

ISSN 2710-3056

Grail of Science

Periodical scientific journal

No 29

July
2023

The issue of journal contains

Proceedings of the VI Correspondence
International Scientific and Practical Conference

AN INTEGRATED APPROACH TO SCIENCE MODERNIZATION: METHODS, MODELS AND MULTIDISCIPLINARITY

held on July 7th, 2023 by

NGO European Scientific Platform (Vinnytsia, Ukraine)

LLC International Centre Corporative Management (Vienna, Austria)



OUCI
Open Ukrainian Citation Index




Euro Science Certificate № 22466 dated 02.06.2023
UKRISTEI (Ukraine) Certificate № 44 dated 17.01.2023

INDEX  COPERNICUS
INTERNATIONAL

INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL

GRAIL OF SCIENCE

№ **29**  July, 2023
with the proceedings of the:

VI Correspondence International Scientific and Practical Conference

AN INTEGRATED APPROACH TO SCIENCE MODERNIZATION: METHODS, MODELS AND MULTIDISCIPLINARITY

held on July 7th, 2023 by

NGO European Scientific Platform (Vinnytsia, Ukraine)

LLC International Centre Corporate Management (Vienna, Austria)



**EUROPEAN
SCIENTIFIC
PLATFORM**



**International Centre
Corporate Management**

Міжнародний науковий журнал «Грааль науки»

№ 29 (липень, 2023) : за матеріалами VI Міжнародної науково-практичної конференції «An integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary», що проводилася 7 липня 2023 року ГО «Європейська наукова платформа» (Вінниця, Україна) та ТОВ «International Centre Corporate Management» (Відень, Австрія).



Editor in chief: Mariia Holdenblat

Deputy Chairman of the Organizing Committee: Rachael Aparo

Responsible for e-layout: Solomiia Zrada

Responsible designer: Nadiia Kazmina

Responsible proofreader: Hryhorii Dudnyk

International Editorial Board:

Alona Tanasiichuk - D.Sc. (Economics), Associate professor (Ukraine)
Marko Timchev - D.Sc. (Economics), Associate professor (Republic of Bulgaria)
Iryna Ustinova - D.Sc. (Architecture), Professor (Ukraine)
Nina Korbozerova - D.Sc. (Philology), Professor (Ukraine)
Yuliia Voskoboinikova - D.Sc. (Arts) (Ukraine)
Svitlana Boiko - Ph.D. (Economics), Associate professor (Ukraine)
Volodymyr Zanora - Ph.D. (Economics), Associate professor (Ukraine)
Iryna Markovych - Ph.D. (Economics), Associate professor (Ukraine)
Nataliia Mykhalitska - Ph.D. (Public Administration), Associate professor (Ukraine)
Anton Kozma - Ph.D. (Chemistry) (Ukraine)
Dmytro Lysenko - Ph.D. (Medicine), Associate professor (Ukraine)
Yuriy Polyezhayev - Ph.D. (Social Communications), Associate professor (Ukraine)
Alla Kulichenko - D.Sc. (Pedagogy), Associate professor (Ukraine)
Taras Furman - Ph.D. (Pedagogy), Associate professor (Ukraine)
Mariana Vereskliia - Ph.D. (Pedagogy), Associate professor (Ukraine)
Anatolii Kornus - Ph.D. (Geography), Associate professor (Ukraine)
Andrii Fomin - Ph.D. (History), Associate professor (Ukraine)
Tetiana Luhova - Ph.D. (Arts), Associate professor (Ukraine)



The conference is included in the catalog of International Scientific Conferences; approved by ResearchBib and UKRISTEI (Certificate № 44 dated January 17th, 2023); certified by Euro Science Certification Group (Certificate № 22466 dated June 2nd, 2023).

Conference proceedings are publicly available under terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-SA 4.0).

The journal is included in the international catalogs of scientific publications and science-based databases: Index Copernicus, CrossRef, Google Scholar and OUCI.



Conference proceedings are indexed in ICI (World of Papers), CrossRef, OUCI, Google Scholar, ResearchGate, ORCID and OpenAIRE.

