C}$  [15].

According to the specified proportions, the corresponding indicators for different categories of tree-and-shrub vegetation were calculated and presented in the Table.

**Results and discussion.** Forests of Ukraine, Lviv region and individual environmentally protected sites are a powerful source of oxygen and water vapor supply to the atmosphere. In particular, in the forests of Ukraine, with an average wood increment of  $3.9 \text{ m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ ,  $7.8 \text{ m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$  of total phytomass is produced annually, or  $4.7 \text{ t}/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$  of dry total phytomass, which contains  $2.3 \text{ t}/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$  of sequestered carbon (table). This results in the production of  $6.2 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$  of oxygen, as well as the evaporation of  $3,744 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$  of water vapor. Such evaporation requires consumption of  $2.6 \text{ GW}/\text{h}/\text{ha}^{-1}$  of thermal energy. This is about 30.0 % of the total production of forest vegetation in Central and Eastern Europe, which is capable of annually consuming  $9.0 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$  of carbon dioxide and, accordingly, producing  $6.6 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$  of oxygen. This is accompanied by annual water vapor transpiration in an average amount of  $2,952 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$ .

Such evaporation requires an annual consumption of thermal energy on average of  $2,040 \text{ MW}/\text{ha}^{-1}$ . This can lead to cooling of the 30-meter surface air layer by an average of  $2.16^\circ\text{C}$  [15].

Proportionately, the forests of Lviv region, with an average wood increment of  $4.2 \text{ m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ , annually produce  $8.4 \text{ m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$  of total phytomass, or  $5.0 \text{ t}/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$  of dry total phytomass, which contains  $2.5 \text{ t}/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$  of sequestered carbon (table). This leads to the production of  $6.7 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$  of oxygen, as well as the evaporation of  $4,064 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$  of water vapor. Such evaporation requires the consumption of  $2.772 \text{ GW}/\text{h}/\text{ha}^{-1}$  of thermal energy.

The corresponding general indicators of forests in Ukraine, Lviv region and individual environmentally protected sites are presented in table.

Table.

**The impact of tree-and-shrub vegetation production on the material and energy balance of the air as of 2020**  
(ha; %; Z; Zf; Zdr;  $\Delta C$ ;  $\Sigma C$ ;  $O_2$ ;  $H_2O$ ; Eg)

| Territory         | Area      |      | Indicators of material and energy productivity |     |     |            |                  |                  |                  |                  |
|-------------------|-----------|------|------------------------------------------------|-----|-----|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                   | ha        | %    | Z                                              | Zf  | Zdr | $\Delta C$ | $\Sigma C$       | $O_2$            | $H_2O$           | Eg               |
| Ukraine           | 9,690,000 | 15.9 |                                                |     |     |            |                  |                  |                  |                  |
| Lviv region       | 694,600   | 31.8 | 4.2                                            | 8.4 | 5.0 | 2.52       | $1.7 \cdot 10^6$ | $4.5 \cdot 10^6$ | $2.7 \cdot 10^9$ | $1.9 \cdot 10^6$ |
| Morshynsky LR     | 3,084     | -    | 4.2                                            | 8.4 | 5.0 | 2.52       | 7,772            | 20,736           | $12 \cdot 10^6$  | 8,549            |
| Roztochchia NR    | 2,084     | -    | 4.2                                            | 8.4 | 5.0 | 2.52       | 5,252            | 14,012           | $840 \cdot 10^4$ | 5,777            |
| Stryiskyi Park    | 52        | -    | 4.2                                            | 8.4 | 5.0 | 2.52       | 131              | 350              | $210 \cdot 10^3$ | 144              |
| Pogulianka Park   | 100       | -    | 4.2                                            | 8.4 | 5.0 | 2.52       | 252              | 672              | $403 \cdot 10^3$ | 277              |
| Zalizna Voda Park | 20        | -    | 4.2                                            | 8.4 | 5.0 | 2.52       | 50               | 133              | $80 \cdot 10^3$  | 55               |

**Notes:** S - the total area of forested land, thousand hectares: absolute, hectares; relative, %; Z - average annual increment in wood  $\text{m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ ; Zf - annual increment in total phytomass  $\text{m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ ; Zdr - annual increment in dry total phytomass,  $\text{t}/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ ;  $\Delta C$  - annual increase in sequestered carbon,  $\text{t}/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ ;  $\Sigma C$  - annual increase in carbon sequestered in the phytomass,  $\text{t}/\text{year}^{-1}$ ; Eg - amount of consumed thermal energy,  $\text{GW}/\text{h}$ .

The presented indicators of the material and energy impact of the productivity of tree-and-shrub vegetation on the air, based on average statistical data, only approximately represent their corresponding environment-forming function. The corresponding indicators can be lower for young and sparse phytocoenoses, as well as twice as large for high-density older stands [8].

In general, the forests of Ukraine over an area of 9 million hectares annually produce approximately 60 million tons of oxygen, including 4.5 million tons in Lviv region alone. Accordingly, the forests of the Morshynskyi LR produce 21 thousand tons annually, the Roztochchia NR - 14 thousand tons (table).

It should be noted that as a result of photosynthesis, atomic oxygen is the first to release, which, although it is an unstable substance, performs an important disinfectant function. This consists in the fact that individual oxygen atoms actively combine with small dispersed particles in the air, including bacteria, viruses, and destroy them. At the same time, in the process of breathing, human lungs also absorb atomic oxygen, obtaining it from molecular oxygen. Thus, the general enrichment of the air with oxygen, in particular, atomic oxygen, is a beneficial environmental sanogenic factor for people.

The significant role of transpiration of woody vegetation in humidifying the air is also obvious. Thus, the forests of Ukraine evaporate 36 billion tons of water annually. Accordingly, in Lviv region - 2.7 billion tons of water, in the Morshynskyi LR - 12.4 million tons, in the Roztochchia NR - 8.4 million tons. This, on the one hand, leads to the drainage of the forested lands, since local soil moisture reserves are used for transpiration by forest vegetation. On the other hand, such a large amount of water vapor enriches the atmospheric air, i.e. increases its relative humidity.

Large volumes of water evaporation by forest vegetation are accompanied by significant absorption of thermal energy from the surface layer of the air. In particular, the forests of Ukraine as a whole can annually consume  $25 \cdot 10^6$  GWh of thermal energy for evaporation, and in Lviv region -  $1.9 \cdot 10^6$  GWh of thermal energy. For comparison, in 2020, all power plants of Ukraine produced only  $0.15 \cdot 10^6$  GW·h of energy (public data). Thus, the forests of Ukraine consume 167 times more energy than all the power plants of Ukraine produce. And in Lviv region, this indicator is 13 times higher. This is the colossal environmental climate-forming sanogenic role of the forests of Ukraine.

It was also found that such a powerful absorption of thermal energy can lead to cooling of the 30-meter layer of air in the forest by  $1.84\text{--}3.05$  °C [15]. On the scale of the entire territory of Ukraine, this figure should be 6.7 times less, since the forest area of Ukraine is approximately 15.0 %. Such cooling of the 30-meter surface layer of air over the entire area of Ukraine can amount to  $0.3\text{--}0.6$  °C. This cooling, in turn, leads to some increase in the relative humidity of the air.

Air enrichment with oxygen and moisture, as well as its cooling, is important for the formation of a milder local climate, which is favorable for the life of people,

in particular, with cardiovascular diseases. The staying of people under the canopy of the forest, as well as in the environment of parks, has a corresponding health-improving effect.

So, it is of great importance for the air environment of cities and resorts. For example, the nearby forests of the Morshynskyi LR, which occupy an area of 3 thousand hectares, annually enrich the air basin of the resort town of Morshyn (area 22.0 hectares) and its surroundings by more than 20 thousand tons of atomic oxygen and 12 million tons of water vapor. This resource is used by local residents who live there permanently (6.1 thousand people), as well as guests of the city who periodically vacation there and undergo medical treatment (approximately 4 thousand people monthly).

Also important is the aforementioned air cooling, which in forest landscapes can reach an average of  $3\text{--}5$  °C during the warm period [15]. At the same time, the high forest cover percent of the area ensures a significant purification of the air from dust and harmful aerosols, in particular carcinogenic substances that settle on the surface of the leaves and are then washed away by rainwater. A similar function is performed by the Roztochchia Nature Reserve, which, together with the forest natural complexes of the Yavorivskyi National Nature Park and the Stradch Educational and Production Forest Center, perform an important health-improving function for the air basin of the Ivano-Frankovo territorial community in Lviv region.

Of particular importance for the improvement of the air basin are green spaces for public use in large urbanized areas. In particular, in the city of Lviv, whose area reaches 14,900.0 hectares, public green spaces account for only 3,090.0 hectares (21.0 % of the total area of the city). These are street and intra-block lawns and flower beds, as well as tree-and-shrub phytocoenoses of public gardens and parks. They play an important role in enriching the city air with oxygen and moisture and cleaning it from dust. However, the most valuable is the sanogenic environment-forming function of the parks, especially ancient ones, which is due to the highest productivity of the plantings.

The dense canopy of the crowns of large trees, just like in forests, is a powerful producer of oxygen and water vapor. For example, the tree-and-shrub vegetation of the Stryiskyi park can produce 350 tons of oxygen annually, the Pogulianka park - 672 tons, and the Zalizna Voda park - 133 tons. Also, water vapor transpiration can reach 210,000 tons in the Stryiskyi park, in the Pogulianka park - 403,000 tons, and in the Zalizna Voda park - 80,000 tons annually. Accordingly, the volumes of thermal energy absorption for evaporation and cooling of air are large (table). The same health-improving function for the air basin is also performed by other tree plantings in Lviv parks. It is well known that in the summer period, a dry and hot climate locally develops in the city, which is dangerous for people's health.

To improve the living environment of city residents, it is advisable to increase the potential of the environment-forming function of tree-and-shrub plantations. This

can be achieved both by increasing their areas and by increasing their productivity. That is, it is expedient to increase the area of tree plantings in parks, public gardens, and forest parks of the city.

**Conclusions.** The results obtained indicate a very important environment-forming role of the productive process of tree-and-shrub vegetation, in particular forests of natural reserves, parks and green spaces of cities and towns. Such fundamental provisions should be reflected in the educational process of environmental science,

balneology and phytomelioration. On their basis, it is advisable to develop projects for optimizing the environment of settlements, industrial and resort zones. Strengthening the environment-forming impact of vegetation can be achieved by increasing their productivity, in particular, by increasing the potential indicators of the volume, density and increment in forest stands per unit area. It is desirable to have a great number of large trees of fast-growing species.

## References

1. Публічний звіт Голови державного агентства лісових ресурсів України за 2020 рік. Державне агентство лісових ресурсів України; 2020. 37 с. [Інтернет]. Доступно на: <https://forest.gov.ua/storage/app/sites/8/%D0%BF%D1%83%D0%B1%D0%BB%D1%96%D1%87%D0%BD%D1%96%20%D0%B7%D0%B2%D1%96%D1%82%D0%B8/publicniy-zvit-derzhlisagentstva-za-2020.pdf> (Public report of the Head of the State Forest Resources Agency of Ukraine for 2020. State Agency of Forest Resources of Ukraine; 2020. 37 p. [Internet]. Available at: <https://forest.gov.ua/storage/app/sites/8/%D0%BF%D1%83%D0%B1%D0%BB%D1%96%D1%87%D0%BD%D1%96%20%D0%B7%D0%B2%D1%96%D1%82%D0%B8/publicniy-zvit-derzhlisagentstva-za-2020.pdf>)
2. Третяк ПР, Черневий ЮІ. Матеріально-енергетичний вплив лісової рослинності на довкілля. Наукові праці Лісівничої академії наук України. 2020;21:11–21 (Tretyak PR, Cherniviy Yul. Matter and energy influence of forest vegetation on the environment. Proceedings of the Forestry Academy of Sciences of Ukraine. 2020;21:11-21). <https://doi.org/10.15421/412021>
3. Absalon D, Slesak B. Air Temperature Increase and Quality of Life in an Anthropogenically Transformed Environment. A Case Study. *Pol J Environ Stud.* 2012;21(2):235-239.
4. Alcayna T, Chandaria S, Kim J et al. Understanding the compound risk of heat, humidity and air pollution on human health: A scoping review. *Source Red Cross / Red Crescent Climate Centre*, 2023. 24 p.
5. Arundel AV, Sterling EM, Biggin JH, Sterling TD. Indirect health effects of relative humidity in indoor environments. *Environmental Health Perspect.* 1986;65:351-361. <https://doi.org/10.1289/ehp.8665351>.
6. Balbus, J, Crimmins A, Gamble JL, Easterling DR, Kunkel KE, Saha S et al. Introduction: Climate Change and Human Health. The Impacts of Climate Change on Human Health in the United States. A Scientific Assessment. U.S. Global Change Research Program, Washington, Ch.1DC. 2016:25-42. <http://dx.doi.org/10.7930/J0VX0DFW>
7. Barata, M, Ligeti E, Simone G, Dickinson T, Jack D, Penney J et al. Climate change and human health in cities. *Climate Change and Cities: First Assessment Report of the Urban Climate Change Research Network*, C. Rosenzweig, W. D. Solecki, S. A. Hammer, S. Mehrotra, Eds, Cambridge University Press, Cambridge, UK; 2011:179-213.
8. Chernevyy Y, Tretyak P, Krynyts'kyi H, Savchyn A. Environmental and economic significance of big, old-growth trees. *International Journal of Environmental Studies.* 2024(1):475-488. <https://doi.org/10.1080/00207233.2024.2314848>
9. Falkenbach A. Medical Balneology and Climatology in Europe. *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine.* 2001;50(1):7-18. <https://doi.org/10.7600/jspfsm1949.50.1>
10. Guarnieri G, Olivieri B, Senna G, Vianello A. Relative Humidity and Its Impact on the Immune System and Infections. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9456. <https://doi.org/10.3390/ijms24119456>. PMID: 37298409; PMCID: PMC10253274.
11. Meletis C. The Crucial Role of Oxygen for Health. *Journal of Restorative Medicine.* 2019;8(1). <https://doi.org/10.14200/jrm.2019.0106>
12. Nienaber F, Rewitz K, Seiwert P, Müller D. Einfluss der Luftfeuchte auf den Menschen und seine Gesundheit. White Paper RWTH-EBC 2021-001, Aachen, 2021. <https://doi.org/10.18154/RWTH-2021-01238>
13. Nwoke B, Nwoke E, Ukpai O. Effect of climate change on human health and some adaptive strategies—a review. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences.* 2009;2(1):168-172.
14. Shamdasani R, Colville R, Throssell L, Hurtado M. Frequently Asked Questions on Human Rights and Climate Change. UN Office of the High Commissioner for Human Rights Fact Sheet. 2021;38:84. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/igo/deed>.
15. Tretyak P, Chernevyy Y. The influence of forest biomass growth on evaporation intensity and possible regional climate changes. *Sylwan.* 2022;166(1):1-16. <https://doi.org/10.26202/sylwan.2021086>
16. Zivin, JG, Shrader J. Temperature Extremes, Health, and Human Capital. *The Future of Children.* 2016;26(1):31-50. <https://doi.org/10.1353/foc.2016.0002>

The article was submitted to the editorial board on March 1, 2024.

## Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Environmental Forming Health Improving Effect of Tree and Shrub Vegetation as a Sanogenic Factor on Air

N. Lukianchuk, P. Tretyak

**Introduction.** The climate changes, in particular, its oxygen and water vapor content in air have acquired special importance for human health.

**The aim of the study.** To investigate the environmental health effect of tree-shrub vegetation on the air as a sanogenic factor.

**Materials and methods.** The impact of tree and shrub vegetation productivity on the air material and energy balance were performed on the fundamental method basis. The forest productivity in Ukraine and, particularly, of Lviv region and individual objects nature reserve fund, is represented by tree trunks annual increment average volume of official data. The amount of deposited carbon in the total phytomass, produced oxygen and water vapor, as well as the thermal energy consumption for its evaporation was calculated on the material-energy proportions basis of photosynthesis and transpiration processes.

**Results.** The Ukrainian forests annually produce 60 million tons of atomic oxygen, making an important impact for air enrichment and local disinfection. Also they vapor  $36.3 \cdot 10^9$  tons of water, consuming for this purpose  $25 \cdot 10^6$  GW-hours thermal energy, which is cooling the boundary air layer upon the Ukrainian territory up to 0.3-0.6 °C. Subjected to an average annual wood increment of  $4.2 \text{ m}^3/\text{ha}^{-1}/\text{year}^{-1}$ , their tree and shrub vegetation produce annually  $6.72 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$  of oxygen and vapor  $4064 \text{ t}/\text{ha}^{-1}$  of water. Such evaporation requires consumption of  $2.772 \text{ GW}/\text{h}/\text{ha}^{-1}$  of thermal energy, which is equal for cooling of the 30-meter surface air layer in their stands by 1.84-3.05 °C.

**Conclusions.** The obtained results emphasize an extremely important environment-forming role of the production process of tree-shrub vegetation, in particular, forests, nature reserve objects, parks and green spaces of cities and towns. Such fundamental provisions should be reflected in the educational process of ecology, resort science and phytoremediation. On their basis, it is expedient to develop projects for optimizing the environment of settlements, industrial and resort zones. An increase in the environment-forming influence of vegetation can be achieved by increasing their productivity, in particular, by increasing the potential indicators of the volume, density and growth of stands per unit area. It is desirable to have a large number of large trees of fast-growing species.

**Keywords:** oxygen, air humidity, transpiration, productivity, health effect.

## Середовищеутворювальний оздоровчий вплив деревно-чагарникової рослинності на повітря як саногенного чинника

Н. Г. Лук'янчук, П. Р. Третяк

**Вступ.** Важливим для здоров'я людства є вміст у повітрі кисню та водяної пари.

**Мета.** З'ясувати середовищеутворювальний оздоровчий вплив деревно-чагарникової рослинності на повітря як саногенного чинника.

**Матеріали й методи.** Обчислення обсягу впливу продуктивності деревно-чагарникової рослинності на матеріально-енергетичний баланс повітря виконали на основі фундаментальної методики. Продуктивність лісів України, Львівської області й окремих природоохоронних об'єктів представлена середнім щорічним приростом об'єму стовбурної деревини. Кількість депонованого вуглецю у загальній фітомасі, продукованого кисню та водяної пари, а також споживання теплової енергії на її випаровування обчислювали на основі матеріально-енергетичних пропорцій фотосинтезу і транспірації.

**Результати.** Ліси України (9 млн га) щорічно продукують орієнтовно 60 млн т атомарного кисню, що має важливе значення для збагачення повітря та його локальної дезінфекції. Вони також транспірують  $36,3 \cdot 10^9$  т води і при цьому споживають для транспірації  $25 \cdot 10^6$  ГВт-год теплової енергії, що в 167 разів більше енергії, ніж виробляють усі електростанції України. Це сприяє загальному кондиціонуванню приземного шару повітря, насиченню його киснем та водяною парою й одночасно охолодженню. Для всієї території України охолодження 30-метрового приземного шару повітря завдяки транспірації деревно-чагарникової рослинності може становити 0,3–0,6 °C. Відповідно пропорційний матеріально-енергетичний вплив на довкілля мають ліси Львівщини, її об'єктів природно-заповідного фонду, зокрема, у межах міста Львова. Це має важливе кліматотворне оздоровче значення для лісових ландшафтів, а також локальне середовищеутворювальне значення для повітря курортів, міст та селищ.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про величезну середовищеформувальну роль продукційного процесу деревно-чагарникової рослинності, зокрема, лісів об'єктів природно-заповідного фонду, парків і зелених насаджень міст і селищ. Такі фундаментальні положення мають бути відображені в навчальному процесі з екології, курортології та фітомеліорації. На їхній основі доцільно розробляти проекти оптимізації середовища населених пунктів, промислових і курортних зон. Посилення середовищеформувального впливу рослинності можна досягти завдяки підвищенню продуктивності, зокрема, підвищуючи потенційні показники об'єму, щільності та приросту деревостанів на одиницю площі. Варто збільшувати кількість великомірних дерев швидкорослих видів.

**Ключові слова:** кисень, вологість повітря, транспірація, продуктивність, оздоровчий ефект.

#### **Information about the authors**

1. Nelia Lukianchuk; Ukrainian National Forestry University, Department of Ecology, Corresponding Member of the Forestry Academy of Sciences of Ukraine (103, General Chuprynka Str., Lviv, 79057; PhD, Associate Professor; +380(67) 983 77 73; Lukyanchuk@nltu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2354-2446>
2. Platon Tretyak; State Natural History Museum of the National Academy of Sciences of Ukraine (18, Teatralna Str., Lviv, 79008; +380(32) 235 69 17); Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Regional Biocenotic Monitoring; [platon.tretyak@gmail.com](mailto:platon.tretyak@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-8278-060X>



**Yu. Valetskyi<sup>1</sup>, R. Nowobilski<sup>2</sup>, R. Valetska<sup>1</sup>,  
S. Kalinchuk<sup>1</sup>, O. Yatskevych<sup>3</sup>, V. Nychporuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Communal institution of higher education "Volyn Medical Institute" of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

<sup>2</sup> Jagiellonian University, Krakow, Poland

<sup>3</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Current Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine and Possible Ways for its Improvement

**Introduction.** Tuberculosis (TB) epidemic is observed throughout the world, and it develops according to certain laws. However, the speed with which TB bursts out in a certain region and its scale may vary depending on multiple factors, namely, the initial epidemiological indicators, the time when the implementation of systematic measures to combat this disease started, the material capabilities of the health care system and the socio-economic development of the country, other diseases comorbidity etc. Ukraine occupies poor conditions with regard to TB, especially its chemoresistant forms. Since 1995, a TB epidemic has been registered, and it continues to spread actively. Annually 10-11 thousand patients die from TB in Ukraine, which means more than 30 deaths every day. This epidemic continues to gain momentum and is becoming a threat even to the state's economy. According to the information provided by the Public Health Center, more than 18.500 people are suffering from TB in Ukraine today. In 2022, the number of TB cases decreased by 2.5 %, and in January 2023, 1821 new cases of this disease were registered [5].

In general, it is well known that TB processing is influenced by more than a hundred of different factors. Many of the epidemiological indicators are tightly interrelated, and changes in one can lead to corresponding changes in others. However, in the literature there are different points of view on the role and priority of various factors in influencing the spread of TB among population. Most authors recognize the insufficient efficiency of the current system of anti-tuberculosis measures in the new conditions of the epidemic process.

The World Health Organization (WHO) considers TB, alongside with HIV infection, viral hepatitis and malaria, one of the most dangerous infectious diseases and an urgent problem for the whole world due to the increase in morbidity, mortality and other epidemiological indices [17]. Tuberculosis is considered one of the 10 leading causes of mortality in the world among infectious diseases [1, 3]. According to WHO experts, the complex epidemiological situation regarding TB in the world

should worsen if the appropriate efforts are not made to control it [1].

According to the Global tuberculosis report 2023 [2], in 2024 approximately 7.5 million people in the world will be diagnosed with TB for the first time, and they will be officially registered as TB patients (figure). This will exceed the pre-epidemic index (7.1 million in 2019), 16.0 % more than the 2021 index, 28.0 % more than the 2020 index, and top one-year index since WHO implemented global TB monitoring in the mid-1990s. The substantial increase in 2022 suggests that big number (but not all) countries identified significant improvements in access to and delivery of health services. It is also likely to consider the diagnosis of a significant number of people who developed TB in previous years, but whose diagnosis was delayed due to the COVID pandemic, as well as an increase in the number of people who developed TB [4].



Fig. Global trends in TB case reports, 2010-2022.

Some specific tendencies of TB processing in within the Ukraine and the rest of the world were covered in our previous publications [8-16]. However, new and new challenges and circumstances arise in society that can affect the development of tuberculosis, therefore the relevance of our work and the goal we set for ourselves is undeniable.

**The aim of the study.** To conduct an analysis of the tuberculosis epidemic situation in Ukraine during 2018-2022 and propose measures for its improvement.

**Materials and methods.** Fundamental provisions and methodological foundations of modern evidentiary and health care statistics were used. To analyze the indices and spread of TB as a mass phenomenon and object of statistical study, the dialectical method, systematic approach, methods of generalization, dynamics, structures and comparisons were used. Tabular and graphic methods were attributed to visualize the obtained results. The adequacy of the obtained data is ensured by the use of a system of statistical criteria. The official statistical information of the State Statistics Service and the Ministry of Health (MoH) of Ukraine, publications of domestic and foreign authors, materials of international conferences and periodicals, Internet resources were subjected to statistical analysis. Eight scientists and phthisiatric service organizers from Ukraine and Poland, as well as representatives of public organizations, dealing with TB issues, were involved as experts to interpret statistical indices and identify cause-and-effect relationships in their dynamics.

**Results and discussion.** According to information from the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine [4-7], from 2018 to 2022, the incidence of TB, along with relapses, decreased by 27.3 % (tabl. 1).

Table 1

**Incidence of tuberculosis among the entire population in Ukraine (% per 100,000 population)**

| N  | Administrative region              | 2018  | 2019  | 2020 | 2021 | 2022 |
|----|------------------------------------|-------|-------|------|------|------|
| 1  | 2                                  | 3     | 4     | 5    | 6    | 7    |
| 1  | Autonomous Republic (AR) of Crimea | -     | -     | -    | -    | -    |
| 2  | Vinnytsia                          | 40,9  | 44,6  | 27,6 | 21,1 | 37,1 |
| 3  | Volyn                              | 52,7  | 50,3  | 37,9 | 48,0 | 48,7 |
| 4  | Dnipropetrovsk                     | 61,1  | 63,9  | 50,5 | 56,5 | 92,6 |
| 5  | Donetsk                            | 59,6  | 56,2  | 46,7 | 40,9 | 11,9 |
| 6  | Zhytomyr                           | 60,3  | 57,9  | 36,0 | 40,0 | 46,1 |
| 7  | Zakarpattia                        | 59,8  | 60,6  | 44,0 | 49,2 | 59,8 |
| 8  | Zaporizhzhia                       | 61,4  | 54,5  | 41,0 | 39,0 | 25,3 |
| 9  | Ivano-Frankivsk                    | 47,1  | 42,4  | 24,5 | 25,0 | 30,3 |
| 10 | Kyiv                               | 63,6  | 61,5  | 41,3 | 40,6 | 37,7 |
| 11 | Kirovohrad                         | 65,7  | 68,0  | 45,8 | 41,2 | 66,2 |
| 12 | Luhansk                            | 58,6  | 50,4  | 37,7 | 39,7 | 5,4  |
| 13 | Lviv                               | 51,9  | 50,4  | 35,2 | 38,6 | 43,2 |
| 14 | Mykolaiv                           | 57,5  | 54,8  | 40,6 | 41,7 | 36,9 |
| 15 | Odesa                              | 115,2 | 113,1 | 73,6 | 84,9 | 73,7 |
| 16 | Poltava                            | 48,6  | 41,4  | 30,2 | 26,8 | 42,8 |
| 17 | Rivne                              | 41,8  | 41,5  | 30,6 | 31,7 | 37,5 |
| 18 | Sumy                               | 55,1  | 49,9  | 32,9 | 33,4 | 34,5 |

Contin of the tabl. 1

|         |                 |      |      |      |      |      |
|---------|-----------------|------|------|------|------|------|
| 1       | 2               | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    |
| 19      | Ternopil        | 33,3 | 34,6 | 18,3 | 18,8 | 27,4 |
| 20      | Kharkiv         | 39,8 | 40,2 | 28,1 | 29,0 | 18,0 |
| 21      | Kherson         | 65,3 | 60,9 | 44,4 | 39,3 | 21,9 |
| 22      | Khmelnysk       | 46,6 | 45,9 | 30,0 | 26,3 | 28,6 |
| 23      | Cherkasy        | 46,2 | 45,1 | 32,3 | 33,5 | 40,5 |
| 24      | Chernivtsi      | 27,7 | 34,7 | 18,4 | 20,7 | 25,0 |
| 25      | Chernihiv       | 57,5 | 46,9 | 36,1 | 42,5 | 35,6 |
| 26      | Kyiv city       | 38,7 | 39,6 | 24,5 | 24,5 | 20,7 |
| 27      | Sevastopol city | -    | -    | -    | -    | -    |
| Ukraine |                 | 50,5 | 49,2 | 34,3 | 35,5 | 36,7 |

During the analyzed period, the incidence of TB among children aged 0-14 years decreased by 16.9 % (tabl. 2), and among children aged 15-17 years – by 45.8 % (tabl. 3).

Table 2

**Incidence of tuberculosis (new cases + relapses) among children aged 0-14 years (% per 100,000 population)**

| N       | Administrative region | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---------|-----------------------|------|------|------|------|------|
| 1       | AR of Crimea          | -    | -    | -    | -    | -    |
| 2       | Vinnytsia             | 8,6  | 12,8 | 7,1  | 6,8  | 5,7  |
| 3       | Volyn                 | 7,8  | 6,4  | 7,4  | 12,0 | 8,1  |
| 4       | Dnipropetrovsk        | 20,1 | 16,7 | 10,2 | 11,8 | 12,6 |
| 5       | Donetsk               | 5,4  | 7,8  | 4,5  | 2,0  | 1,2  |
| 6       | Zhytomyr              | 15,1 | 13,3 | 2,5  | 3,6  | 7,9  |
| 7       | Zakarpattia           | 7,6  | 7,2  | 3,2  | 10,6 | 8,7  |
| 8       | Zaporizhzhia          | 23,3 | 23,1 | 21,1 | 26,6 | 12,5 |
| 9       | Ivano-Frankivsk       | 6,3  | 7,2  | 2,6  | 10,5 | 4,9  |
| 10      | Kyiv                  | 8,8  | 10,6 | 6,5  | 6,7  | 6,6  |
| 11      | Kirovohrad            | 6,9  | 11,9 | 11,5 | 24,2 | 69,1 |
| 12      | Luhansk               | 12,3 | 4,6  | 5,9  | 6,1  | 1,2  |
| 13      | Lviv                  | 5,6  | 6,8  | 2,7  | 1,5  | 3,3  |
| 14      | Mykolaiv              | 7,3  | 4    | 6,4  | 6,5  | 3,0  |
| 15      | Odesa                 | 15,4 | 16,1 | 9    | 7,5  | 11,2 |
| 16      | Poltava               | 5,5  | 3,5  | 2,5  | 3,1  | 6,9  |
| 17      | Rivne                 | 3,8  | 5,9  | 3,4  | 6,0  | 5,2  |
| 18      | Sumy                  | 8,9  | 9,8  | 2,1  | 8,7  | 2,3  |
| 19      | Ternopil              | 2,4  | 1,2  | 2,4  | 0,0  | 1,3  |
| 20      | Kharkiv               | 9,5  | 9,8  | 13,7 | 14,0 | 3,4  |
| 21      | Kherson               | 7,7  | 14,3 | 4,2  | 4,9  | 3,2  |
| 22      | Khmelnysk             | 4,5  | 5    | 2    | 3,1  | 4,7  |
| 23      | Cherkasy              | 15,8 | 10,1 | 10,3 | 15,4 | 8,9  |
| 24      | Chernivtsi            | 5,1  | 1,3  | 0,6  | 2,0  | 5,3  |
| 25      | Chernihiv             | 10,1 | 9,6  | 4,5  | 6,2  | 13,6 |
| 26      | Kyiv city             | 4    | 5    | 1,8  | 0,4  | 2,7  |
| 27      | Sevastopol city       | -    | -    | -    | -    | -    |
| Ukraine |                       | 19,0 | 9    | 5,9  | 7,4  | 7,4  |

Table 3

**Incidence of tuberculosis (new cases + relapses) among children aged 15-17 years (% per 100,000 population)**

| N       | Administrative region | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---------|-----------------------|------|------|------|------|------|
| 1       | AR of Crimea          | -    | -    | -    | -    | -    |
| 2       | Vinnitsia             | 13,8 | 9,3  | 11,3 | 6,7  | 13,1 |
| 3       | Volyn                 | 23,5 | 3,0  | 17,3 | 22,1 | 10,6 |
| 4       | Dnipropetrovsk        | 28,5 | 22,3 | 16,3 | 15,8 | 16,2 |
| 5       | Donetsk               | 27,5 | 31,7 | 10,8 | 12,9 | 6,5  |
| 6       | Zhytomyr              | 17,1 | 14,4 | 11,1 | 19,0 | 5,3  |
| 7       | Zakarpattia           | 21,9 | 24,4 | 18,7 | 20,2 | 13,0 |
| 8       | Zaporizhzhia          | 31,4 | 32,8 | 40,4 | 17,5 | 2,1  |
| 9       | Ivano-Frankivsk       | 24,1 | 21,9 | 7,1  | 6,9  | 6,6  |
| 10      | Kyiv                  | 21,6 | 34,7 | 12,9 | 17,9 | 11,2 |
| 11      | Kirovohrad            | 20,3 | 28,5 | 11,9 | 7,8  | 34,4 |
| 12      | Luhansk               | 12,2 | 36,7 | 18,1 | 5,9  | 0,0  |
| 13      | Lviv                  | 7,0  | 19,4 | 8,0  | 3,9  | 3,8  |
| 14      | Mykolaiv              | 40,9 | 10,0 | 16,2 | 6,3  | 9,3  |
| 15      | Odesa                 | 50,6 | 59,6 | 38,9 | 30,2 | 30,4 |
| 16      | Poltava               | 8,8  | 14,8 | 14,5 | 8,5  | 16,3 |
| 17      | Rivne                 | 5,1  | 5,1  | 7,4  | 9,6  | 6,9  |
| 18      | Sumy                  | 15,5 | 19,8 | 11,7 | 15,4 | 7,4  |
| 19      | Ternopil              | 3,3  | 13,4 | 0,0  | 15,9 | 6,1  |
| 20      | Kharkiv               | 24,4 | 20,3 | 10,4 | 14,6 | 2,8  |
| 21      | Kherson               | 32,0 | 28,0 | 41,1 | 16,9 | 9,8  |
| 22      | Khmelnysk             | 11,4 | 14,4 | 2,8  | 13,9 | 8,1  |
| 23      | Cherkasy              | 16,6 | 16,8 | 23,2 | 13,1 | 15,9 |
| 24      | Chernivtsi            | 10,9 | 11,2 | 3,6  | 3,5  | 6,8  |
| 25      | Chernihiv             | 16,3 | 20,7 | 8,1  | 8,0  | 31,0 |
| 26      | Kyiv city             | 7,6  | 9,4  | 12,2 | 9,6  | 9,1  |
| 27      | Sevastopol city       | -    | -    | -    | -    | -    |
| Ukraine |                       | 8,9  | 20,0 | 14,2 | 12,5 | 10,3 |

The highest morbidity rate among the regions of Ukraine for five years subjected to analysis was identified in the Odesa region, although this rate decreased in 2022 compared to 2018 by 36.0 %. The lowest TB incidence rate was documented in Luhansk (5.4 per 100 000 population), Donetsk (11.9 per 100 000 population), Kharkiv (18.0 per 100 000 population) and Kherson (21.9 per 100 000 population). In our opinion, these favourable indices reflect imperfection of statistics in the temporarily occupied territories. It was also recorded a 40.7 % decrease in the prevalence of all forms of active TB among the population of Ukraine during 2018-2022 (tabl. 4).

The prevalence of TB among children under the age of 14 and 15-17 years also tended to decrease by 34.1 and 49.7 %, respectively. The highest rates of TB prevalence and primary TB incidence in 2018-2022 were registered in Odessa region. The lowest rates of prevalence of all forms of active TB (with the exception of temporarily occupied territories) in 2022 were documented in

Ternopil region (27.5 per 100000 population) and Kyiv (22.1 per 100000 population).

Table 4

**Prevalence of all forms of active tuberculosis among the entire population of Ukraine (% per 100,000 population)**

| N       | Administrative region | 2018  | 2019  | 2020  | 2021  | 2022  |
|---------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1       | AR of Crimea          | -     | -     | -     | -     | -     |
| 2       | Vinnitsia             | 57,1  | 63,9  | 52,8  | 46,6  | 57,4  |
| 3       | Volyn                 | 66,9  | 61,6  | 42,8  | 45,0  | 39,8  |
| 4       | Dnipropetrovsk        | 110,5 | 109,6 | 73,2  | 74,1  | 79,2  |
| 5       | Donetsk               | 75,0  | 69,6  | 54,1  | 38,5  | 7,1   |
| 6       | Zhytomyr              | 96,8  | 87,0  | 50,7  | 46,9  | 41,6  |
| 7       | Zakarpattia           | 89,8  | 93,9  | 73,7  | 73,4  | 70,9  |
| 8       | Zaporizhzhia          | 105,9 | 93,4  | 68,8  | 50,4  | 36,3  |
| 9       | Ivano-Frankivsk       | 56,3  | 50,1  | 32,3  | 24,4  | 28,0  |
| 10      | Kyiv                  | 93,1  | 84,3  | 55,8  | 52,6  | 47,9  |
| 11      | Kirovohrad            | 97,6  | 95,3  | 88,1  | 71,9  | 67,6  |
| 12      | Luhansk               | 87,7  | 77,0  | 65,4  | 51,4  | 1,9   |
| 13      | Lviv                  | 53,0  | 49,5  | 31,3  | 31,6  | 34,4  |
| 14      | Mykolaiv              | 125,9 | 113,9 | 92,7  | 95,5  | 87,3  |
| 15      | Odesa                 | 161,0 | 150,3 | 117,3 | 136,7 | 125,1 |
| 16      | Poltava               | 74,3  | 71,2  | 57,9  | 50,9  | 52,1  |
| 17      | Rivne                 | 64,2  | 63,7  | 50,8  | 44,4  | 46,5  |
| 18      | Sumy                  | 63,5  | 55,7  | 22,2  | 25,0  | 26,2  |
| 19      | Ternopil              | 46,3  | 41,1  | 23,9  | 23,1  | 27,5  |
| 20      | Kharkiv               | 58,9  | 55,9  | 45,1  | 39,8  | 37,4  |
| 21      | Kherson               | 96,8  | 85,6  | 72,1  | 59,7  | 47,6  |
| 22      | Khmelnysk             | 59,3  | 56,6  | 41,1  | 35,1  | 36,0  |
| 23      | Cherkasy              | 71,5  | 66,5  | 45,5  | 38,6  | 36,2  |
| 24      | Chernivtsi            | 53,0  | 53,6  | 39,7  | 39,1  | 45,8  |
| 25      | Chernihiv             | 90,6  | 76,3  | 61,0  | 61,5  | 49,3  |
| 26      | Kyiv city             | 47,5  | 44,0  | 29,9  | 23,0  | 22,1  |
| 27      | Sevastopol city       | -     | -     | -     | -     | -     |
| Ukraine |                       | 19,0  | 69,4  | 50,9  | 47,6  | 43,9  |

The incidence of tuberculosis in health care institutions workers is presented in tabl. 5.