Свідоцтво про державну
реєстрацію друкованого ЗМІ:
КВ 24638-14578ПР, від 04.11.2020

Certificate of state
registration of mass media:
КВ 24638-14578ПР of 04.11.2020



RESULTS OF THE STUDY OF PSYCHOPATHOLOGICAL SYMPTOMS IN COMBATANTS
(PRELIMINARY RESEARCH)
Markozova L. 320

**SECTION XXIII.
MEDICAL SCIENCES AND PUBLIC HEALTH**

ARTICLE

SPECTRAL CHARACTERISTICS OF THE ELECTROMYOGRAPHIC SIGNAL TO
ASSESS THE QUALITY OF THERAPY AND REHABILITATION IN PATIENTS WITH
LOW BACK PAIN
Zhemchuzhkina T., Kurochkin I. 322

INTERRELATIONSHIP BETWEEN BASELINE miR-126 EXPRESSION LEVELS AND
TREATMENT EFFICACY OF PSORIASIS IN CHILDREN
Murzina E. 332

EFFECT OF BAD HABITS ON THE DEVELOPMENT OF DENTOALVEAL
ABNORMALITY
Abdullaeva N.I., Ibragimov Sh.U. 337

ART-INDUCED PREGNANCY: MODERN REALITY OBSTETRICS-GYNECOLOGIST
AND ENDOCRINOLOGIST
Fartushok T., Kozlovska Kh. 340

ABSTRACT

GYNOID LIPODYSTROPY – SHOULD YOU FIGHT IT?
Nykolaichuk Kh. 354


BIOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF TREATMENT OF DISEASES OF THE
GASTROINTESTINAL TRACT
Chyzh M.O., Koshurba I.V., Hladkykh F.V. 356

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CRYOPRESERVED PLACENTA EXTRACT USE
FOR REDUCE THE DICLOFENAC SODIUM HEPATOTOXIC EFFECT
Hladkykh F.V., Koshurba I.V. 359

CORNEAL EDEMA IN THE POSTOPERATIVE PERIOD IN CATARACT PATIENTS: A
VARIANT OF PATIENT MANAGEMENT TACTICS
Boieva Yu., Deinykhovskiy V. 362

DOI 10.36074/grail-of-science.07.07.2023.056

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ В ДІТЕЙ ТА ПОЧАТКОВИМИ РІВНЯМИ ЕКСПРЕСІЇ miR-126

Мурзіна Ельвіна Олександрівна 

канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Анотація. За результатами дослідження було встановлено, що в групі дітей із псоріазом з ефективним лікуванням ($PASI=75$) розбіжності між експресією miR-126 у букальному епітелії та у псоріатичних кератиноцитах були відсутні ($p=0,632$). У групі дітей із псоріазом, де лікування було недостатньо ефективним ($PASI<75$), початкові рівні експресії miR-126 у букальному епітелії були статистично значущі вище від початкових рівнів експресії miR-126 у псоріатичних кератиноцитах ($p=0,016$). При майже однакових значеннях PASI на початку лікування в обох групах у дітей із псоріазом, що мали початкові рівні експресії miR-126 $\leq 0,64$ у букальному епітелії, індекс PASI наприкінці лікування статистично значущі відрізнявся від індексу PASI в групі дітей з експресією miR-126 $> 0,64$ ($p=0,005$). Розрахунок співвідношення шансів показав, що невдачі в зовнішньої терапії в групі дітей із псоріазом з початковою високою експресією miR-126 у букальному епітелії будуть в 2,9 разів більше ніж в групі дітей з низькими рівнями експресії miR-126. **Ключові слова.** Діти із псоріазом, рівні експресії miR-126 у букальному епітелії, початкові високі рівні експресії miR-126

МікроРНК беруть участь у регуляції експресії генів, тому вони залучені до більшості біологічних процесів [1-3]. Відхилення в експресії мікроРНК були показані при багатьох хворобах. У розвитку та прогресуванні деяких аутоімунних захворювань, а саме, ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, бере участь miR-126 [4, 5]. Дослідження Qu Y et al. показало, що підвищена експресія miR-126 посилює проліферацію клітин та знижує апоптоз синовіальних фібробластів при ревматоїдному артриті [4]. Feng S et al. при дослідженні miR-126 у пацієнтів з псоріазом виявили, що експресія miR-126 у вогнищах ураження була підвищена в порівнянні з неураженою шкірою [6]. Також на сьогодні дослідники намагаються розробити та обґрунтувати лікування псоріазу залежно від початкових рівнів miRNA. A.Pivarcsi et al. вивчили рівні miRNA при псоріазі та запропонували використання нової біологічної терапії (анти-TNF-альфа) з метою зниження рівня miRNA в сироватці крові (включно з miR-126) в пацієнтів із псоріазом [7].