Table 5

**Incidence of tuberculosis (new cases + recurrences) in workers of health care institutions of Ukraine (% per 100 thousand)**

| N | Administrative region | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|-----------------------|------|------|------|------|------|
| 1 | 2                     | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    |
| 1 | AR of Crimea          | -    | -    | -    | -    | -    |
| 2 | Vinnitsia             | 3,9  | 5,3  | 3,0  | 2,2  | 1,9  |
| 3 | Volyn                 | 5,4  | 5,5  | 5,2  | 4,0  | 5,5  |
| 4 | Dnipropetrovsk        | 8,9  | 5,8  | 4,4  | 5,1  | 4,2  |
| 5 | Donetsk               | 7,7  | 9,2  | 9,0  | 6,1  | 1    |

Contin of the tabl. 5

| 1       | 2               | 3    | 4    | 5   | 6   | 7   |
|---------|-----------------|------|------|-----|-----|-----|
| 6       | Zhytomyr        | 6,3  | 4,6  | 4,3 | 1,7 | 5,8 |
| 7       | Zakarpattia     | 3,4  | 1,2  | 4,5 | 2,0 | 4,2 |
| 8       | Zaporizhzhia    | 9,9  | 6,2  | 3,5 | 6,4 | 6,5 |
| 9       | Ivano-Frankivsk | 6,4  | 5,0  | 4,1 | 2,8 | 2,4 |
| 10      | Kyiv            | 5,4  | 4,9  | 2,1 | 5,1 | 0,4 |
| 11      | Kirovohrad      | 2,3  | 5,9  | 3,9 | 3,4 | 7,7 |
| 12      | Luhansk         | 3,7  | 3,8  | 2,1 | 4,3 | 0   |
| 13      | Lviv            | 3,3  | 4,6  | 4,2 | 1,3 | 4,3 |
| 14      | Mykolaiv        | 10,3 | 10,2 | 6,2 | 7,7 | 3,7 |
| 15      | Odesa           | 7,1  | 8,8  | 4,7 | 3,3 | 7,9 |
| 16      | Poltava         | 5,6  | 6,0  | 7,1 | 4,6 | 4,8 |
| 17      | Rivne           | 3,4  | 3,4  | 4,3 | 1,7 | 2,9 |
| 18      | Sumy            | 5,4  | 2,6  | 5,9 | 1,2 | 2,5 |
| 19      | Ternopil        | 4,9  | 4,5  | 1,8 | 1,8 | 0   |
| 20      | Kharkiv         | 7,2  | 5,2  | 2,5 | 4,3 | 1,5 |
| 21      | Kherson         | 8,5  | 7,7  | 7,1 | 0,8 | 4,1 |
| 22      | Khmelnysk       | 3,3  | 3,9  | 3,2 | 2,2 | 1,7 |
| 23      | Cherkasy        | 4,6  | 4,3  | 4,3 | 1,6 | 1,7 |
| 24      | Chernivtsi      | 5,4  | 3,5  | 2,9 | 1,5 | 2,4 |
| 25      | Chernihiv       | 6,0  | 3,1  | 4,2 | 3,1 | 6   |
| 26      | Kyiv city       | 5,5  | 4,8  | 2,4 | 2,0 | 2,4 |
| 27      | Sevastopol city | -    | -    | -   | -   | -   |
| Ukraine |                 | 6,0  | 5,3  | 4,2 | 3,3 | 3,4 |

An important problem is that TB affects a large number of people of working age, which leads to permanent disability. Among the adult and able-bodied population, the absolute rate of primary disability due to TB decreased in 2022 compared to the previous year by 11.4 and 3.9 %, respectively (tabl. 6). However, these indicators tended to decrease not in all regions of Ukraine: in the Vinnytsia region over the past two years, absolute indicators of primary disability among the adult and able-bodied population tended to increase by 15.8 and 18.9 %, respectively, in Dnipropetrovsk region by 18.4 and 14.3 %, in Zhytomyr - by 7.1 and 3.4 %, in Zakarpattia - by 6.2 and 10.3 %, in Zaporizhzhia - by 55.8 and 55.1 %, in Ivano-Frankivsk - by 32.3 and 71.9 %, in Kyiv - by 19.0 and 14.0 %, in Lviv - by 19.7 and 21.8 %, in Odesa - by 30.4 and 30.1 %, in Poltava - by 41.2 and 39.3 %, in Rivne - by 42.9 and 56.3 %.

Table 6

**Indicators of primary disability due to tuberculosis among the adult population and persons of working age in 2021-2022 (% per 10 thousand of the relevant population)**

| N | Administrative region | Adult population |      | Persons of working age |      |
|---|-----------------------|------------------|------|------------------------|------|
|   |                       | 2021             | 2022 | 2021                   | 2022 |
| 1 | 2                     | 3                | 4    | 5                      | 6    |
| 1 | AR of Crimea          | -                | -    | -                      | -    |
| 2 | Vinnytsia             | 1,01             | 1,20 | 1,43                   | 1,70 |

Contin of the tabl. 6

| 1       | 2               | 3    | 4    | 5    | 6    |
|---------|-----------------|------|------|------|------|
| 3       | Volyn           | 0,81 | 0,70 | 1,09 | 1,00 |
| 4       | Dnipropetrovsk  | 0,76 | 0,90 | 1,05 | 1,20 |
| 5       | Donetsk         | 0,69 | 0,20 | 1,01 | 0,30 |
| 6       | Zhytomyr        | 0,84 | 0,90 | 1,16 | 1,20 |
| 7       | Zakarpattia     | 1,13 | 1,20 | 1,36 | 1,50 |
| 8       | Zaporizhzhia    | 1,13 | 0,50 | 1,56 | 0,70 |
| 9       | Ivano-Frankivsk | 0,68 | 0,90 | 0,64 | 1,10 |
| 10      | Kyiv            | 0,84 | 1,00 | 1,14 | 1,30 |
| 11      | Kirovohrad      | 1,06 | 0,80 | 1,42 | 1,10 |
| 12      | Luhansk         | 0,86 | 0,00 | 1,27 | 0,00 |
| 13      | Lviv            | 1,17 | 1,40 | 1,56 | 1,90 |
| 14      | Mykolaiv        | 0,74 | 0,70 | 0,95 | 0,90 |
| 15      | Odesa           | 0,92 | 1,20 | 1,23 | 1,60 |
| 16      | Poltava         | 0,85 | 1,20 | 1,22 | 1,70 |
| 17      | Rivne           | 0,49 | 0,70 | 0,64 | 1,00 |
| 18      | Sumy            | 0,28 | 0,30 | 0,39 | 0,40 |
| 19      | Ternopil        | 0,48 | 0,50 | 0,66 | 0,70 |
| 20      | Kharkiv         | 0,48 | 0,20 | 0,65 | 0,30 |
| 21      | Kherson         | 2,24 | 0,70 | 3,05 | 1,00 |
| 22      | Khmelnysk       | 0,50 | 0,50 | 0,69 | 0,70 |
| 23      | Cherkasy        | 0,78 | 0,50 | 1,08 | 0,70 |
| 24      | Chernivtsi      | 0,07 | 0,10 | 0,08 | 0,10 |
| 25      | Chernihiv       | 0,81 | 0,70 | 1,19 | 1,00 |
| 26      | Kyiv city       | 0,46 | 0,20 | 0,28 | 0,20 |
| 27      | Sevastopol city | -    | -    | -    | -    |
| Ukraine |                 | 0,79 | 0,70 | 1,04 | 1,00 |

So, it can be stated that TB shows aggressiveness and vulnerability to all social and age groups of the population, without exception, but its negative impact is especially felt among children and adolescents. The analysis of statistical indicators that reflect the epidemic situation and measures to combat TB provides an opportunity to objectively assess the trends of the epidemic process and determine priorities for reducing the spread of this disease among the population. The assessment of epidemiological indicators that highlight the state of TB requires special attention, since in recent years there has been a tendency to underestimate the significance of the TB problem, which is the result of various material, technical and economic factors.

We believe that in order to overcome the TB epidemic, it is necessary to organize and carry out the following three priority and most significant tasks:

1. Timely detection of TB patients.
2. Isolation of patients with TB of the respiratory organs (except for cases of TB of the pleura and TB of the intrathoracic lymph nodes without broncho-nodular fistulas).
3. Correctly controlled treatment until complete recovery.

If at least one of these components is not performed properly, the epidemic will not be overcome. At the same time, the most objective and demonstrative result of effective work in the fight against TB is the absence or significant reduction of infection of the population with the causative agent of TB.

Ensuring the success of measures to combat TB in Ukraine, in our opinion, is possible by implementing the following main measures:

- implementation of mandatory preventive medical examinations of the entire population in order to timely identify cases of TB disease;
- implementation of mandatory preventive medical examinations for TB of internally displaced persons during their registration and receipt of assistance, or when traveling abroad, etc.;
- creation of a sufficient bed fund to ensure inpatient treatment of TB patients;
- development of an effective law on forced treatment or isolation of TB patients who evade treatment because they pose a threat of infection to healthy persons.

**Conclusions.** 1. Since 2020, there is a trend to decreased the incidence of tuberculosis in Ukraine, although pre-

viously it was the opposite. It is believed to have been induced by the COVID-19 pandemic.

2. It was detected the decrease of the prevalence of all forms of active tuberculosis among the population of Ukraine during 2018-2022 by 40.7 %.

3. The highest morbidity rate of Ukrainian healthcare institutions employees was recorded in 2018 – 6.0 per 10 000 employees.

4. It is noteworthy that tuberculosis affected a high scale of the working population, which leads to a permanent loss of working capacity. Among the adult and able-bodied population, the absolute rate of primary disability due to tuberculosis decreased in 2022 compared to the previous year by 11.4 % and 3.9 %, respectively. Significant underdiagnosis of tuberculosis is likely due to the impact of the COVID-19 pandemic and war`.

5. To overcome the tuberculosis epidemic, it should be taken into consideration and carried out three priority tasks as follows: (1) Timely detection of tuberculosis patients; (2) Isolation of patients with respiratory tuberculosis; (3) Correctly controlled treatment until complete recovery.

## References

1. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
2. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
3. Johnson C, Moore KA, Patterson-Johnson J. Tuberculosis. J Nurse Pract. 2017;42(7):46-51. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000515426.84026.76>
4. Pluzhnikova TV, Lyakhova NO, Krasnova OI. Analysis of indicators of the prevalence and incidence of tuberculosis among the population of Ukraine during 2017-2021. Scientific Bulletin of Uzhhorod University, series "Medicine". 2021;2(66):146-151. URL: <https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/201>
5. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Analytical and statistical materials from TV. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>
6. Tuberculosis in Ukraine (analytical and statistical guide); Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv; 2019. URL: [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_surveillance\\_statisticalinformation\\_2018\\_dovidnyk.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statisticalinformation_2018_dovidnyk.pdf).
7. Ukrainian database of medical and statistical information. DZ "Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine". [Internet]. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/news.html>.
8. Valetsky YuM, Nychyporuk VO, Valetska RO. Modern features of the epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine (review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2024;1:103-108. <https://doi.org/10.30978/TB2024-1-103>.
9. Valetskyi YM, Hryshchuk LA, Valetska RO, Nedilko IM, Zahorulko VM. Tuberculosis in Ukraine at the beginning of the KOBID-19 pandemic. Science, Practice and Theory: Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference, Tokyo, February 1-4, 2022. Tokyo, Japan. 2022. P. 282-290.
10. Valetskyi YM, Valetska RO, Fedonyuk NR, Patrakeeva LYa, Pakharchuk SM, Novak-Mazepa HO et al. To the issue of tuberculosis in Ukraine during the COVID-19 pandemic. Perspectives and Innovations of Science. (Rubric "Medicine"). 2023;6(24):17-25. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-6\(24\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-6(24))
11. Valetskyi YM, Valetska RO, Hryshchuk LA, Zagorulko VM, Patrakeeva LYa, Pakharchuk SM. Tuberculosis in Ukraine during the COVID-19 pandemic. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;4(51):45-50. <http://doi.org/10.30978/TB2022-4-45>
12. Valetskyi YM, Valetska RO, Kalinchuk SV, Kalenyuk AL, Nedilko IM. Positive and negative components of the fight against tuberculosis in Ukraine (2023). II Nursing international scientific conference "Nursing in the conditions of conflicts and disasters". 2023 Oct 26. Mazovia Academy of Applied Sciences, Ciedlce, Poland. P. 5-6.
13. Valetskyi YM, Valetska RO, Kalinchuk SV, Novak-Mazepa HO, Fudonyuk NR, Pashuk BV. Current realities and debatable issues of tuberculosis in Ukraine. XI Scientific symposium with international participation "Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive organs. International School of Pulmonology". 2023 Oct 12-13. Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevskii. P. 16-22.
14. Valetskyi YM, Valetska RO, Patrakeeva LYa, Novak-Mazepa HO, Dyldina AA. Relevance of tuberculosis during the COVID-19 pandemic. Collection of abstracts of reports of the II All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation "Priority directions of research in scientific and educational activity: problems and prospects". 2022 Oct 12-13. Rivne city. Communal institution of higher education "Rivna Medical Academy" of the Rivna Regional Council. P. 95-100.

15. Valetskyi YM, Valetska RO, Zagorulko VM, Pakharchuk SM, Patrakeyeva LYa. Epidemiology of tuberculosis in Ukraine at the beginning of the COVID-19 pandemic. *Actual Problems of Preventive Medicine*. 2022;23:28-38.
16. Valetskyi YuM, Valetska RO, Hryshchuk LA, Sahelashvili MI, Zahorulko VM, Mazhak KD et al. Epidemiological tuberculosis trends in Ukraine at the beginning of the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2021;4(47):36-42. <http://doi.org/10.30978/TB2021-4-36>
17. World Health Organization. WHO launches new 5-year roadmap to prevent and treat TB in children and adolescents. URL: <https://www.who.int/news/item/14-11-2023-who-launches-new-5-year-roadmap-to-prevent-and-treat-tb-in-children-and-teenagers>.

The article was submitted to the editor board on March 3, 2024.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest

## Current Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine and Possible Ways for Its Improvement

Yu. Valetskyi, R. Nowobilski, R. Valetska, S. Kalinchuk, O. Yatskevych,  
V. Nychporuk

**Introduction.** The epidemiological situation with tuberculosis in the world and in Ukraine remains difficult. Ukraine is in a hard position, especially with regard to its chemoresistant forms. Since 1995, an epidemic of this disease has been registered, and it continues to spread actively. Annually 10-11 thousand patients die from TB in Ukraine, accounting for more than 30 deaths every day. This epidemic continues to gain momentum and is becoming a threat even to the state's economy. The World Health Organization (WHO) considers TB, alongside with HIV infection, viral hepatitis and malaria, one of the most dangerous infectious diseases and an urgent problem for the whole world due to the increase in morbidity, mortality and other epidemiological indicators. Tuberculosis is included to the 10 leading causes of death in the world among infectious diseases. According to WHO experts, the difficult epidemiological situation regarding TB in the world will increase if an appropriate efforts are not made to control it. Some aspects of the TB current situation in Ukraine and the rest of the world have been covered in our previous publications. However, new and new challenges and circumstances arise in society that can affect the tuberculosis situation, therefore the relevance of our work and the goal we set for ourselves is undeniable.

**The aim of the study.** Conduct an analysis of the tuberculosis epidemic situation in Ukraine in 2018-2022 and propose measures for its improvement.

**Materials and methods.** The data of the official statistical information of the State Statistics Service and the Ministry of Health of Ukraine, scientific works of domestic and foreign authors were analyzed. 8 scientists and organizers of the phthisiatric service from Ukraine and Poland were involved in order to interpret statistical data and identify cause-and-effect relationship.

**Results.** According to the data of the Center of medical statistics of the Ministry of Health of Ukraine, during 2018-2022 the incidence of tuberculosis, together with relapses, decreased by 27.3 %. In this period, the incidence among children aged 0-14 years decreased by 16.9 %, and among children aged 15-17 years - by 45.8 %. So, it can be stated that TB shows aggressiveness and vulnerability to all social and age groups of the population, without exception, but its negative impact is especially felt among children and adolescents. The analysis of statistical indicators that reflect the epidemic situation and measures to combat TB provides an opportunity to objectively assess the trends of the epidemic process and determine priorities for reducing the spread of this disease among the population. The assessment of epidemiological indicators that highlight the state of TB requires special attention, since in recent years there has been a tendency to underestimate the significance of the TB problem, which is the result of various material, technical and economic factors.

Ensuring the success of measures to combat TB in Ukraine, in our opinion, is possible by implementing the following main measures: (1) implementation of mandatory preventive medical examinations of the entire population in order to timely identify cases of TB disease; (2) implementation of mandatory preventive medical examinations for TB of internally displaced persons during their registration and receipt of assistance, or when traveling abroad, etc.; (3) creation of a sufficient bed fund to ensure inpatient treatment of TB patients; (4) development of an effective law on forced treatment or isolation of TB patients who evade treatment because they pose a threat of infection to healthy persons.

**Conclusions.** Starting from 2020, there is a tendency to decrease the incidence of tuberculosis in Ukraine, although previously it was the opposite. A decrease in the prevalence of all forms of active tuberculosis among the population

of Ukraine from 2018 to 2022 by 40.7 % was recorded. The highest morbidity rate of employees of healthcare institutions of Ukraine was recorded in 2018 - 6.0 per 10 000 employees.

**Keywords:** tuberculosis, morbidity, prevalence, treatment.

## Сучасна епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та можливі шляхи її поліпшення

Ю. М. Валецький, Р. Новобільські, Р. О. Валецька, С. В. Калинчук,  
О. Я. Яцкевич, В. О. Ничипорук

**Вступ.** Усесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає туберкульоз (ТБ), поряд із ВІЛ-інфекцією, вірусними гепатитами та малярією, однією із найнебезпечніших інфекційних хвороб і актуальною проблемою для всього світу із огляду на зростання захворюваності, смертності та інших епідеміологічних показників. Епідеміологічна ситуація щодо ТБ в світі та в Україні складна. Україна, зокрема, стикається з труднощами щодо його хіміорезистентних форм. Від 1995 р. зареєстровано епідемію цієї хвороби. Щороку в Україні від ТБ вмирають 10–11 тис. людей, що означає понад 30 смертей щодня. Епідемія набуває обертів і стає загрозливою навіть для економіки країни.

Деякі аспекти епідеміологічної ситуації з ТБ в Україні та світі ми висвітили в попередніх публікаціях. Проте в суспільстві виникають нові й нові виклики та обставини, дотичні до ТБ, і актуальність нашої роботи й мети, яку ми ставимо перед собою, є беззаперечною.

**Мета.** Проаналізувати епідеміологічну ситуацію щодо туберкульозу в Україні у 2018–2022 рр. і запропонувати заходи щодо її поліпшення.

**Матеріали й методи.** Ми проаналізували офіційну статистичну інформацію Державної служби статистики та Міністерства охорони здоров'я України, наукові праці вітчизняних і зарубіжних авторів. Для інтерпретації статистичних даних і виявлення причинно-наслідкових зв'язків залучили вісім науковців і організаторів фтизіатричної служби в Україні та Польщі.

**Результати.** Згідно з показниками Центру медичної статистики МОЗ, в Україні з 2018 по 2022 рр. захворюваність на туберкульоз, разом із рецидивами, зменшилась на 27,3 %. Захворюваність серед дітей віком 0–14 років у цей період зменшилась на 16,9 %, а серед дітей віком 15–17 років – на 45,8 %.

Отже, можна констатувати, що ТБ виявляє агресивність і вразливість серед усіх соціальних і вікових груп населення, проте його негативний вплив особливо відчутний серед дітей і підлітків. Аналіз статистичних показників, які відображають епідеміологічну ситуацію та заходи для боротьби з ТБ, уможливило об'єктивно оцінити тенденції епідемічного процесу й визначити пріоритети з метою загальмувати поширення хвороби серед населення. Оцінка епідеміологічних показників, які висвітлюють стан із ТБ, потребує особливої уваги, оскільки в країні роки спостерігається тенденція до недооцінювання значення проблематики ТБ, що є наслідком різних матеріально-технічних і економічних чинників.

Успішність заходів боротьби з ТБ в Україні, на нашу думку, можна забезпечити за умови таких основних заходів:

- упровадження обов'язкових профілактичних медичних оглядів усього населення з метою своєчасного виявлення випадків захворювання на ТБ;
- упровадження обов'язкових профілактичних медичних оглядів на ТБ внутрішньоопереміщених осіб під час взяття їх на облік і отримання допомоги, виїзду за межі держави тощо;
- створення достатнього ліжкового фонду для забезпечення стаціонарного лікування хворих на ТБ;
- ухвалення дієвого закону про примусове лікування або ізолювання хворих на ТБ, що ухиляються від лікування, оскільки вони створюють загрозу інфікування здорових людей.

**Висновки.** Від 2020 р. спостерігається тенденція до зростання захворюваності на туберкульоз в Україні. Зафіксовано зниження поширеності всіх форм активного туберкульозу серед населення України з 2018 по 2022 рік на 40,7 %. Найбільшу захворюваність серед працівників закладів охорони здоров'я України зафіксовано 2018 р. (6,0 на 10 тис. працівників). Серед дорослого і працездатного населення абсолютний показник первинної інвалідності внаслідок туберкульозу знизився 2022 р. порівняно з попереднім роком на 11,4 і 3,9 % відповідно. Для подолання епідемії туберкульозу пропонуємо організувати й виконати три першочергові завдання: своєчасне виявлення хворих на туберкульоз; ізолювання хворих на туберкульоз органів дихання; оптимальне контрольоване лікування аж до повного вилікування.