У клінічному дослідженні взяли участь 54 дитини з псоріазом у віці від 4 до 17 років, які проходили лікування у КНП «Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня». Середній вік дітей із псоріазом становив $12,07 \pm 0,44$ років (32 дівчинки, 22 хлопця). Розрахований індекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [8, 9] до лікування у середньому становив $11,75 \pm 1,35$, що оцінює перебіг псоріазу в дітей як важкий. Наприкінці лікування середнє значення індексу PASI дорівнювало $2,88 \pm 0,33$, причому в 15 дітей (27,78%) ефективність лікування не досягнула PASI75.

Для з'ясування впливу експресії miR-126 в неураженому псоріазом епідермісі – букальному епітелії – на ефективність зовнішньої терапії, ми розподілили дітей із псоріазом на 2 групи за рівнем miR-126 у букальному епітелії та порівняли результати лікування. За пограничний рівень miR-126 було взято значення точці cut-off, якому відповідало найвище значення індексу Юдена при проведенні ROC-аналізу при порівнянні показників експресії miR-126 в букальному епітелії в дітей із псоріазом та дітей контрольної групи (AUC= $0,776 \pm 0,048$; 95%; ДІ: 0,681 – 0,871; $p < 0,001$). При значенні 0,64 або нижче даної величини прогнозувалася поява пацієнта з псоріазом (чутливість та специфічність методу склали 90,0 % та 61,1 % відповідно). Утворилися 2 групи пацієнтів: 1 група - експресія miR-126 $\leq 0,64$ – 35 дітей, 2 група – експресія miR-126 $> 0,64$ – 19 дітей.

Лікування дітей із псоріазом проводилось із застосуванням методів зовнішньої терапії: топічні глюкокортикостероїди, топічні аналоги вітаміну Д або їх комбінація, та фототерапія.

Експресію miR-126 знаходять у різних середовищах людини: у плазмі крові, слині, шкірі (у вогнищах ураженні та видимо здорової шкіри), лікворі, тканини внутрішніх органів тощо. Виділення miR-126 в дітей із псоріазом ми проводили у вогнищах ураження псоріазом та букальному епітелії, який дорівнювався до інтактній шкіри. Рівень експресії мікроРНК оцінювали за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Матеріали дослідження були статистично оброблені за допомогою програми StatTech v. 1.2.0.

У якості контролю та співставлення результатів слугували рівні експресії miR-126 у букальному епітелію 20 дітей, які не мали хронічних шкірних захворювань – група контролю.

Алгоритм даного клінічного дослідження був схвалений Комісією з етики НМАПО імені П.Л. Шупика (протокол № 4 від 03.02.2020 р.), як такий що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним стандартам та принципам проведення наукових клінічних випробувань. Батькам кожної дитини була роз'яснена мета дослідження та отримана письмова згода на залучення дитини до дослідження.

У дітей із псоріазом експресія miR-126 в неураженому псоріазом епідермісі (букальному епітелії) ($0,46 [0,11 - 1,80]$) не відрізнялася від експресії miR-126 в уражених псоріазом кератиноцитах ($0,53 [0,16 - 1,07]$, $p = 0,097$) хоча вірогідно нижча ніж у дітей контрольної групи ($2,05 [0,66 - 5,52]$, $p < 0,001$). У групі дітей, де лікування було недостатньо ефективним (PASI $<$ 75), початкова експресія miR-126 у букальному епітелії ($0,97 [0,15 - 1,81]$) була статистично значуще вищою за

експресію miR-126 у псоріатичних кератиноцитах (0,54 [0,36 – 0,82], $p=0,016$). У дітей з ефективним лікуванням (PASI75) розбіжностей між експресією в букальному епітелії (0,31 [0,08 – 1,88]) та псоріатичному епідермісі (0,52 [0,1 – 1,22]) не спостерігалось ($p=0,632$).

Середній рівень експресії miR-126 у букальному епітелії в дітей групи 2 був до 15 разів вищий ніж в групі 1 ($p<0,001$). При порівнянні середніх рівнів miR-126 в уражених псоріазом кератиноцитах між групами також були встановлені статистично значущі відмінності ($p=0,002$). Слід звернути увагу, що у дітей групи 1 експресія miR-126 у букальному епітелії статистично значуще нижча ніж у псоріатичному епідермісі ($p<0,001$). А в дітей групи 2 навпаки: експресії miR-126 у букальному епітелії вища, понад у 3 рази, ніж в епідермісі з вогнищ ураження, та наявна статистично значуща різниця між рівнями експресії ($p<0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

Аналіз динаміки miR126

Групи за рівнем miR-126	Експресія miR-126		Достовірність розбіжностей
	Букальний епітелій	Уражений псоріазом епідерміс	
	Me Q ₁ – Q ₃	Me Q ₁ – Q ₃	
Група 1 (n=35)	0,15 [0,04 – 0,31]	0,41 [0,14 – 0,65]	<0,001*
Група 2 (n=19)	2,36 [1,51 – 2,75]	0,81 [0,49 – 1,31]	<0,001*
Достовірність розбіжностей	<0,001*	0,002*	

* – розбіжності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

При майже однакових значеннях PASI на початку лікування в обох групах, наприкінці лікування PASI в групі 1 статистично значущі відрізняється від PASI в групі 2 ($p=0,005$) (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка PASI у групах дітей із псоріазом залежно від рівня експресії miR-126 у букальному епітелії

Групи за рівнем miR-126 у букальному епітелії	Етапи спостереження				Достовірність розбіжностей
	PASI на початку лікування		PASI наприкінці лікування		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Група 1 (n=35)	9,6	3,1 – 18,65	0	0 – 2,55	$p<0,001$
Група 2 (n=19)	8,4	4,3 – 15,3	1,45	0,70 – 2,33	$p<0,001$
Достовірність розбіжностей	$p=0,951$		$p=0,005^*$		-

* - розбіжності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

Було встановлено, що в групі 1 відсоток дітей із псоріазом, в яких при лікуванні не був досягнутий PASI75, склав 20,00%. А в групі 2 – відсоток дітей з PASI<75 був понад в 2 рази вище і склав 42,11%, що і забезпечило статистично значущі відмінності між групами дітей по кількості з успішним лікуванням (PASI75) та з невдачами в терапії (PASI<75) ($p=0,016$).

У дослідженні Duan Y. et al., де рівні miR-126 у плазмі в пацієнтів із псоріазом були нижчі в порівнянні з групою контролю, при лікуванні TwHF + ацитретиним через 1, 3 та 6 місяців рівні miR-126 збільшилися у порівнянні з початковими показниками. Причому в пацієнтів, у яких при лікуванні досягали PASI50, початковий рівень miR-126 у плазмі був нижчий ніж у пацієнтів, в яких не було досягнуто PASI50. Саме початковий високий рівень miR-126, за роздумами дослідників, був причиною невдач у терапії [10]. У нашому дослідженні також ефективність лікування дітей при початкових низьких рівнях експресії miR-126 у букальному епітелії (до 0,64) виявилася вищою ніж при високих початкових рівнях експресії miR-126 у букальному епітелії. Виходячи з отриманих даних розрахунок співвідношення шансів показав, що при лікуванні дітей групи 2 шансів не досягти PASI75 наприкінці терапії вище в 2,909 рази (OR 2,909; 95% CI: 0,849 – 9,963) у порівнянні з дітьми 1 групи.

З одного боку, у дослідженнях Suresh Babu S. et al. експресії miR-126 в сердечної тканині та в крові в осіб із діабетом у порівнянні зі здоровими особами виявили низький рівень експресії miR-126, що призводило до небажаних запальних реакцій під час загоєння ран та ураження міокарду [11]. З іншого боку Hu J. et al. в дослідженні при травмуванні тканин припустили, що висока експресія miR-126 у сироватці крові може подавляти запалення та сприяли загоєнню ран після травмування шляхом активації ангиогенезу [12]. При псоріазі шкіра, що уражена патологічним процесом, характеризується розширенням поверхневих мікросудин дерми, які змінюються вже на ранній стадії розвитку псоріатичних уражень [13, 14]. Тому, можна припустити, що підвищена експресія miR-126 в сироватці крові при псоріазі може призводити до спонукання ендотеліальних клітин до експресії інших факторів, які, в свою чергу, будуть призводити до прогресування псоріазу [15], що буде відображатися на залученні нових ділянок шкіри до патологічного процесу. І наявність підвищених рівнів miRNA в сироватці крові (включно з miR-126) в пацієнтів з псоріазом є негативною прогностичною ознакою [7]. У групі дітей з ефективним лікуванням (PASI75) початковий рівень експресії miR-126 у букальному епітелії (0,31 [0,08 – 1,88]) був менший за експресію в псоріатичних кератиноцитах (0,52 [0,1 – 1,22]; $p=0,632$). А в групі дітей, де лікування було неефективним (PASI<75), початкова експресія miR-126 у букальному епітелії (0,97 [0,15 – 1,81]) була статистично значущі вищою за експресію miR-126 у псоріатичних кератиноцитах (0,54 [0,36 – 0,82]; $p=0,016$). Розрахунок відносного ризику (RR) показало, що лікування дітей із псоріазом з початковим високим рівнем експресії miR-126 у букальному епітелії не буде ефективним в 2,105 разів частіше, ніж в дітей з початковими низькими рівнями експресії miR-126 (RR 2,105; 95% CI: 0,903 – 4,910).