**Ключові слова:** туберкульоз, захворюваність, поширеність, лікування.

**Information about the authors**

1. Yurii Valetskyi; Head of the Department of Nursing and Emergency Medicine of the Municipal Institution of Higher Education "Volyn Medical Institute" of the Volyn Regional Council (2, Lesya Ukrayinka Str., Lutsk, 43016); Doctor of Medicine, Professor; +380(66) 105 97 75; waletski@gmail.com; <https://orcid.org/0000000314177846>
2. Roman Nowobilski; Jagiellonian University, Medical College, Faculty of Health Sciences, Head of Unit of Rehabilitation in Internal Medicine (Kraków, +48 602 742 933); Doctor of Medicine, Professor; roman.nowobilski@uj.edu.pl
3. Ruslana Valetska; Associate Professor of the Department of Nursing and Emergency Medicine of the Municipal Institution of Higher Education "Volyn Medical Institute" of the Volyn Regional Council (2, Lesya Ukrayinka Str., Lutsk, 43016); PhD; +380(66) 337 90 66; ruslana.valetska@gmail.com
4. Sergey Kalinchuk; Associate Professor of the Department of Nursing and Emergency Medicine of the Municipal Institution of Higher Education "Volyn Medical Institute" of the Volyn Regional Council (2, Lesya Ukrayinka Str., Lutsk, 43016); PhD; +380(50) 591 42 50; sergeykalinchuk@gmail.com
5. Ostap Yatskevych; Associate Professor of the Department of Internal Medicine N 1 Danylo Halytsky Lviv National Medical University (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD; 26, K. Levytskogo Str., Lviv, 79005; yaoya@ukr.net, <https://orcid.org/0000000217748897>
6. Vitaliia Nychyporuk; Master's of Medicine, Municipal Institution of Higher Education "Volyn Medical Institute" of the Volyn Regional Council (2, Lesya Ukrayinka Str., Lutsk, 43016); +380(99) 438 64 21; vitaliia\_nychyporuk@vmi.volyn.ua



**Z. Bilous<sup>1</sup>, N. Grechkivska<sup>2</sup>, L. Kobak<sup>1</sup>,  
N. Drobinska<sup>1</sup>, M. Butynska<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Addressing Occupational Diseases; Integrating the Discipline at Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**Introduction.** Occupational diseases result from exposure to harmful factors in the work environment and poor working conditions. These factors can directly or indirectly cause health problems in employees. Occupational diseases are more likely to occur under specific working conditions than in the general population. The nature of these diseases is determined by the way harmful factors or combinations of factors affect a person during work, as well as the strength, concentration, and duration of their impact [1-3].

The establishment of specialized clinics for occupational diseases during the early twentieth century represented a significant advancement in the field. Milan's pioneering institution, founded in 1910, served as a model for similar facilities worldwide. Meanwhile, the Ukrainian Institute of Occupational Medicine, established in 1923 and now known as Kharkiv Research Institute of Occupational Health and Diseases, played a pivotal role in Ukraine. The official list for diagnosing occupational diseases, ratified in Ukraine in 1928, serves as the basis for determining such conditions [1].

Within the broader framework of training for a master's degree in medicine, the study of occupational diseases has long been and remains an essential discipline. The primary objective of this course is to equip students with the skills necessary for examining patients, taking appropriate action, and treating the most prevalent occupational diseases. Moreover, it aims to familiarize them with organizational measures for preventing such diseases, principles of professional selection, and labor examination. Developing the ability to recognize the presence of occupational diseases in patients is crucial. This not only addresses medical concerns related to preventing the onset and progression of these diseases among workers, but also addresses socio-economic issues, including retaining the nation's workforce and reducing social disability payments.

**The aim of the study.** To examine the issue of occupational diseases and the teaching methods employed in

this area at Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

**Materials and methods.** In conducting the study, we utilized content analysis, systematic and comparative analysis, and the bibliosemantic method to review current research on the contemporary understanding of occupational diseases. Relevant literature was sourced from scientometric databases such as PubMed-NCBI, Medline, ResearchGate, Cochrane Library, and EMBASE using specific keywords like "occupational diseases" and "competencies."

Our analysis focused on the allocation of hours for the teaching of "Occupational Diseases" to an average student group at Danylo Halytsky Lviv National Medical University since 2005 till 2024. We recorded total number of hours, hours designated for lectures and practical classes, and time spent on writing medical histories for this discipline. Our findings for academic year 2023/2024 closely resemble those of the academic year 2022/2023.

**Results and discussion.** According to the latest report by the World Health Organization (WHO), an estimated 160 million cases of occupational diseases are recorded annually, resulting in a mortality rate of approximately 1.7 million individuals each year. Notably, the average incidence of occupational diseases in Ukraine, as reported by the WHO Office for Europe, stands at about 13 per 100,000 people, whereas these rates are 43 and 30 per 100,000 people in the European Union and all European countries, respectively [4].

A substantial trend in the detection of occupational diseases in Ukraine is its wave-like nature, with a significant wave emerging in 2000 and persisting to the current day. This heightened detection may be attributed to the enactment of the Laws of Ukraine "On Occupational Safety and Health" and "On Compulsory State Social Insurance of Workers against Occupational Accidents and Occupational Diseases that Caused Disability," as well as the establishment of the Social Insurance Fund

for Occupational Accidents and Diseases. These legislative and institutional measures have augmented the financial compensation for health impairments resulting from working conditions [4].

The determination of occupational diseases is carried out by a specialized commission comprising experts from specialized clinics, in accordance with the approved list by the Ministry of Health. The process is governed by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine N 1662 dated 08.11.2000, "On Approval of the List of Occupational Diseases (Annex 1)," as amended by subsequent resolutions and the "Instruction on the Application of the List of Occupational Diseases" N 374/68/338 of 29.12.2000. Additionally, the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine N 1112 of 25.08.2004 outlines the "Procedure for Investigation and Record Keeping of Accidents, Occupational Diseases, and Accidents at Work."

In Ukraine, respiratory system disorders are prevalent among occupational diseases due to a significant number of individuals working in environments with industrial dust, as well as professions involving exposure to high or low atmospheric pressure.

According to the State Statistics Committee of Ukraine, nearly one in three individuals employed in production (28.9 %) works in conditions that do not meet sanitary and hygienic standards. Industries with the highest risk of occupational diseases include coal mining (74.1 % of workers in unfavorable conditions), metallurgy (59.6 %), gas (55.6 %), oil and gas (50.6 %), and chemical and petrochemical industries (43.2 %) [4].

The educational and professional program (EPP) in the field of Medicine at the second (master's) level of higher education has been meticulously designed to align with the stipulations set forth in the Standard of higher education for the second (master's) level, specifically in the field of Health Care and the specialty of Medicine. This program, as outlined and enforced by the Ministry of Education and Science of Ukraine through Order N 1197 dated 08.11.2021, encompasses the requisite European Credit Transfer System (ECTS) credits, a comprehensive list of graduate competencies, the normative content of training for higher education applicants, the certification process, and the requirements for internal quality assurance of higher education. The foundational principles of this educational and professional program are based on a multitude of regulatory documents, thus providing a robust framework for the training of aspiring professionals in the field of Medicine.

The Educational Program Portfolio (EPP) facilitates the realization of the pedagogical cycle in line with the seventh level of the National Qualifications Framework (NQF) of Ukraine, which aligns with the second level of the European Higher Education Area (Frameworks of Qualifications in the European Higher Education Area - FQ-EHRA) and the seventh level of the European Qualifications Framework (European Qualifications Frameworks 3 level - EQF-LLL). It enables the acquisition of specialized conceptual knowledge encompassing contemporary

scientific advancements in the professional domain or area of expertise, serving as the bedrock for original thought, research, and critical analysis of issues within and at the fringes of knowledge domains.

The study of "Occupational Diseases" necessitates the development of specific competencies by the learner [6], comprising integral, general, and professional proficiencies.

The integration of competencies entails the adept application of acquired general and professional skills to address intricate challenges within the medical profession and practical issues in the realm of healthcare, as dictated by specific catalogues of disease symptoms and syndromes, emergency situations, physiological conditions, diseases necessitating specialized patient management, medical procedures, as well as considerations pertaining to forensic and military evaluations, or other intricate problem-solving requirements, encompassing research and innovation in the medical domain. This skill set also encompasses the capacity for independent and continuous learning.

The encompassed general competencies include:

1. Abstract thinking, analysis, and synthesis;
2. Acquisition and assimilation of contemporary knowledge;
3. Application of knowledge in practical scenarios;
4. Comprehensive grasp of the subject matter and professional practice;
5. Adaptability and adeptness in novel situations;
6. Informed decision-making;
7. Proficiency in collaborating within a team;
8. Strong interpersonal communication skills;
9. Proficiency in utilizing information and communication technologies;
10. Capability to search, process, and analyze information from diverse sources;
11. Resilience and determination in fulfilling tasks and responsibilities;
12. Consciousness of equal opportunities and gender-related issues;
13. Ability to comprehend their rights and obligations as a member of society, recognizing the value of a civil (free, democratic) society and the necessity for its sustainable development, as well as the principles of the rule of law, human and civil rights and freedoms in Ukraine;
14. Proficiency in preserving and advancing moral, cultural, and scientific values and accomplishments of society, grounded in an understanding of the history and developmental patterns of the subject, its position within the broader system of knowledge about nature and society and in societal development and technology, and the ability to engage in various types and forms of physical activity for active recreation and a healthy lifestyle.

Special (professional, subject) competencies encompass a range of essential skills, including:

1. Proficiency in gathering medical information about the patient and analyzing clinical data;
2. Ability to identify the necessary list of laboratory and instrumental studies and to evaluate their results effectively;

3. Capability to form a preliminary and clinical diagnosis of the disease;

4. Skill in selecting the appropriate mode of work and rest during the treatment and prevention of diseases;

5. Competence in prescribing proper nutrition during the treatment and prevention of diseases in patients of different age groups, including infants, children, adolescents, and adults;

6. Proficiency in determining the principles and nature of treatment and disease prevention in adults, as well as patients in childhood and adolescence;

7. Proficiency in managing emergency conditions in adults, children, and adolescents;

8. Competence in selecting strategies and delivering emergency medical care to a child;

9. Capability to execute medical and evacuation procedures;

10. Proficiency in conducting medical procedures;

11. Aptitude to address medical challenges in unfamiliar settings with limited information, while considering social and ethical responsibilities;

12. Proficiency in maintaining comprehensive medical records, including electronic documentation;

13. Ability to effectively communicate knowledge, conclusions, and arguments on healthcare issues to both specialists and non-specialists, including students;

14. Commitment to ethical principles in patient care and laboratory animal research;

15. Dedication to upholding professional and academic integrity, ensuring the reliability of scientific findings;

The competencies aligned with the NQF descriptors are outlined in a "Competency Matrix" [6, 7].

Given the unpredictable nature of occupational injuries to organs and systems, the development of occupational diseases, and their life-threatening implications, it is crucial for doctors across all specialties to be well informed about the clinical manifestations, specific actions, and treatment of such diseases.

From 2005 to 2024, the total hours dedicated to the "Occupational Diseases" course decreased by threefold (fig. 1). The highest number of academic hours (48) was documented in the 2009/2010 academic year, while the lowest (16) was observed in 2022 / 2023.

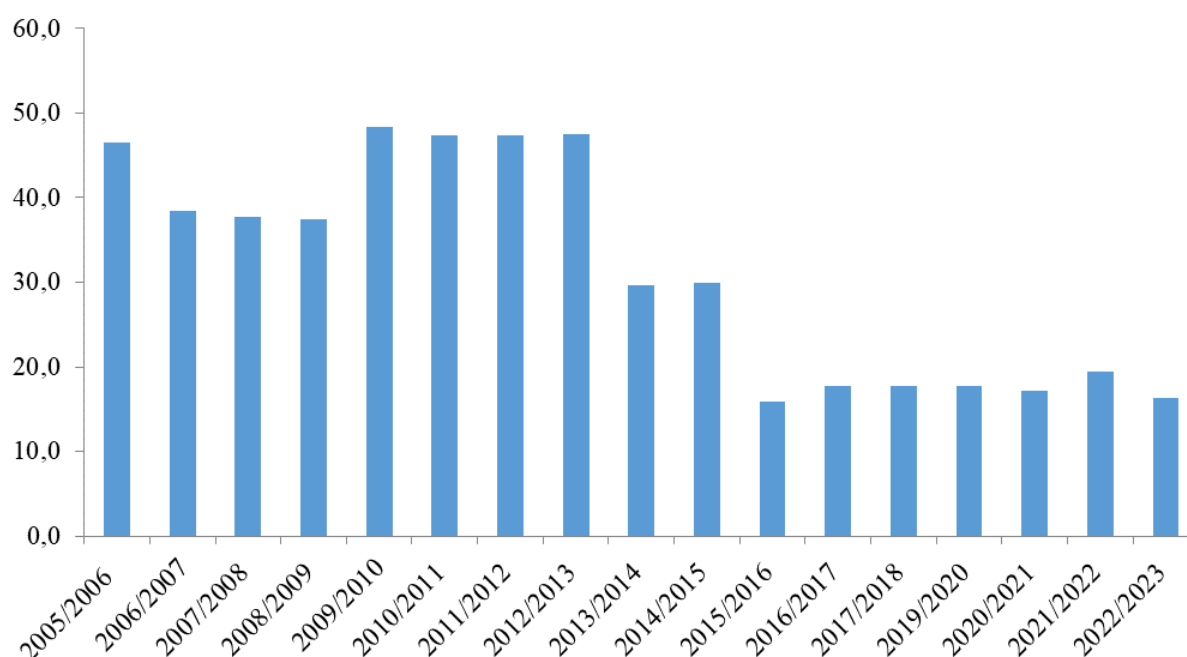


Fig. 1. The total number of academic hours in the discipline "Occupational Diseases" in 2005-2023.

**Note.** Calculated for one student group.

The allocation of hours for practical classes has significantly changed, as shown in fig. 2. The reduction in practical class hours corresponds to the overall decrease in academic hours for the course "Occupational Diseases" during the period under investigation.

Given that the Department of Internal Medicine No. 1 of LNMU is based in the specialized occupational pathology department of the Lviv Regional Clinical Hospital, students now have the opportunity to work directly with relevant patients. As a result, the time

required for processing and documenting a patient's medical history has been reduced during this period (fig. 3).

The academic hours allocated to lecture presentation of relevant material have undergone a significant reduction, as illustrated in fig. 4. In the 2005/2006 academic year; the maximum number of hours per academic group was 18. However, since the 2013/2014 academic year, this allocation has been reduced by a factor of three.

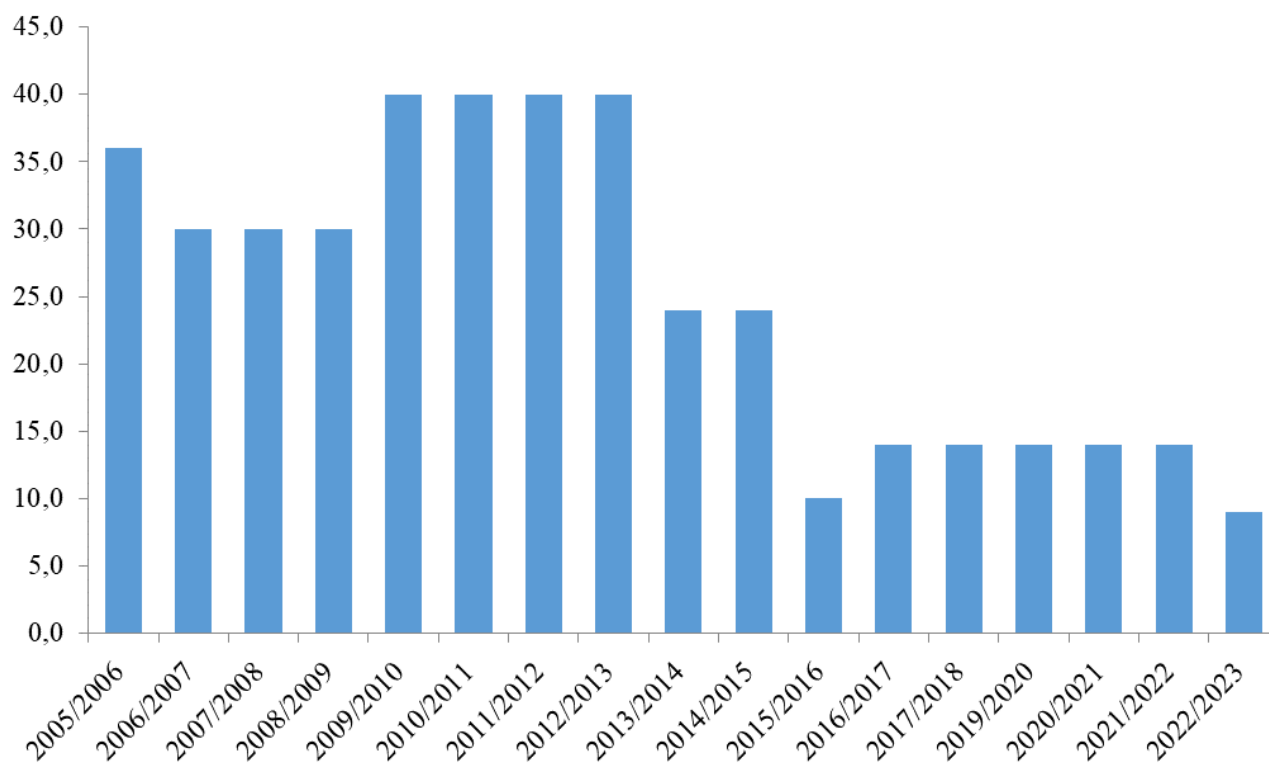


Fig. 2. Number of hours for practical classes in 2005-2023.

**Note.** Calculated for one student group.

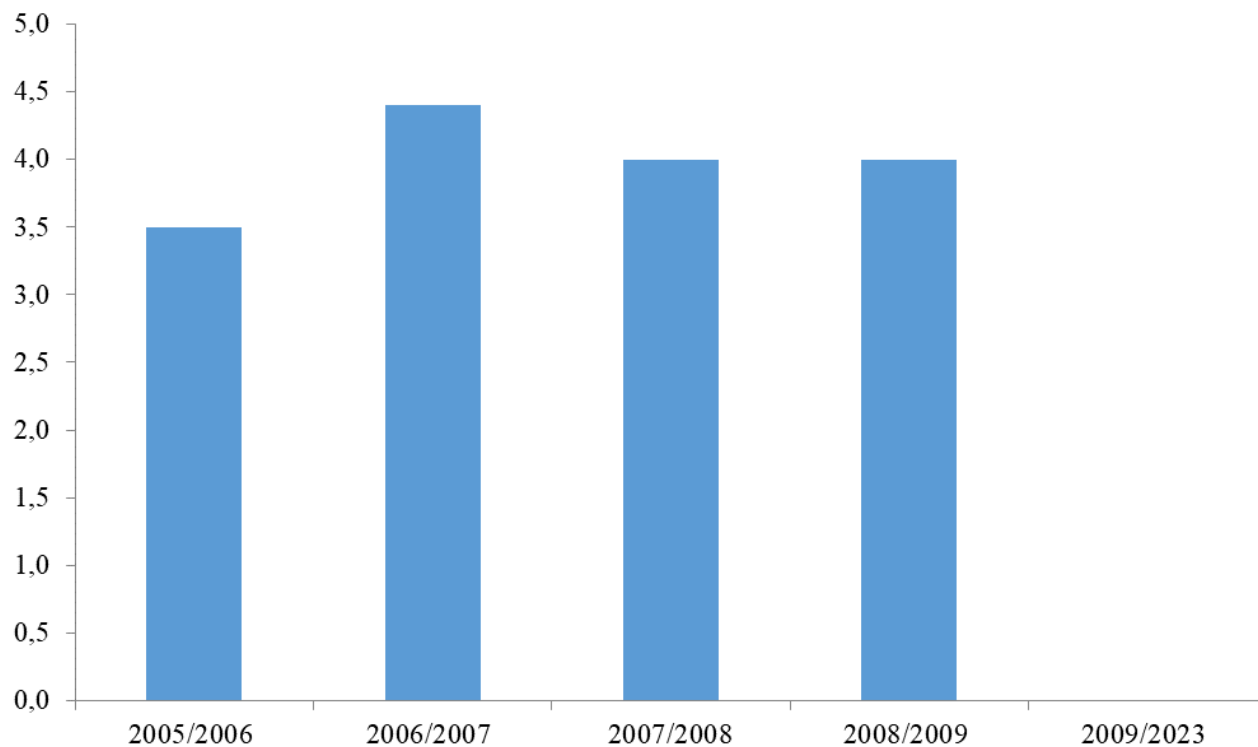


Fig. 3. Number of hours spent on writing a medical history of a patient with occupational pathology in 2005-2023.

**Note.** Calculated for one student group.

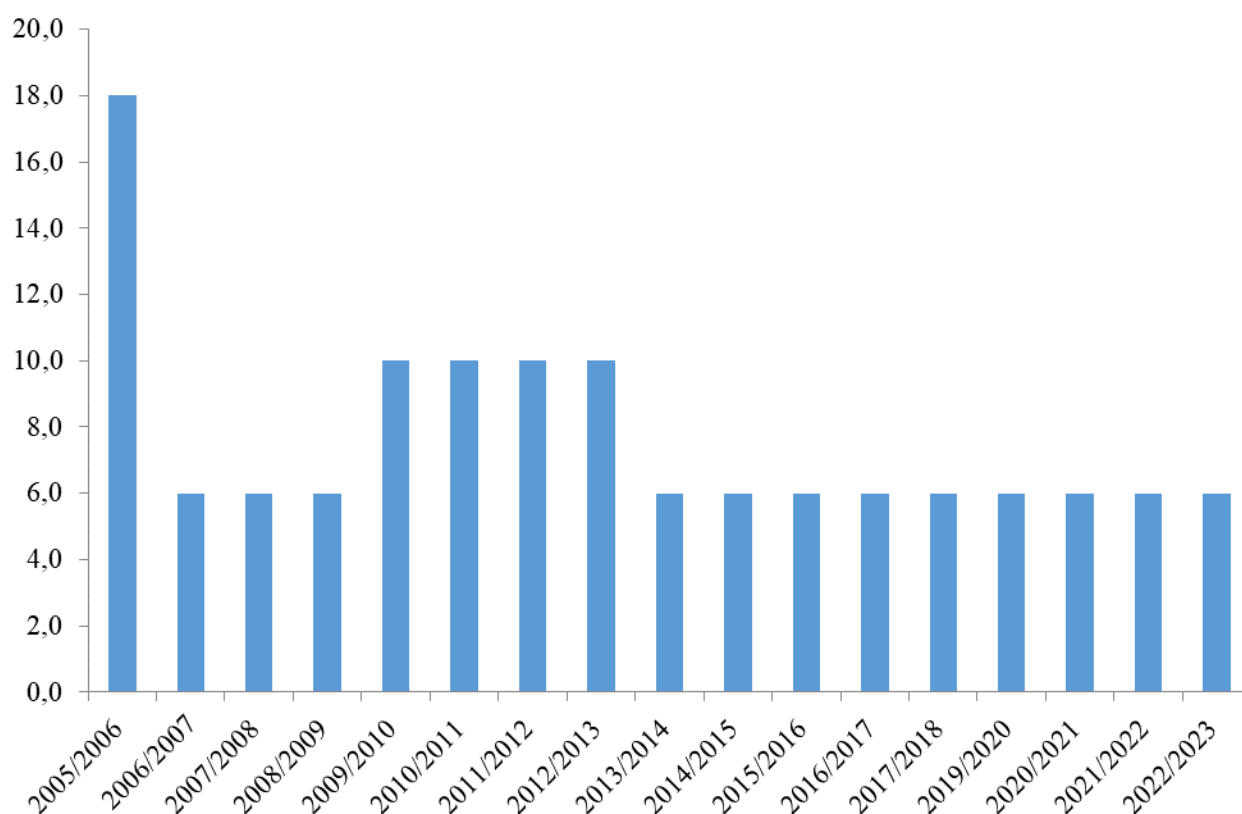


Fig. 4. Number of lecture hours in 2005-2023 academic years.

**Note.** Calculated for one student group.

**Conclusions.** Occupational diseases present a significant challenge for the healthcare system, not only in Ukraine but also globally, in terms of both morbidity and mortality. Given the continued operation of industries with unfavorable or hazardous working conditions, it is unlikely that there will be a rapid reduction in these indices.

Between 2005 and 2024, there has been a significant reduction in the total number of hours and the hours allocated for lectures and practical classes in the educational and professional syllabus for the discipline "Occupational Diseases." Additionally, no hours have been allocated for writing a medical history for nearly a decade.

This negative trend limits the amount of processed information available for the second (master's) level of education, even if all competencies, relevant knowledge, and skills in the discipline "Occupational Diseases" are acquired.

We recognize the potential for enhancing the study "Occupational Diseases" through the incorporation of various didactic methods in the educational process. This necessitates an increase in the allocated academic hours to further improve the professional development of higher education students specializing in the field of 22 "Health Care," particularly within the specialty of 222 "Medicine."

## References

1. Державна служба статистики України. Доступно: <http://www.ukrstat.gov.ua/> (State Statistics Service of Ukraine. Available from: <http://www.ukrstat.gov.ua/>)
2. Каминіна ІВ. Професійні захворювання. Запоріжжя; 2019. 26 с. (Kaminina IV. Occupational diseases. Zaporizhzhia; 2019. 26 p.).
3. Капустник ВА, Костюк ІФ, ред. Професійні хвороби: підручник (ВНЗ IV рівня акредитації). Київ: Медицина; 2017. 5-е вид. 536 с. (Kapustnyk VA, Kostyuk IF, ed. Occupational diseases: a textbook (University of the IV level of accreditation). Kyiv: Medicine; 2017. 536 p.).
4. Нагорна АМ, Соколова МП, Кононова ІГ. Епідеміологічні дослідження професійного здоров'я в Україні. Український журнал з проблем медицини праці. 2018;4(57):3–20 (Nagorna AM, Sokolova MP, Kononova IG. Epidemiological studies of occupational health in Ukraine. Ukrainian Journal on Problems of Occupational Medicine. 2018;4(57):3-20).
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1197 від 08.11.2021 р. «Про затвердження стандарту вищої освіти зі спеціальності 222 Медицина для другого (магістерського) рівня вищої освіти» (Order of the Ministry of Health of Ukraine N 1197 dated Nov. 8, 2021 "On approval of the standard of higher education in the specialty 222 Medicine for the second (master's) level of higher education").

6. Робоча програма навчальної дисципліни ОК 25.5 «Професійні хвороби». Доступно: <https://shorturl.at/sQS39> (Work program of the educational discipline BC 25.5 "Occupational diseases". Available from: <https://shorturl.at/sQS39>).
7. Хухліна ОС, Шумко ГІ, Мандрик ОЄ. Професійні хвороби: навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації. Чернівці; 2017. 427 с. (Khukhlina OS, Shumko GI, Mandryk OE. Occupational diseases: a study guide for students of higher medical educational institutions of III-IV levels of accreditation. Chernivtsi; 2017. 427 p.).

The article was submitted to the editorial board on March 7, 2024.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Addressing Occupational Diseases; Integrating the Discipline at Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Z. Bilous, N. Grechkivska, L. Kobak, N. Drobinska, M. Butynska

**Introduction.** Occupational diseases are those that result from exposure to unfavorable, harmful, or dangerous factors in the production environment and work process. These factors can directly or indirectly cause health disorders in employees. Professional pathology has long been and continues to be a crucial component of a physician's comprehensive training, culminating in the attainment of a master's degree. The primary objective of the occupational diseases learning curriculum is to instruct students in the techniques of patient examination, diagnosis, and treatment of prevalent occupational ailments, as well as in organizational strategies to prevent their occurrence, and the principles of professional selection and labor examination. It is essential to maintain vigilance in identifying and addressing occupational diseases in patients. Doing so will not only help in addressing medical concerns related to prevention and the escalation of severity among working individuals, but also in mitigating social and economic issues. These include preserving the productivity of the nation's workforce and reducing the need for social benefits due to work incapacity. Given the unpredictable nature and life-threatening potential of certain pathologies, it is imperative that doctors across all specialties possess knowledge about the clinical aspects, specific diagnostic features, and treatment of occupational diseases. Mastering the discipline "Occupational diseases" involves obtaining certain competencies by students.

**The aim of the study.** To examine the issue of occupational diseases and the teaching methods employed in this area at Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

**Materials and methods.** The analysis of the number of hours allocated to the average statistical group of students during the period since 2005 till 2023 at Danylo Halytsky Lviv National Medical University has been conducted.

**Results.** During period under investigation, there was a threefold decrease in the total number of hours, as shown in graph 1. The maximum number of academic hours - 48 - was documented in academic year 2009-2010, and the minimum - 16 - was in 2022-2023. The number of academic hours allocated for practical classes has also undergone significant changes, as depicted in graph 2. The number of practical hours is calculated for one academic group. The decline in the number of hours for practical classes corresponds to the decrease in the total number of academic hours in the discipline "Occupational diseases" for the specified period. During this period, the hours for writing and processing the medical history of a patient with symptoms of an occupational disease were reduced. Academic hours for the lecture presentation of the material were also significantly reduced: the maximum hours per student group was 18 – in academic year 2005-2006, and till academic year 2013-2014 it was reduced threefold. The indices for academic year 2023-2024 are similar to those of the period 2022-2023.

**Conclusion.** Occupational diseases have been and continue to be a significant issue within the healthcare system, not only in Ukraine, but worldwide, in terms of both morbidity and mortality rates. Given the efficient functioning of industries with unfavorable or harmful working conditions, there is little chance for a rapid decrease in these indices. Between the academic years 2005-2006 and 2023-2024, there has been a notable reduction in the total number of academic hours and hours allocated for lectures and practical classes in the discipline "Occupational diseases." Furthermore, there has been a complete absence of hours allocated for writing the history of the disease for almost a decade. This concerning trend, despite the acquisition of relevant knowledge and skills, significantly limits the amount of processed information at the master's level of education. We believe that improving the "Occupational diseases" syllabus can be achieved by engaging various didactic mechanisms into the learning curriculum

for this discipline. This improvement requires an increase and a fixed number of academic hours to support the professional growth of students in higher education, particularly those in the field of 22 "Healthcare" and the specialty of 222 "Medicine".

**Keywords:** occupational diseases, competences.

## Погляд на проблему професійних хвороб; викладання цієї дисципліни у Львівському національному медичному університеті імени Данила Галицького

З. О. Білоус, Н. В. Гречківська, Л. О. Кобак, Н. В. Дробінська,  
М. І. Бутинська

**Вступ.** Професійні хвороби досі є у списку не подоланих людством хвороб. Постійні вдосконалення і модернізація технологічних процесів, контроль за умовами праці, дотримання санітарних норм не забезпечують повноцінного зникнення нозологій, об'єднаних професійними чинниками та шкідливостями.

Професійні хвороби посідають важливе місце в підготовці спеціаліста за напрямом 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» під час отримання знань, умінь і навичок згідно зі стандартом вищої освіти, який забезпечується набуттям здобувачем освіти основних компетентностей (інтегральних, загальних і фахових).

**Мета.** Дослідити проблему професійних хвороб та викладання цієї дисципліни у Львівському національному медичному університеті імени Данила Галицького.

**Матеріали й методи.** Проаналізовано динаміку змін кількості академічних годин упродовж 2005/2024 навчальних років, виділених для подання лекційного матеріалу, практичних занять і написання студентом історії хвороби з дисципліни «Професійні хвороби».

**Результати.** За вказаний період виявлено зменшення загальної кількості академічних годин утрічі, що відповідно відбилося на їхній кількості для лекцій і практичних занять, хоча формально «матриця компетентностей» передбачає успішне засвоєння матеріалу з дисципліни «Професійні хвороби».

**Висновки.** Професійні хвороби були і є важливою проблемою системи охорони здоров'я не лише в Україні, а й у всьому Світі.

Із 2005 по 2024 навчальні роки, згідно з освітньо-професійною програмою навчальної дисципліни «Професійні хвороби», суттєво скоротилися як загальна кількість годин, так і кількість годин, виділених на лекції та практичні заняття, а години для написання історії хвороби за майже 10 крайніх років не були виділені зовсім.

**Ключові слова:** професійні хвороби, умови праці, компетентності.

### Information about the authors

1. Zoryana Bilous; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD, Associate Professor; 15 Osvytska St., Lviv, 79066; +38(097) 333 51 47; zoryanabilous@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8301-2474>
2. Nataliia Hrechivska; Bogomolets National Medical University, Acting Director of the Educational and Research Center (13, Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01601; +380(44) 360 78 80); Doctor of Medicine, Professor; +380(95) 845 99 34; nv.grechkovska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6497-2149>
3. Lyubov Kobak; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD, Assistant Professor; 7, Hrabianky Str., Lviv, 79053; +380(67) 585 20 10; <https://orcid.org/0000-0002-2700-4007>
4. Nataliia Drobinska; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); PhD, Assistant of the Department; 30, Shota Rustaveli Str., Lviv, 79005; +380(93) 112 59 91; doktornataliia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>
5. Marta Butynska; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69, Pekarska Str., Lviv, 79010; +380(32) 276 97 63); Assistant Professor; 46, Naukova Str., Lviv, 79060; +380(97) 906 03 91; didukhmarta12@gmail.com

**W. Maksymowych**

University of Alberta, Edmonton, Canada

## The 14-3-3 $\eta$ Biomarker Platform for Diagnosis and Prognostic Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis

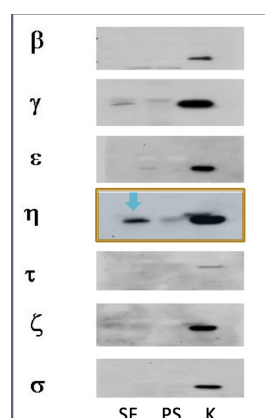
**Introduction.** It is now well-established that early identification of patients with rheumatoid arthritis (RA) is essential for ensuring optimal outcomes from treatment [3, 9]. Consequently tools must be provided at the level of primary care physicians that are feasible and have sufficient diagnostic accuracy to enable early identification of RA among the many causes of arthralgia. Several algorithms have been reported for early identification of RA, but these are complex while currently available lab tests, such as rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) lack sensitivity [4, 19, 20, 26]. Beyond early diagnosis, there is a major unmet need for modifiable prognostic biomarkers that help predict progression of structural joint damage in patients with RA, especially in early disease where treatment intervention is expected to be most effective [14]. This is emphasized in prospective cohorts demonstrating that clinical and laboratory outcomes used in routine practice account for only about 30.0 % of the prognostic risk for progression of radiographic joint damage in the hands and feet [8]. Growing evidence demonstrates that a diagnostic and prognostic platform based on evaluation of the 14-3-3 $\eta$  protein and its modifications may help address these unmet needs.

**The aim of the study.** To review the literature regarding the 14-3-3 $\eta$  biomarker platform for diagnosis and prognostic monitoring of patients with rheumatoid arthritis.

**Materials and methods.** Content analysis, the method of systematic and comparative analysis, and the bibliosemantic method of studying the current scientific research related to the 14-3-3 $\eta$  biomarker platform for diagnosis and prognostic monitoring of patients with RA were used. Sources were searched in scientometric databases: PubMed, Medline, Springer, GoogleScholar, ResearchGate using keywords: RA, diagnosis, prognosis, 14-3-3 $\eta$ , biomarker. 30 sources were selected and analyzed, which highlight the features of the 14-3-3 $\eta$  biomarker platform for diagnosis and prognostic monitoring of patients with RA.

**Results and discussion.** 14-3-3 $\eta$  is a ubiquitous intracellular protein that belongs to a family of seven isoforms that share 50.0 % amino acid homology,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\eta$ ,  $\tau$ ,  $\zeta$ ,  $\sigma$ , and are found in the nucleus, cytoplasm, and cell membrane where they appear to interact with a particular phosphorylated threonine-serine motif [18]. These proteins form homo- or hetero-dimers that lead to the formation of amolecular groove that may interact with an extensive array of proteins involved in essential cellular processes such as signaling pathways, protein trafficking, repair and replication of deoxyribonucleic acid (DNA), and cellular transport [11, 30]. Specific suppression of 14-3-3 expression in a glioma cell line using small interfering RNA (siRNA) has also demonstrated that this leads to decreased cell proliferation followed by apoptosis [5]. It has also been reported that 14-3-3 proteins are constituents of exosomes and that extracellular expression of 14-3-3 proteins occurs when certain cell types, such as immune cells, macrophages and dendritic cells, are activated to release exosome into the extracellular space during inflammation [23].

The specific relevance of 14-3-3 $\eta$  to RA first became evident when it was reported that the 14-3-3 $\eta$  isoform was selectively expressed in synovial fluid of patients with RA in immunoblot experiments (fig. 1) [12].



*Fig. 1.* Immunoblot of 14-3-3 protein isoforms detected in synovial fluid (SF) and peripheral serum (PS) of a patient with RA. Keratinocyte lysate (K) constitutes a positive control.

Moreover, it was shown that this was also observed in skin fibroblasts, and this correlated with expression of metalloproteinases (MMP), especially MMP-1 and MMP-3. Subsequently, it was shown that serum levels were considerably higher in RA patients compared to healthy controls [15]. A recent study postulated that extracellular secretion of 14-3-3 $\eta$  in RA was due to tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ )-induced necroptosis of macrophages and tested this hypothesis using double-fluorescent immunostaining of synovial tissue from RA patients with antibodies against various cell markers and 14-3-3 $\eta$  [24]. The 14-3-3 $\eta$  protein was not expressed in cluster of differentiation (CD) 4+T cells but was expressed in CD68+ macrophages from synovium but not lung tissue and was detected at the surface layer as well as within the synovial tissue. It was also detected in the surface layer of synovial tissue obtained from patients with osteoarthritis (OA) but not within the synovium. Colocalization was observed with peptidylargininedeiminase 4 (PAD4), which induces citrullination, in both CD68 positive macrophages and CD 55 positive fibroblast-like synoviocytes. Exposure of macrophages from healthy donors demonstrated that TNF $\alpha$  induced redistribution of cellular 14-3-3 $\eta$  and PAD4

from the cytoplasm to the nucleus in addition to necroptosis mediated by increased phosphorylation of Mixed Lineage Kinase Domain-Like protein (MLKL), the terminal protein in the pro-inflammatory necroptotic cell death program. This was accompanied by the release of a large amount of 14-3-3 $\eta$  in the culture supernatant. These effects were specific to TNF $\alpha$  and not observed with interleukin (IL)-1, IL-6/s, IL-6R, or IL-21 indicating that exocytosis was not the primary mechanism for the secretion of 14-3-3 $\eta$ .

Once 14-3-3 $\eta$  is secreted it may then be considered a foreign protein by the immune system and antibodies to native 14-3-3 $\eta$  have indeed been detected in patients with RA and may have diagnostic utility (vide infra) [13]. In addition, in view of the colocalization of 14-3-3 $\eta$  with PAD4 in the rheumatoid synovium it is perhaps not surprising that there is evidence of citrullination of 14-3-3 $\eta$ . Citrullinated 14-3-3 $\eta$  elicits a humoral response and so there are antibodies to both native as well as citrullinated 14-3-3 $\eta$ . Consequently, the 14-3-3 $\eta$  biomarker platform is comprised of 4 entities as outlined in fig. 2.

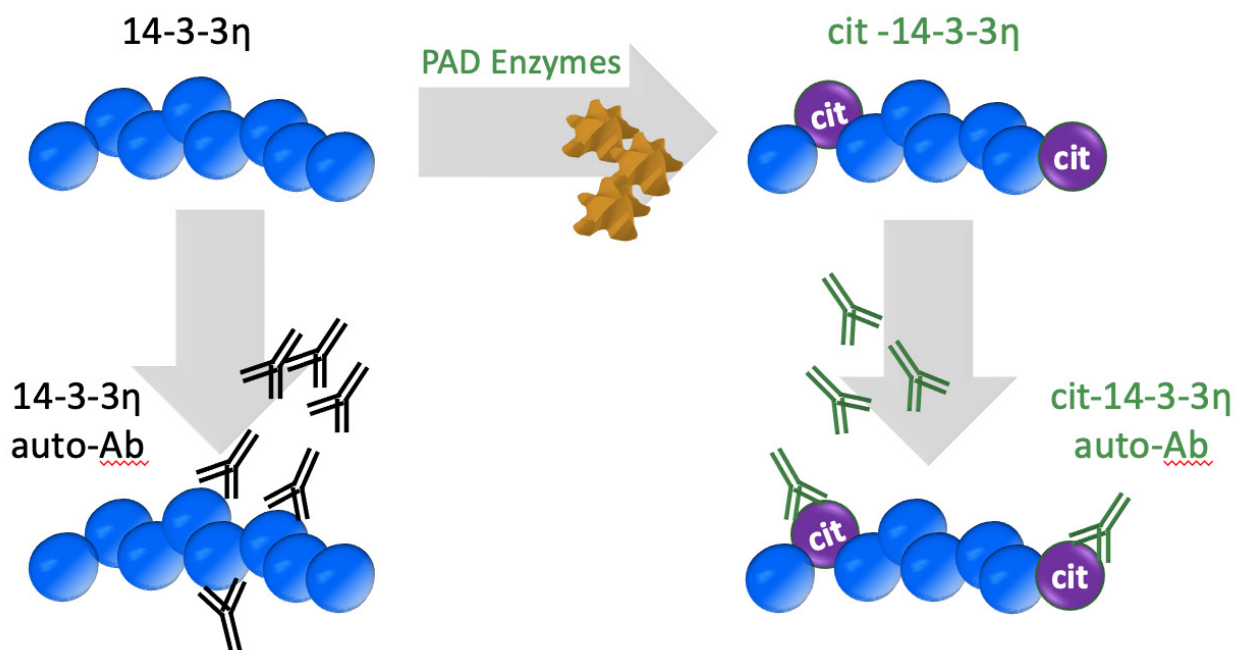


Fig. 2. Extracellular 14-3-3 $\eta$  may induce autoantibodies to the native protein. The protein may also undergo citrullination and this may also induce antibodies to the citrullinated protein in RA.