Висновки. Початкова висока експресія miR-126 у букальному епітелії в дітей із псоріазом, яка перевищує експресію у вогнищах ураження, є негативним прогностичним критерієм відповіді на терапію та може використовуватися як маркер для призначення дітям із псоріазом системної терапії.

References:

[1] Lim L. P., Lau N. C., Garrett-Engele P., Grimson A., Schelter J. M., Castle J., Bartel D. P.,

- Linsley P. S., Johnson J. M. (2005) Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*, 433 (7027), 769-773. doi:10.1038/nature03315.
- [2] Wilfred B. R., Wang W. X., Nelson P. T. (2007) Energizing miRNA research: a review of the role of miRNAs in lipid metabolism, with a prediction that miR-103/107 regulates human metabolic pathways. *Mol. Genet. Metab*, 91 (3), 209-217. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.03.011.
- [3] Harfe B. D., McManus M. T., Mansfield J. H., Hornstein E., Tabin C. J. (2005) The RNaseIII enzyme Dicer is required for morphogenesis but not patterning of the vertebrate limb. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102 (31), 10898-10903. doi:10.1073/pnas.0504834102.
- [4] Qu Y, Wu J, Deng JX, et al. (2011) MicroRNA-126 affects rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation and apoptosis by targeting PIK3R2 and regulating PI3K-AKT signal pathway. *Oncotarget*, 7, 74217-74226.
- [5] Zhao S, Wang Y, Liang Y, et al. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4+ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1. *Arthritis Rheum*, 63, 1376-1386.
- [6] Feng S, Wang L, Liu W, Zhong Y, Xu S. (2013) MiR-126 correlates with increased disease severity and promotes keratinocytes proliferation and inflammation while suppresses cells' apoptosis in psoriasis. *J Clin Lab Anal*, 32, e22588. doi.org/10.1002/jcla.22588.
- [7] Pivarcsi A, Meisgen F, Xu N, Stahle M, Sonkoly E. (2013) Changes in the level of serum microRNAs in patients with psoriasis after antitumour necrosis factor-alpha therapy. *Br. J. Dermatol*, 169, 563-570.
- [8] Joint American Academy of Dermatology National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients/A. Menter et al. (2020) *J AM ACAD DERMATOL*, 82(1), 161-201. doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049.
- [9] Božek A., Reich A. (2017) The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*, 26(5), 851-856. doi.org/10.17219/acem/69804.
- [10] Duan Y, Zoub J, Maob J, Guob D et al. (2019) Plasma miR-126 expression correlates with risk and severity of psoriasis and its high level at baseline predicts worse response to *Tripterygium wilfordii* Hook F in combination with acitretin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 115, 108761. doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108761.
- [11] Suresh Babu S., Thandavarayan R.A, Joladarashi D., et al. (2016) MicroRNA-126 overexpression rescues diabetes-induced impairment in efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes. *Sci. Rep*, 6, 36207.
- [12] Hu J., Zeng L., Huang J., Wang G., Lu H. (2015) MiR-126 promotes angiogenesis and attenuates inflammation after contusion spinal cord injury in rats. *Brain Res*, 1608, 191-202.
- [13] Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J. (2002) Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis*, 5(4), 231-236. doi.org/10.1023/a:1024515517623.
- [14] Detmar M., Brown L., Claffey K., Yeo K., Kocher O., Jackman R., Berse B. and Dvorak H. (1991) Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J. Exp. Med*, 180(3), 1141-1146.
- [15] Sonkoly E, Bata-Csorgo Z, Pivarcsi A, et al. (2005) Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related non-coding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem*, 280, 24159-24167. doi: 10.1074/jbc.M501704200.