Development of an enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA)-based methodology for identification of 14-3-3 $\eta$  allowed the testing of large numbers of sera from patients with RA as well as patients with other rheumatic disorders and unrelated autoimmune diseases [15]. The initial validation of this assay according to the principles established by the Soluble Biomarker Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Working Group [14],

confirmed that levels of this biomarker did not vary according to age, gender, prolonged maintenance at room temperature, frequent freeze-thaw cycles, or interfering factors in the blood of RA patients, such as RF.

Is there a role for 14-3-3 $\eta$  in the immunopathogenesis of RA? The extracellular expression of this biomarker in peripheral blood and serum could be a consequence of inflammatory processes and not have any direct etiologi-

cal role in the initiation and/or perpetuation of inflammation. This question was evaluated using recombinant 14-3-3 $\eta$  at concentrations that may be observed in RA patients in direct cell stimulation studies involving a variety of different cell lines [16]. A dose-dependent effect was observed on several inflammatory cascades that have been implicated in the pathogenesis of RA, including janus kinase/signal transduction and transcription activation (JAK-STAT), stress-activated protein kinase/c-Jun kinase (SAPK/JNK), mitogen-activated protein kinase/

extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK), and this was primarily observed in cells of the innate immune system and a monocytic cell line, human leukemia monocytic cell line (THP1). By contrast, no effect was observed on other pathways, such as nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) or p38-MAPK. Moreover, this was accompanied by increased transcription of pro-inflammatory cytokines IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF $\alpha$ , macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1 $\beta$ ), and macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) (fig. 3).

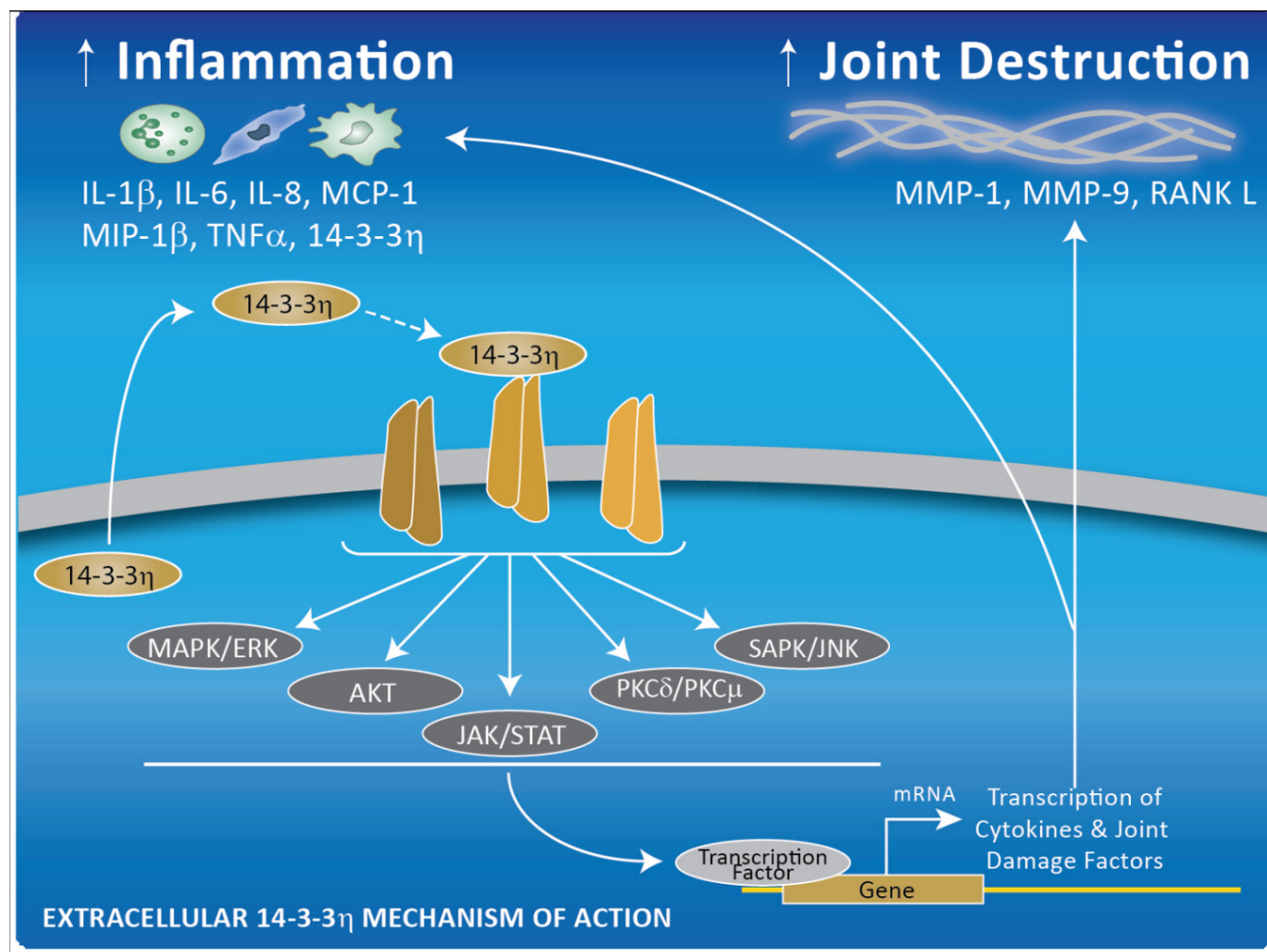


Fig. 3. 14-3-3 $\eta$  as a novel mediator of inflammation inducing several inflammatory signalling cascades and increased expression of proinflammatory cytokines, metalloproteinases, and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), implicated in the pathogenesis of RA.

There was also increased expression of cartilage degrading metalloproteinases, especially MMP1, MMP3 and MMP9, and RANKL, supporting a pathogenetic role in cartilage and bone erosion. A particularly interesting aspect of these experiments was the demonstration that 14-3-3 $\eta$  regulates its own expression in a positive feedback loop. It should be noted that the stimulatory effects of 14-3-3 $\eta$  differ from TNF $\alpha$  in that the latter cytokine activates the NF- $\kappa$ B and p38MAPK pathways and so the impact of 14-3-3 $\eta$  does not appear to be a consequence of its regulation of TNF $\alpha$ .

The diagnostic utility of 14-3-3 $\eta$  was first assessed in 619 subjects of whom 99 had early RA with median duration of 3.4 months, 135 had established RA according to the American College of Rheumatology (ACR) 1987 criteria, and 385 were controls comprised of 189 healthy subjects, 67 with ankylosing spondylitis (AS), 20 with connective tissue disease (systemic lupus erythematosus (SLE)  $n = 10$ ; systemic sclerosis,  $n = 5$ ; H. Sjögren's syndrome,  $n = 5$ ), 45 with various inflammatory diseases (B. B. Crohn disease,  $n = 10$ ; ulcerative colitis,  $n = 10$ ; psoriasis,  $n = 10$ ;

type 1 diabetes,  $n = 10$ ; multiple sclerosis,  $n = 5$ ), 24 - with psoriatic arthritis (PsA), 30 - with osteoarthritis (OA), 5 - with osteoporosis, and 5 - with gout [15]. The optimal cut-off by receiver operator characteristic curve (ROC) analysis was estimated to be  $\geq 0.19$  ng/mL for distinguishing established RA patients from healthy controls. Sensitivity and specificity for detecting RA were 77.0 % and 92.6 %, respectively, positive and negative predictive values (PPV, NPV) were 0.70 and 0.80, respectively, and positive likelihood ratio (LR+) was 10.4. For the same cut-off, sensitivity and specificity were 64.0 % and 93.0 % in early RA (LR+ of 8.6), and when comparing established RA with all controls, sensitivity and specificity were 77.4 % and 86.0 %, respectively, and LR+ was 8.6. In early RA, sensitivity was 71.0 % when either anti-CCP or RF were positive, and this increased to 78.0 % with the addition of 14-3-3 $\eta$ . There were no correlations between levels of 14-3-3 $\eta$  and either C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Since this first report, 14-3-3 $\eta$  has been assessed for its diagnostic performance in patients across the world. A recent systematic review evaluated the literature for studies up to April 2021 and found 16 reports that used the 14-3-3 $\eta$  ELISA and reported sensitivity and specificity data in the English language literature [1]. However, not all studies reported the cut-off serum level for a positive test. Sensitivity varied from 50.0-100.0 % with 13/16 studies reporting sensitivity  $>60.0$  % while specificity ranged from 73.0-95.0 % with 12/16 studies reporting specificity  $>80.0$  %. Two previous meta-analyses provided pooled sensitivity of 73.0 % (95.0 % confidence interval (CI): 71, 75) and 63.0 % (95.0% CI: 60, 66) and the pooled specificity was 88.0 % (95.0% CI: 87, 90) and 90.0 % (95.0 % CI: 88, 91) [28, 29].

A recent prospective study from Egypt assessed 14-3-3 $\eta$  in 80 patients with early RA of  $\leq 6$  months duration (group I), 80 patients with established RA (group II), and 80 age- and sex-matched healthy controls [2]. Sensitivity and specificity of 14-3-3 $\eta$  was 86.7 % and 96.7 % in early RA, which was superior to sensitivity/specificity of RF (61.7 % / 81.3 %) and anti-CCP (68.3 % / 95.0 %). In contrast to the first study of 14-3-3 $\eta$ , a highly significant correlation was observed with ESR, CRP, Disease Activity Score (DAS), and ultrasonographic findings of joint inflammation. Moreover, serum levels decreased 6 months after institution of anti-TNF $\alpha$  therapy.

The variability in diagnostic performance across studies may relate to disease related factors, such as disease activity and severity, inclusion criteria such as disease duration, patterns of referral, and study design, such as the type of study cohort that was assessed. Nevertheless, there is consistency across studies in demonstrating comparatively high sensitivity and specificity in RA. Further prospective data from unselected cohorts would be helpful in assessing the incremental benefit to the current practice of assessing RF and anti-CCP. The magnitude of the unmet need is highlighted by recent data from a Danish nationwide register-based study from 1998-2018 which demonstrated that the age- and sex-standardized

incidence rate (IR) of seronegative RA was almost as high as the IR for seropositive RA [22].

There is a substantial unmet clinical need in the routine monitoring of patients with RA for a modifiable serological biomarker with the capacity to predict progression of structural damage. This impacts clinical practice because a prognostic biomarker would help determine when more intensive and/or a switch in disease-modifying antirheumatic disease (DMARD) therapy is indicated to reduce risk of progression to structural damage. In current daily practice, RF and anti-CCP are used to stratify patients according to prognostic risk, but these biomarkers are not useful for the longitudinal assessment of prognostic risk. CRP is commonly used in daily practice, but its prognostic role is limited to patients on conventional synthetic disease-modifying therapies [21]. Several matrix prediction models comprising combinations of variables with limited prognostic capacity have been proposed. A pooled analysis of 1306 DMARD-naïve patients with active early RA about to start methotrexate or leflunomide in observational cohorts (Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes (ESPOIR) and Leuven cohorts and clinical trials (Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE), BehandelStrategieën, Treatment Strategies, Trial (BeSt) and Swedish Pharmacotherapy (SWEFOT) trials) demonstrated that rapid radiographic progression (RRP), defined as change in the van der Heijde-modified Sharp Score of at least 5 points between baseline and 1 year, was determined by 4 predictors: RF positivity, presence of at least one RA erosion on X-rays, CRP  $> 30.0$  mg/l, number of swollen joints [27]. However, the primary factor contributing to risk of progression was the presence of structural damage on radiography at baseline, and in the absence of this, as is now common in current daily practice, the contribution of CRP was minimal.

A prognostic role for 14-3-3 $\eta$  in the development of joint damage was first suggested when it was observed that levels of this protein in joint fluid correlated with levels of metalloproteinases known to be associated with destruction of cartilage [12]. A Japanese study of 149 patients reported that 14-3-3 $\eta$ -positive patients had more severe disease with higher scores for DAS28-ESR, Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simple Disease Activity Index (SDAI), Tender Joint Count (TJC) 28, and Swollen Joint Count (SJC) 28 compared to 14-3-3 $\eta$ -negative patients [10]. Treatment with several therapeutics, especially biologics targeting TNF $\alpha$ , led to decreased serum levels of 14-3-3 $\eta$  by one year of follow up and those patients who reverted to negative 14-3-3 $\eta$  levels had a superior clinical response as compared to patients who remained positive. Baseline levels of 14-3-3 $\eta$  were particularly helpful in predicting response to tocilizumab. A Canadian study assessed 331 patients recruited to an early undifferentiated polyarthritis inception cohort at the University of Sherbrooke (Sherbrooke E-UPA cohort) [7]. Higher serum levels of 14-3-3 $\eta$  were observed in those patients positive for anti-CCP and/or anti-citrulli-

nated vimentin and a positive 14-3-3 $\eta$  test ( $\geq 0.19$  ng/ml) predicted more radiographic progression over 5 years. The optimal cut-off level of 14-3-3 $\eta$  for predicting progression was identified by ROC analysis as 0/50 ng/ml. Patients with levels  $\geq 0.50$  ng/ml were less likely to achieve clinical remission in response to treatment and radiographic progression was greater in those that did achieve remission when levels of 14-3-3 $\eta$  were persistently elevated at  $\geq 0.50$  ng/ml. A decrease in serum levels or reversion to negative ( $< 0.19$  ng/ml) was associated with less radiographic progression.

A further study of the Sherbrooke E-UPA cohort analyzed the independent predictive capacity of 14-3-3 $\eta$  alone and in combination with other serological biomarkers for radiographic progression over 5 years in 749 consecutive patients and 2155 patient evaluations [6]. Patients were treated according to a treat-to-target strategy aimed at achieving zero swollen joints. These investigators recognized that baseline values alone for clinical and laboratory predictors of radiographic progression are of limited value as these parameters are likely to change with treatment. Consequently, they evaluated combinations of biomarkers (CRP, RF, anti-CCP, 14-3-3 $\eta$ ) in longitudinal assessments over the 5-year time frame using a statistical technique that adjusts for within patient correlations of predictors that influence prognostic risk, namely, generalized estimating equations. During follow up, CRP levels changed in a responsive manner to treatment while anti-CCP levels were stable. There was intermediate variability in levels of RF and 14-3-3 $\eta$ . 14-3-3 $\eta$  was an independent predictor of radiographic progression but only in patients with elevated CRP. When all four biomarkers were positive, one in three patients were des-

tined to have radiographic progression of joint damage. The relative risk for progression in patients without joint damage at baseline was 20 and PPV/NPV were 30.0 % / 98.5 % if all 4 biomarkers were positive. Persistency of positivity for 14-3-3 $\eta$  was associated with more joint damage at 5 years as compared to patients who switched from positive to negative for 14-3-3 $\eta$ .

An alternative perspective to the evaluation of prognostic utility is the prediction of development of RA in patients presenting in primary care with complaints of arthralgia though without the finding of synovitis on clinical exam. A recent study assessed the predictive capacity of 14-3-3 $\eta$  in a prospective cohort of patients with arthralgia and absence of clinical synovitis though selected for positivity of either RF or anti-CCP [25]. The 14-3-3 $\eta$  protein was found in peripheral blood several years before the onset of RA and was significantly more frequent and at higher serum levels in patients developing RA (34.0 %) than in those who did not (14.0 %). However, generalized linear model analysis with RF and anti-CCP as obligatory factors did not demonstrate predictive capacity for 14-3-3 $\eta$  that was independent of RF and anti-CCP. This is not surprising in view of the co-occurrence of these biomarkers together with the study design feature selecting patients positive for either RF or anti-CCP. Further analysis will require evaluations of patients that have not been preselected for RF or anti-CCP positivity.

Preliminary studies have used 6 peptides derived from the ligand binding groove of 14-3-3 $\eta$  and the Meso Scale Discovery (MSD) electrochemiluminescent platform to identify antibodies to the native protein (fig. 4).

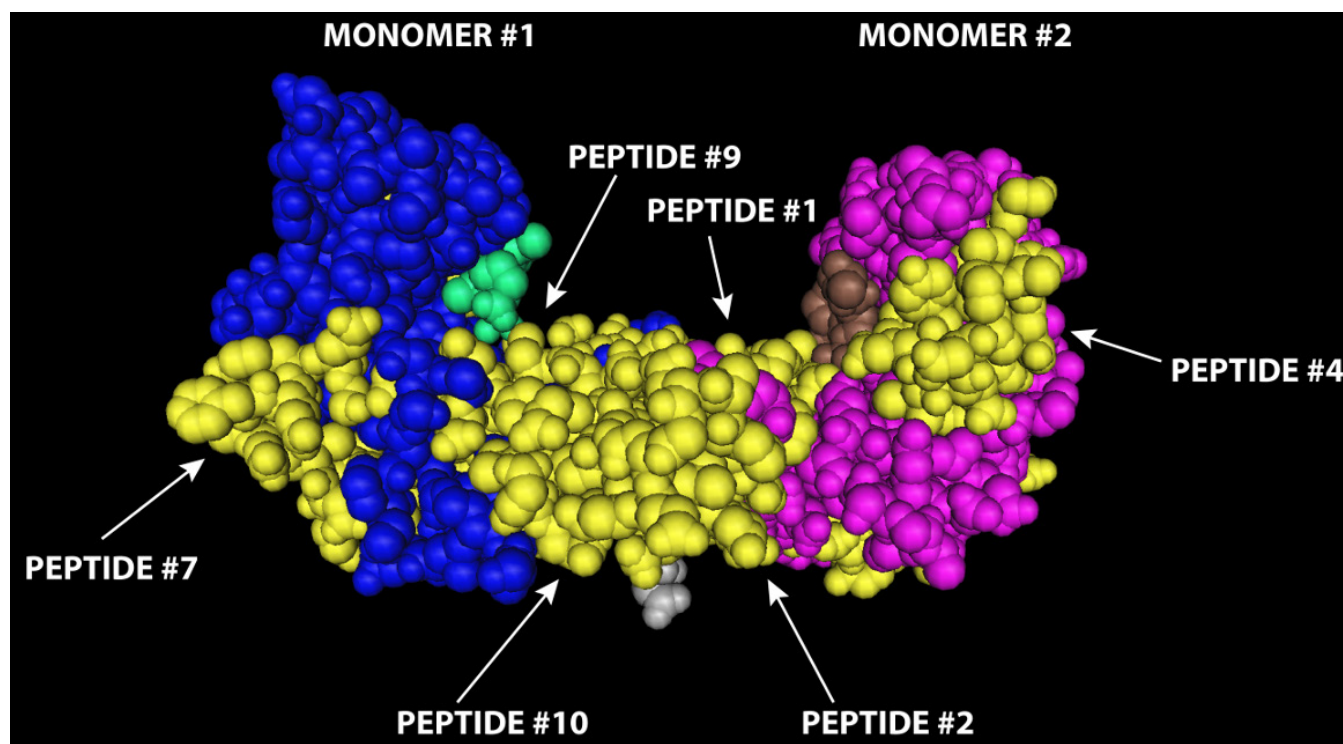


Fig. 4. Location of peptides around the ligand binding groove of 14-3-3 $\eta$  used to identify the presence of autoantibodies to the native protein.

These were assessed in 500 subjects of whom 114 had early RA of 1-3 months duration, 135 had established RA, 55 were healthy controls, 70 had other disorders (10 with SLE, 5 with systemic sclerosis, 5 with H. Sjögren syndrome, 5 with osteoporosis, 10 with B. B. Crohn disease, 10 with ulcerative colitis, 10 with psoriasis, 10 with Type 1 diabetes, 5 patients with multiple sclerosis) and 126 had other non-RA arthritides (67 with AS, 30 with OA, 24 with PsA, 5 with gout) [17]. ROC curve analysis comparing early RA with healthy controls generated an optimal cut-off of  $\geq 380.0$  U/ml where sensitivity was 73.0 % and specificity was 91.0 %, LR+ was 8.0, and PPV/NPV was 94.0 % / 62.0 %. The combination of the 14-3-3 $\eta$  protein and/or its autoantibodies identified 90.0 % of early RA patients, while positivity for any one of these together with RF or anti-CCP identified 94.0 % of such patients. The frequency of patients positive for the 14-3-3 $\eta$  autoantibodies declined over time in early RA patients.

A preliminary report indicated that 14-3-3 $\eta$  autoantibodies were differentially expressed in AS versus healthy controls and their levels were associated with the degree of inflammation visible on magnetic resonance imaging

(MRI) of the sacroiliac joints and with radiographic progression [17]. Further studies are warranted using an assay platform that is feasible for widespread clinical use.

**Conclusions.** The 14-3-3 $\eta$  protein is selectively found in the joints and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. It has properties of an inflammatory mediator in culture experiments involving monocytic and innate immune cells and levels in rheumatoid arthritis patients correlate with those of metalloproteinases associated with cartilage degradation. Studies conducted globally as well as meta-analyses demonstrate it has high diagnostic utility for rheumatoid arthritis and complements the diagnostic information provided by rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide. Levels may be reduced by various therapies and lack of impact of treatment on serum levels is associated with a worse outcome. Longitudinal studies and serial assessment of 14-3-3 $\eta$  demonstrate that higher levels increase the risk for future joint damage in rheumatoid arthritis. These data should be replicated in additional cohorts.

## References

1. Abdelhafiz D, Kilborn S, Bukhari M. The role of 14-3-3  $\eta$  as a biomarker in rheumatoid. *Rheumatol Immunol Res.* 2021;2(2):87-90.
2. Alashkar DS, Elkhoully RM, Elnaby AYA, Nada DW. Will 14-3-3 $\eta$  be a new diagnostic and prognostic biomarker in rheumatoid arthritis? A prospective study of its utility in early diagnosis and response to treatment. *Autoimmune Dis.* 2022;2022:1497748.
3. Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, van de Stadt RJ, van Scaardenburg D. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):571-574.
4. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tjhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):490-494.
5. Cao W, Yang X, Zhou J, Teng Z, Cao L, Zhang X et al. Targeting 14-3-3 protein, difopein, induces apoptosis of human glioma cells and suppresses tumor growth in mice. *Apoptosis.* 2010;15(2):230-241.
6. Carrier N, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Masetto A, Roux S, Biln NK et al. Impending radiographic erosive progression over the following year in a cohort of consecutive patients with inflammatory polyarthritis: prediction by serum biomarkers. *RMD Open.* 2020;6(1):e001191.
7. Carrier N, Marotta A, de Brum-fernandes AJ, Liang P, Masetto A, Ménard HA et al. Serum levels of 14-3-3 $\eta$  protein supplement C-reactive protein and rheumatoid arthritis-associated antibodies to predict clinical and radiographic outcomes in a prospective cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:37.
8. De Rooy DP, van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Predicting arthritis outcomes – what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology(Oxford).* 2011;50(1):93-100.
9. Demoruelle MK, Deane KD. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(5):472-480.
10. Hirata S, Marotta A, Gui Y, Hanami K, Tanaka Y. Serum 14-3-3 $\eta$  level is associated with severity and clinical outcomes of rheumatoid arthritis, and its pretreatment level is predictive of DAS28 remission with tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:280.
11. Jin J, Smith FD, Stark C, Wells CD, Fawcett JP, Kulkarni S et al. Proteomic, functional, and domain-based analysis of in vivo 14-3-3 binding proteins involved in cytoskeletal regulation and cellular organization. *Curr Biol.* 2004;14(16):1436-1450.
12. Kilani RT, Maksymowych WP, Aitken A, Boire G, St-Pierre Y, Li Y et al. Detection of high levels of 2 specific isoforms of 14-3-3 proteins in synovial fluid from patients with joint inflammation. *J Rheumatol.* 2007;34(8):1650-1657.
13. Maksymowych WP, Boire G, van Schaardenburg D, Wichuk S, Turk S, Boers M et al. 14-3-3 $\eta$  autoantibodies: diagnostic use in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(9):1587-1594.
14. Maksymowych WP, Landewé R, Tak PP, Ritchlin CJ, Ostergaard M, Mease PJ et al. Reappraisal of OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and spondyloarthritis: the OMERACT 9 v2 criteria. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1785-1791.
15. Maksymowych WP, Naides SL, Bykerk V, Siminovitch KA, van Schaardenburg D, Boers M et al. Serum 14-3-3 $\eta$  is a novel marker that complements current serological measurements to enhance detection of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2104-2013.
16. Maksymowych WP, van der Heijde D, Allaart CF, Landewé R, Boire G, Tak PP et al. 14-3-3 $\eta$  is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R99.

17. Maksymowych WP, Wichuk S, Murphy M, Marotta A. Auto-antibodies to a specific 14-3-3 $\eta$  epitope is a marker of ankylosing spondylitis, is associated with SIJ inflammation and predicts radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2):213-214.
18. Muslin AJ, Tanner JW, Allen PM, Shaw AS. Interaction of 14-3-3 with signaling proteins is mediated by the recognition of phosphoserine. *Cell.* 1996;84(6):889-897.
19. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380-386.
20. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TWJ, Toes REM, Trouw LA et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):911-915.
21. Smolen JS, van der Heijde DFM, Williams St. Clair E, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):702-710.
22. Soussi BG, Cordtz RL, Kristensen, Bork CS, Christensen J, Schmidt EB S et al. Incidence rates and point prevalence of seropositive and seronegative rheumatoid arthritis in Denmark: a nationwide register-based study from 1998 to 2018 using four different case criteria. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):215-216.
23. Thery C, Ostrowsky M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):581-593.
24. Trimova G, Yamagata K, Iwata S, Hirata S, Zhang T, Uemura F et al. Tumour necrosis factor  $\alpha$  promotes secretion of 14-3-3 $\eta$  by inducing necroptosis in macrophages. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):24.
25. Van Beers-Tas MH, Marotta A, Boers M, Maksymowych WP, van Schaardenburg D. A prospective cohort study of 14-3-3 $\eta$  in ACPA and/or RF-positive patients with arthralgia. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:76.
26. Van de Stadt LA, Bos WH, Meursing Reynders M, Wieringa H, Turkstra F, van der Laken CJ et al. The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R98.
27. Vanier A, Smolen JS, Allaart CF, Van Vollenhoven R, Verschueren P, Vastesaeger N et al. An updated matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients: pooled analyses from several databases. *Rheumatology.* 2020;59(8):1842-1852.
28. Wang D, Cui Y, Lei H, Cao D, Tang G, Huang H et al. Diagnostic accuracy of 14-3-3  $\eta$  protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(11):1443-1451.
29. Wu Y, Dai Z, Wang H, Wang H, Wu L, Ling H et al. Serum 14-3-3 $\eta$  is a marker that complements current biomarkers for the diagnosis of RA: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Invest.* 2022;51(1):182-198.
30. Yang X, Lee WH, Sobott F, Papagrigoriou E, Robinson CV, Günter Grossmann J et al. Structural basis for protein-protein interactions in the 14-3-3 protein family. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(46):17237-17242.

The article was submitted to the editorial board on January 17, 2024.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

W.P. Maksymowych is listed on the patent and receives royalty payments from the University of British Columbia for the 14-3-3 $\eta$  biomarker technology.

## The 14-3-3 $\eta$ Biomarker Platform for Diagnosis and Prognostic Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis

W. Maksymowych

**Introduction.** There are several gaps in the clinical evaluation and management of patients with rheumatoid arthritis (RA) that could be addressed through the development of new biomarkers. These include diagnostic biomarkers for primary care physicians that facilitate early referral to a rheumatologist and modifiable biomarkers that guide prognostic assessment and inform rheumatologists on the need for more intensive treatment.

**The aim of the study.** To review the literature regarding the 14-3-3 $\eta$  biomarker platform for diagnosis and prognostic monitoring of patients with rheumatoid arthritis.

**Materials and methods.** Content analysis, the method of systematic and comparative analysis, the bibliosemantic method of studying the current scientific research on 14-3-3 $\eta$  biomarker platform for diagnosis and prognostic monitoring of patients with RA were used.

**Results.** The 14-3-3 $\eta$  protein is a new biomarker that is physiologically an intracellular chaperone but is detected extracellularly in joint fluid and peripheral blood specifically in patients with RA. Levels of this protein correlated with expression of metalloproteinases capable of degrading joint cartilage and with factors that enhance activation of osteoclasts. The mechanism of secretion into extracellular fluid may involve necrosis of synovial cells induced by tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). It enhances diagnostic accuracy of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for detection of RA and is associated with more severe disease but correlates poorly with acute phase reactants such as C-reactive protein. Levels are reduced by several treatments, notably agents that target interleukin-6 and TNF- $\alpha$ . Prospective studies demonstrate that serial measures of 14-3-3 $\eta$  reflect prognostic risk for progression of joint damage on radiography, especially when used in combination with acute phase reactants. The extracellular appearance of 14-3-3 $\eta$  may induce antibodies to this protein which may themselves have diagnostic utility.

**Conclusions.** The 14-3-3 $\eta$  protein is selectively found in the joints and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. It has properties of an inflammatory mediator in culture experiments involving monocytic and innate immune cells and levels in rheumatoid arthritis patients correlate with those of metalloproteinases associated with cartilage degradation. Longitudinal studies and serial assessment of 14-3-3 $\eta$  demonstrate that higher levels increase the risk for future joint damage in rheumatoid arthritis. These data should be replicated in additional cohorts.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, diagnosis, prognosis, 14-3-3 $\eta$ , biomarker.

## Платформа біомаркерів 14-3-3 $\eta$ для діагностики та прогностичного моніторингу хворих на ревматоїдний артрит

В. П. Максимович

**Вступ.** Як відомо, раннє виявлення хворих на ревматоїдний артрит (РА) має важливе значення для забезпечення оптимальних результатів лікування. Отже, лікарі первинної медичної допомоги потребують інструментів, які є здійсненними й мають достатню діагностичну точність, щоб уможливити раннє виявлення РА серед багатьох інших причин артралгії. Існує низка прогалин у клінічній оцінці та лікуванні хворих на РА, що їх можна усунути, розробивши нові біомаркери. Зокрема, діагностичні біомаркери для застосування лікарями первинної ланки, які сприяють ранньому виявленню і подальшому скеруванню до ревматолога, та модифіковані, які визначають прогностичну оцінку й інформують ревматологів про необхідність інтенсивнішого лікування.

**Мета.** Здійснити огляд літератури щодо платформи біомаркерів 14-3-3 $\eta$  для діагностики та прогностичного моніторингу хворих на ревматоїдний артрит.

**Матеріали й методи.** Використовували контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу та бібліосемантичний метод вивчення результатів сучасних наукових досліджень, пов'язаних із платформою біомаркерів 14-3-3 $\eta$  для діагностики та прогностичного моніторингу хворих на РА. Пошук джерел здійснювали в наукометричних базах: PubMed, Medline, Springer, GoogleScholar, ResearchGate за ключовими словами: ревматоїдний артрит, діагноз, прогноз, 14-3-3 $\eta$ , біомаркер. Відібрали й проаналізували 30 джерел, які висвітлюють особливості платформи біомаркерів 14-3-3 $\eta$  для діагностики та прогностичного моніторингу хворих на РА.

**Результати.** Білок 14-3-3 $\eta$  – новий біомаркер, який за фізіологічних умов виконує роль внутрішньоклітинного шаперона, але виявляється також позаклітинно в суглобовій рідині та периферійній крові, особливо у хворих на РА. Уміст цього білка корелює з експресією металопротеїназ, здатних руйнувати суглобовий хрящ, і з чинниками, що посилюють активацію остеокластів. Механізм секреції у позаклітинне середовище може включати некроз синовіальних клітин, індукований впливом фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ). Білок 14-3-3 $\eta$  підвищує діагностичну точність визначення ревматоїдного фактора й антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду для виявлення РА, асоціюється з тяжчим перебігом хвороби, але погано корелює з показниками гострої фази, такими як С-реактивний білок. Його вміст вдається зменшувати декількома методами лікування, зокрема, використанням лікарських засобів, які впливають на інтерлейкін-6 і ФНП- $\alpha$ . Проспективні дослідження демонструють, що серійні значення 14-3-3 $\eta$  відображають прогностичний ризик наростання тяжкості ушкодження суглобів на рентгенографії, особливо в комбінації з показниками гострої фази. Поява позаклітинного 14-3-3 $\eta$  може індукувати продукцію антитіл до цього білка, які можуть мати діагностичну цінність.

**Висновки.** Білок 14-3-3 $\eta$  вибірково виявляється в суглобах і периферійній крові хворих на ревматоїдний артрит. Він має властивості медіатора запалення в культуральних експериментах зі залученням моноцитарних і вроджених імунних клітин, а його показник у хворих на ревматоїдний артрит корелює із вмістом металопротеїназ, асоційованих із деградацією хряща. Лонгітюдні дослідження та серійна оцінка білка 14-3-3 $\eta$  демонструють, що вищий його вміст підвищує ризик подальшого ушкодження суглобів у хворих на ревматоїдний артрит. Ці дослідження варто повторити в додаткових когортах.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, діагностика, прогноз, 14-3-3 $\eta$ , біомаркер.

#### **Information about the author**

Walter P. Maksymowych; 568 Heritage Medical Research Building, University of Alberta, Edmonton, Alberta, T6R 2G8, Canada, MB ChB, F.R.C.P.(C), F.A.C.P.; 780 407 1964; walter.maksymowych@ualberta.ca. <https://orcid.org/0000-0002-1291-1755>.

**Рецензія на монографію В. І. Денесюка, О. І. Афанасюк, О. В. Барської,  
Н. С. Білоконної, О. П. Денесюк, Н. О. Музики, В. І. Шмалія  
«Клініко-інструментальні й лабораторно-імунологічні предиктори  
прогнозування ускладнень внутрішніх і коморбідних захворювань»\*  
та огляд наукового доробку провідного автора**

Прогнозування наростання тяжкості ускладнень – актуальна проблема сучасної внутрішньої і коморбідної патології. Відомо, що пацієнти помирають не від хвороб, а від ускладнень. Досі класична внутрішня медицина у світі вивчала етіологію, патогенез, діагностику, диференційну діагностику, лікування та профілактику хвороб, звідки започаткувалася внутрішня медицина. У цьому напрямі внутрішня медицина за крайні 100 років досягла величезних успіхів. Вивчали також ускладнення внутрішніх хвороб, розробляли методи невідкладної допомоги. Проте це пройдений етап розвитку внутрішньої медицини.

Професор Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова Віталій Іванович Денесюк у 80-річному віці почав розробляти наступний етап – прогнозування ускладнень внутрішньої і коморбідної патології і відповідно – їхню профілактику. Він присвятив цьому шість років напруженої праці, написав разом зі співпрацівниками монографію, маючи на меті переконати науковців України і світу в необхідності вивчати прогнозування ускладнень внутрішніх і коморбідних захворювань.

Монографія складається з восьми розділів, п'ять із яких присвячено діагностичним методам і використанню їх для прогнозування ускладнень внутрішніх хвороб.

Перший розділ (написали доценти О. В. Барська, Н. О. Музика та лікар О. П. Денесюк) присвячено спірографії, другий – оксиметрії (О. В. Барська, Н. О. Музика), четвертий – ультразвуковим методам дослідження (доцент В. І. Шмалій), п'ятий – ендоскопії (доцент О. І. Афанасюк), шостий – комп'ютерній томографії (доцентка Н. С. Білоконна). Автори добре володіють переліченими методами дослідження, мають досвід роботи і діляться не лише методиками обстеження, трактуванням отриманих результатів дослідження, а й критеріями діагностики внутрішніх хвороб.

Професор В. І. Денесюк написав третій, шостий і восьмий розділи, в яких висвітлив досягнення внутрішньої і коморбідної патології у цьому напрямі. Третій розділ присвячено клініко-інструментальним і лабораторно-імунологічним предикторам прогнозування ускладнень пульмонологічних та коморбідних захворювань. Автор ґрунтовно проаналізував 274 джерела вітчизняної і зарубіжної літератури. У разі хвороб, таких, як хронічна обструктивна хвороба легень, бронхіальна астма, пневмонії, ТЕЛА, визначали головно предиктори наростання тяжкості

хвороб, а не предиктори прогнозування ускладнень. Інформація українських і зарубіжних науковців свідчить про те, що стикаючись із хворобами органів дихання, вивчали тільки предиктори виникнення хвороби. Він зауважив, що в доступній літературі не подибував публікацій, присвячених прогнозуванню ускладнень внутрішніх і коморбідних захворювань.

У шостому розділі розглянуто клініко-ендоскопічні й лабораторно-імунологічні предиктори виникнення та прогнозування ускладнень гастроентерологічних і коморбідних захворювань. Автор проаналізував 330 вітчизняних і зарубіжних джерел літератури й показав, що предиктори хвороб шлунка, кишківника, жовчевого міхура, печінки та підшлункової залози вивчені недостатньо. Інколи предиктори хвороб не стосувались прогнозування ускладнень під час внутрішніх і коморбідних захворювань. Праць, присвячених прогнозуванню ускладнень гастроентерологічних хвороб, у доступній літературі він не подибував.

Восьмий розділ В. І. Денесюк присвятив клініко-інструментальним і лабораторно-імунологічним предикторам прогнозування ускладнень нефрологічних та коморбідних захворювань. Проаналізовано 232 джерела вітчизняної і зарубіжної наукової літератури. Пошуковий аналіз великої кількості опублікованих праць уможливив зробити висновок, що предиктори прогнозування ускладнень під час хронічного гломерулонефриту, хронічного пієлонефриту, інфекції сечових шляхів і хронічної ниркової недостатності I–IV стадій не вивчали, у доступній літературі таких праць не виявлено. Автор навів 11 не зовсім чітких предикторів хвороб нирок, а не прогнозування ускладнень. Він не сподівався отримати результат, який свідчить, що прогнозування ускладнень під час нефрологічних і коморбідних недуг ще не вивчено.

Напружена й відповідальна шестирічна праця спонукала професора В. І. Денесюка до висновку про новий напрям вивчення внутрішньої і коморбідної медицини – вивчення предикторів прогнозування ускладнень і створення на їхній основі ефективних методів профілактики. Це вимагає організаційних, державних, наукових, профілактично-охоронних заходів, спрямованих на зміну напрямку наукових розробок, що сприятимуть продовженню терміну життя пацієнтів із внутрішньою патологією, поліпшенню їхньої якості життя, зменшенню смертності.

Перша монографія професора В. І. Денесюка і співавторів «Клініко-інструментальні предиктори про-

гнозування серцево-судинних і коморбідних захворювань» із-поміж присвячених розвитку внутрішньої коморбідної медицини побачила світ 2023 року. Друга монографія «Клініко-інструментальні й лабораторно-імунологічні предиктори прогнозування ускладнень внутрішніх і коморбідних захворювань» вийшла друком 2024 року. Автор працює над третьою монографією «Ключі профілактики ускладнень внутрішніх і коморбідних захворювань шляхом вивчення предикторів прогнозування ускладнень у XXI столітті», яка складатиметься із 20 розділів.

Творчість професора В. І. Денесюка багатогранна й плідна, адже 55 років наукової і практичної діяльності він присвятив внутрішній (передусім кардіології) і коморбідній медицині, написанню монографій, підручників, навчальних посібників, художньо-аналітичних книг у галузі духовного збагачення людей і виховання нації.

В. І. Денесюк зі співавторами написали три художньо-аналітичні книги: «Етапи життя людини в медичному, філософському та релігійному розумінні» (2013) українською, російською та англійською мовами; «Любов і мудрість у поезії. Антологія міжнародної лірики, створеної протягом тисячоліть» (2021), «Мудрі вислови для духовного збагачення та патріотичного виховання суспільства» (2023). Ці твори отримали міжнародне визнання.

Минуло 38 років як Віталій Іванович захистив докторську дисертацію з теми: «Роль центральної, регіонарної легеневої гемодинаміки, мікроциркуляції та тканинного обміну при ІХС та методи корекції виявлених змін». Він дослідив доклінічну стадію серцевої недостатності, уперше довів провідну роль гемодинаміки як ланки патогенезу. 1991 року видав монографію «Диагностика и лечение начальной стадии

сердечной недостаточности у больных ИБС». Зазначимо, що три роки тому Європейська асоціація кардіологів уперше виокремила в класифікації доклінічну стадію СН, яку автор вивчав на високому рівні ще в минулому столітті, що свідчить про актуальність обраної наукової тематики.

Віталій Іванович опублікував 470 наукових праць, зокрема 19 монографій (з яких 6 – із аритмій серця, 4 – з коморбідних недуг). 48 праць опубліковано в наукометричних виданнях. Підготував 21 кандидата і доктора медичних наук, 13 магістрів. Створив наукову школу. Він є академіком НА вищої освіти України, Нью-Йоркської АН (США). Йому надано звання заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України в галузі науки й техніки.

**Висновок.** Професор Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова В. І. Денесюк – авторитетний клініцист, знаний науковець, підготував 21 кандидата і доктора медичних наук, 13 магістрів, опублікував 470 наукових праць, зокрема, 19 монографій (з яких 6 – із аритмій серця, 4 – з коморбідних недуг), 48 наукометричних публікацій, 3 підручники, 3 художньо-аналітичні книги з духовного виховання нації, створив наукову школу, започаткував новий напрям вивчення внутрішніх і коморбідних захворювань за допомогою визначення предикторів прогнозування ускладнень і їхньої профілактики. Рецензенти звертаються до Вченої ради Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова з проханням розглянути питання про висунення професора Віталія Івановича Денесюка за великі досягнення і заслуги в науково-практичній, виховній і викладацькій роботі на присвоєння звання Герой України.

*Д. мед. н., проф. І. П. Катеренчук* – завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету;

*Д. мед. н., проф. Ю. М. Казаков* – завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

## GUIDELINES FOR ARTICLES

### I. General requirements for the works

**1. For the print are accepted** complete unpublished previously scientific articles in all areas of clinical medicine and pharmacy, descriptions of clinical cases from practice, lectures, literature and other reviews, short reports, etc., which are not pending for publication in other editions.

**2. Language of works:** Ukrainian, Russian, English and German.

**3. Scientific articles must include:**

- 3.1.** Stating of the problem in general and its connection with the important scientific or practical tasks;
- 3.2.** Analysis of the recent researches and publications initiating the solution of the described problem; singling out the unsolved earlier parts of the general problem, to which the article is devoted;
- 3.3.** Indication of the aim and the tasks of the article;
- 3.4.** Presentation of the main materials of the research with a thorough reasoning of the obtained scientific results;
- 3.5.** Conclusions and prospects for further research in this area.

### II. Requirements for the writing and arrangement of the scientific articles

**1. In the headline of the article:**

**1.1. Name of rubric** for which the article is assigned;

**1.2. Title of the article** (short, specific, without abbreviations);

**1.3. The initials and surname of the author (-s)**, place of work. If the authors work at different establishments - they should be personalized with marks 1, 2, 3 ...;

**1.4. Photographs** (electronic, color, on white background, with a resolution of 500 dpi) of the first author, if there are only two authors - two photographs;

**2. Requirements to the writing of the text:**

**2.1.** Original article should consist of the following sections highlighted in semi-bold: 1) introduction (actuality of the problem); 2) aim of the research; 3) material and methods used in the study with specifying the method (-s) of the statistical processing of the material; 3) results of the research and their discussion; 4) conclusions; 5) references.

Other articles (clinical observations, lectures, reviews, articles on history of medicine, etc.) can be designed differently.

Clinical case reporting requirements are regulated by the CARE standard (<http://www.carestatement.org>), randomized trials reporting requirements - by the CONSORT standard (<http://www.consort-statement.org>). Standards and guidelines for all types of medical research and branches of medicine can be found at <http://www.equator-network.org>.

**2.2.** All the denotations of measures, physical quantity units should be presented according to the International System of Units (SI), terms - according to the International Anatomical and Histological Nomenclature, diseases - according to the ICD-10, names of pharmaceutical drugs - beginning with the small letter (active substance) according to the State Pharmacopoeia (XXI).

**2.3.** In experimental fragments of the research it should be stated about the compliance with "The rules of conducting the works using experimental animals".

**2.4.** If there are the clinical works, it should be stated whether the methodology of their conduction complied with the Helsinki Declaration (1975), its revision in 1983 and coordinated with the Ethics Committee.

**2.5.** The text should be printed on a standard sheet (format A4 210.0×297.0 mm) in Microsoft Word editor, typed Times New Roman Cyr, size 14, leading to 1,5 intervals; upper, lower, right, left fields - 2.0 cm.

**2.6.** Provided the name of the disease, organ or method that is frequently used, after its initial use it is practical to create an abbreviation and further to write it in the text.

**2.7.** Do not use the forced and manual word wrapping. Pages should be numbered. References in the text have to be indicated by a figure in square brackets, in case it refers to the specific pages in the cited edition, it should be indicated that these are the page numbers, and not the number of the position in the list of references, for example [1, p. 20].

**2.8.** Tables are to be presented directly in the text after the paragraphs which contains the link to them. Each table must have a title written in a language of work (without abbreviations), which should be written in a separate line through the center above the table. Above the headline to the right, also in a separate line, the word "Table" and its ordinal number (in Arabic figures) has to be written. Notes and footnotes to the tables are to be printed below them.

**2.9.** All the illustrative materials (photographs, drawings, sketches, diagrams, graphs, etc.) should be marked as "Fig." and should be located in the text after the link on them and are to be numbered in the same order as they are mentioned in the article. Patients' photographs are to be submitted after signing of their written consent.

**3. Reference list** in alphabetical order (using Vancouver style)

In the references of the original works (for the last five to eight years) - up to 15 sources, in reviews - up to 50 sources (50.0 % written not more than five years ago). Each source should be written on a separate line. Links to the bibliographical sources (number) in the text have to be written in square brackets. Author is responsible for the authenticity of the bibliographic data.

**4. Annotations** in two languages (structured, dividing into the actuality (background), aim, material and methods of the research, results of the research, conclusions, keywords). If the article is in Ukrainian so the short (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) abstract in Ukrainian and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in English or German - short abstracts in English or German (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) Ukrainian abstract is needed;

**4.1. Keywords** (from 3 to 10 words or word-combination in the language of annotation).

**5. The volume** of the original article 10–20 p., of the review, topical article - up to 30 p., of short reports - 7-10 p. The articles larger in volume are accepted for consideration only on the basis of the decision of the editorial board.

**6. Articles** sent for printing in Ukrainian and German, after the final editing, should be translated into English for online publication on the journal's website.

**7.** At the end of the article, the **information about the conflicts of interest** (for example, the work is done with the support of the company N).

**8. Address, phone number, e-mail of one of the authors** to be published in the journal (optionally) with the pointing **ORCID ID** if available.

### III. Requirements for submission of the work to the editorial office:

**1. Request letter** signed by the director;

**2. Two copies of the author's original text of the article** (A4 format on one side of a sheet). The second copy personally signed by the author (-s) with a countersignature of the head of the institution in which it was carried out confirming the right for publication. Also have to be added – copies of the certificates of authorship, patents, and certificates registering rationalization proposals, which are mentioned in the script;

**3. Electronic version of the work** (on magnetic medium or sent by e-mail). One text file on the CD-R or DVD-R (with writing speed of min. 4x) must be formatted into Microsoft Word 2003. The name of the file should be written in Latin letters according to the first author's surname and noted on the cover of the disc. If there is an image file on a disk, then illustrations, photographs are to be submitted in separate files in TIFF, JPEG, CDR format with image resolution no less than 500 dpi, formulas - formatted in Microsoft Equation, graphs and charts - in Microsoft Graph and Excel. Figures (sketches, diagrams, graphs, charts, drawings, maps, etc.) in black and white variant or in a grayscale; if needed - in color, background - white, without a frame;

**4. Conclusion of the Committee of Experts** on the possibility of publication (according to the "Regulations on the procedure for preparing materials for open publishing". Kyiv, 1992);

**5.** The completed **form for licensing terms** of use of a scientific article (appendix 1).

**6. Information about the author(-s)** on a separate sheet (and in the file after the article that has to be duplicated in the COPY directory): surname, full name, paternal name, scientific degree and title, professional status, address, phone number, fax, e-mail, **ORCID ID** if available.

### For the authors' attention

1. Works that do not meet the above requirements are not accepted by the editorial offices, the originals, which were not accepted for publication cannot be returned to the authors;

2. All the articles are reviewed incognito by the experts of the different scientific direction. Editors reserve the right for their scientific and literary editing. If necessary, work may be returned to the authors for correcting

3. Author(-s) is (are) fully responsible for the content and authenticity of the publication, and advertisers - for the advertising content;

4. Honorarium is not paid to the author, after publishing the editorial office has all the copyrights, without its permission the reprint of works is prohibited;

5. Publication of the materials in the journal is paid: one page in A4 format (29 lines at interval of 1.5) - \$ 4.0 at the rate of the National Bank of Ukraine + \$ 4.0 USD (at the rate of National Bank of Ukraine) for the article's DOI index received using CrossRef.

### Materials can be sent to the editorial office by:

1. Sending by mail to the address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", III floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4, Yuriy Ruf Street, Lviv, 79010, Ukraine.

2. Forwarding using e-mail address: "lkvisnyk@gmail.com", docorest@gmail.com, fayurchuk@ukr.net.

3. Hanging over to the executive secretary - Associate Professor Fayura Oksana Petrivna, office "LCB", address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", second floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4, Yuriy Ruf Street, Lviv, 79010, Ukraine.

## ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

### I. Загальні вимоги

**1. До друку приймаються** завершені наукові статті, що раніше не публікувалися, за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

**2. Мова:** українська, англійська, німецька.

**3. У наукових статтях мусять бути** (див.: Бюлетень ВАК України. 2003. № 1. С. 2):

**3.1.** Формулювання проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями.

**3.2.** Аналіз крайніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття.

**3.3.** Вказання мети статті та завдань.

**3.4.** Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.

**3.5.** Висновки і перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

### II. Вимоги до написання та оформлення статей

#### 1. У заголовку статті:

**1.1. Назва рубрики,** для якої призначається стаття.

**1.2. Індекс УДК** (у лівому верхньому куті).

**1.3. Назва статті** (коротка, конкретна, без аббревіатур).

**1.4. Ініціали та прізвище автора (-ів),** місце праці. Якщо автори працюють у різних закладах – персоніфікувати їх позначками 1, 2, 3....

**1.5. Фотографія** (електронна, кольорова, на білому тлі, з роздільною здатністю 500 dpi) першого автора, якщо лише два автори – дві фотографії.

#### 2. Вимоги до написання тексту статті:

**2.1.** Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) матеріали й методи дослідження (із вказанням способу (-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати дослідження та їхнє обговорення; 5) висновки; 6) список літератури.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можна оформити інакше.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), до оформлення рандомізованих досліджень – стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини подано на сайті <http://www.equator-network.org>.

**2.2.** Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СИ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ Х перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів – з малої літери за діючою речовиною згідно з Державною Фармакопеею (XXI).

**2.3.** В експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин».

**2.4.** Якщо є клінічні роботи, вказати, чи відповідає методика їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і погоджена з Етичною комісією.

**2.5.** Текст друкувати на стандартному аркуші (формат А4 210,0 x 297,0 мм) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman Cyr, кегль 14, інтерліньяж 1,5 інтервалу; поля верхнє, нижнє, праве, лівє – 2,0 см.

**2.6.** За умови частого вживання назви хвороби, органа або методу після першого їхнього написання доцільно утворити аббревіатуру.

**2.7.** Не використовувати примусовий і ручний перенос слів. Обов'язкова нумерація сторінок. Покликання на використану літературу в тексті позначати цифрою у квадратних дужках, у разі зазначення конкретних сторінок у цитованому виданні вказувати, що це саме номери сторінок, а не номер позиції в списку літератури, наприклад: [1, с. 20].

**2.8.** Таблиці подавати безпосередньо в тексті після абзаців, де на них уміщено покликання. Кожна таблиця має мати заголовок мовою статті (без аббревіатур), який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч писати слово «Таблиця» та її порядковий номер (арабськими цифрами). Примітки та виноска до таблиць потрібно друкувати під ними.

**2.9.** Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначати як «Рис.», уміщувати в тексті після покликання на них та нумерувати за порядком покликання. Фотографії пацієнтів уміщувати з їхньої письмової згоди.

**3. Список використаної літератури** подавати за алфавітом – літературні джерела спочатку кирилицею, з дослівним їхнім перекладом англійською мовою (перекладену інформацію взяти у круглі дужки), а потім латиницею в оригіналі (оформляти за ванкуверським стилем (vancouver style)).

Див. «Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах: методичні рекомендації». Автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузева, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. Київ: УБА, 2016. 117 с.

Скорочення слів і словосполучень наводити за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11–78 та 7.12–77), а також за ДСТУ 3582–97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі». У списку літератури оригінальних праць (за крайніх

п'ять–вісім років) – до 15 джерел, у оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давності). Кожне джерело починати з окремого рядка. Покликання на бібліографічні джерела (номер) у тексті подавати у квадратних дужках. За вірогідність списку літератури відповідає автор.

**4. Анотації** писати структуровані, зі вказанням актуальності (вступу), мети, матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, висновків, ключових слів. Якщо стаття українською мовою, то коротке (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків) резюме українською мовою, а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків до 3 000 знаків) резюме англійською чи німецькою мовами; якщо статті англійською чи німецькою мовами – короткі резюме англійською чи німецькою мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) українською мовою.

**4.1. Ключові слова** (від 3 до 10 слів чи словосполучень) – мовами анотацій.

**5. Обсяг** оригінальної статті 10–20 стор., оглядової, статті з певної проблеми – до 30 стор., коротких повідомлень – 7–10 стор. Більші за обсягом статті приймаються до розгляду лише на підставі рішення редколегії.

**6. Статті**, надіслані до друку українською, німецькою мовами, після остаточного редагування потрібно перекласти англійською мовою для online публікації на сайті часопису.

**7.** У кінці статті подати **інформацію щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N).

**8.** Вказувати **адреси, номери телефонів, e-mail** усіх авторів, а також, за наявності, постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

### III. Вимоги до порядку подання статті до редакції

**1. Лист-клопотання** з підписом керівника.

**2. Два примірники авторського оригіналу тексту статті** (формат A4 з одного боку аркуша). Другий примірник власноруч підписаний автором (-ами) з візою керівника установи, в якій її виконано, на право публікування. Додати ксерокопії авторських свідоцтв, патентів, посвідчень на рацпропозиції, які згадуються в рукописі.

**3. Електронний варіант** (на магнітному носії або надісланий e-mail). Один без переносів текстовий файл на CD-R або DVD-R (зі швидкістю запису мін. 4x) повинен мати формат Microsoft Word 2003. Назву файла вказувати латинськими літерами відповідно до прізвища першого автора і зазначити на обкладинці диска. Якщо є графічний файл на диску, то ілюстрації, фотографії подавати окремими файлами у форматі TIFF, JPEG, CDR із роздільною здатністю зображення не менш ніж 500 dpi, формули – в форматі Microsoft Equation, графіки та діаграми – за допомогою Microsoft Graph та Excel. Рисунки (ескізи, діаграми, графіки, схеми, креслення, карти тощо) – у чорно-білому варіанті або у відтінках сірого, за потреби – кольорові; тло – біле, без рамки.

**4. Висновок Експертної комісії** про можливість публікування (згідно з «Положенням про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування», Київ, 1992).

**5.** Заповнений **бланк ліцензійних умов** використання наукової статті (додаток 1).

**6. Відомості про автора(-ів)** на окремому аркуші (й у файлі після статті на магнітному носії, який потрібно продублювати в каталозі COPY): прізвище, повні ім'я, по батькові, науковий ступінь і звання, професійна посада, адреса, телефон, факс, e-mail, за наявності – постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

### До уваги авторів

1. Статті, що не відповідають викладеним вище вимогам, редакція не приймає, оригінали, не прийняті до опублікування, авторам не повертає.

2. Усі статті рецензують інкогніто експерти за науковими напрямками. Редакція залишає за собою право на їхнє наукове і літературне редагування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання.

3. Автори відповідальні за зміст і вірогідність публікації, рекламодавці – за зміст реклами.

4. Гонорар авторам не виплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, без її дозволу передрук праць заборонено.

5. Публікації матеріалів у журналі платні: одна сторінка у форматі A4 (29 рядків з інтервалом 1,5) – 4,0 \$ США за курсом НБУ + 4,0 \$ США (за курсом НБУ) за індекс DOI статті, отриманий через Crossref. Оплата здійснюється після їхнього рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

### Матеріали до редакції можуть надходити

1. Надсиланням поштою на адресу: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», III поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Юрія Руфа, 4, м. Львів, 79010, Україна.

2. Пересиланням e-mail на адресу: «lkvisnyk@gmail.com», docorest@gmail.com, fayurchuk@ukr.net.

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Фаюрі Оксані Петрівні в офіс «ЛКВ» за адресою: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», II поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Юрія Руфа, 4, м. Львів 79010, Україна.



# Liastenum® ЛІАСТЕН®

**ОРИГІНАЛЬНИЙ ІМУНОМОДУЛЯТОР,  
ЯКИЙ ВІДПОВІДАЄ ПОВНОМУ СПЕКТРУ  
ЗАВДАНЬ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ  
В ГІНЕКОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЇ**

**Діюча речовина:  
глюкозамінілмураміл-  
пентапептид**



**Вплив максимально наблизений  
до процесу природної  
імуnoreгуляції**



**Імунорегулююча  
та протипухлинна  
дія**

**Біологічно активний  
фрагмент бактеріальної  
стілки лактобактерій**



**Висока ефективність та безпечність  
в складі комплексної терапії ВПЛ  
та збільшення тривалості ремісії**

**Інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.**

1. Ефективність та безпека глюкозамінілмурамілпептиду при лікуванні захворювань, пов'язаних з вірусом папіломи людини: систематичний огляд. А.Д. Макація. Акушерство, гінекологія та репродукція. Том 13, №2 (2019).  
**Назва лікарського засобу:** Ліастен. Характеристика лікарського засобу: порошок для приготування розчину для ін'єкцій, таблетки. **Лікувальні властивості:** імуностимулятор. **Код АТХ:** L03A X. **Показання:** імуномодулюючий засіб при гострих і хронічних бактеріальних та вірусних інфекціях, при різних захворюваннях, що супроводжуються вторинним імунodefіцитом, зокрема при хіміо- і променевої терапії онкологічних хворих і хворих лейкозом з метою зниження токсичної дії цитостатиків, при гострих і хронічних променевих ураженнях, при хірургічному лікуванні онкологічних хворих, лікування хворих з лейкопеніями різного походження. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, аутоімунний тиреоїдит у фазі загострення, стани при захворюваннях, що супроводжуються гіпертермією (>38°C) на момент прийому препарату.

**Побічні реакції:** препарат зазвичай добре переноситься. Іноді можливе короточасне незначне підвищення температури тіла, що не вимагає відміни препарату і проведення спеціальних медичних заходів, реакції гіперчутливості.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник: ДП "ЕНЗІМ", м. Ладизин, Вінницька обл. (відповідальний за випуск серії), Україна ПрАТ "Технолог", м. Умань, Черкаська обл. (відповідальний за виробництво, первинне та вторинне пакування), Україна.

Ексклюзивний дистриб'ютор: ТОВ «Мобіль Медікал», с. Нові Петрівці, вул. 1-го Травня 17-А, Україна.  
Тел. +38(044)3538002. Сайт: mobil-medical.com