

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Борсукевич Т. С., Ніканоров О. К., Засць В. Б. Сучасні уявлення про фізичну терапію пацієнтів після оперативного лікування переломів кісток гомілково-надп'яtkового суглоба	8	Borsukevych T. S., Nikanorov O. K., Zaiets V. B. Modern Views on the Physical Therapy of Patients after Surgical Treatment of Fractures of the Ankle Joint Bones
Вільхова І. В. Гостре та хронічне ушкодження нирок внаслідок дії опіоїдів. Огляд літератури	14	Vilkhova I. V. Acute and Chronic Kidney Injury due to the Influence of Opioids. Literature Review
Горб Ю. Г., Строна В. І., Ткаченко О. В., Серік С. А., Рябуха В. В. Особливості патогенезу і перебігу цукрового діабету 2 типу та коморбідної з ним кардіоваскулярної патології у пацієнтів літнього віку	22	Gorb Yu. G., Strona V. I., Tkachenko O. V., Serik S. A., Ryabukha V. V. Features of Pathogenesis and Course of Type 2 Diabetes Mellitus and Comorbid with it Cardiovascular Pathology in Elderly Patients
Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В., Клименко О. В., Дорошенко А. І. Фармакологічні властивості препаратів цинку	37	Zaychenko G. V., Gorchakova N. A., Shumeiko O. V., Klymenko O. V., Doroshenko G. I. Pharmacological Properties of Zinc Drugs
Потий В. В., Кириєнко В. Т., Глухова Е. І., Куницкая О. С., Потий Д. А. Гепатопульмональний синдром. Обзор літератури	45	Potii V. V., Kiriiienko V. T., Glukhova E. I., Kunickaya O. S., Potii D. A. Hepatopulmonary Syndrome. Review
Проценко О. С., Ремньова Н. О., Панченко Н. В. Вплив якості слізної плівки на захисні властивості проти SARS-COV-2 і на подальші ризики зараження COVID-19 при хворобі сухого ока	53	Protsenko E. S., Remnyova N. A., Panchenko N. V. The Effect of Tear Film Quality on Protective Properties against SARS-CoV-2 and on Further Risks of Infection in Dry Eye Disease
Филенко Б. М., Ройко Н. В., Черняк В. В., Проскурня С. А., Прилуцький О. К., Винник Н. І. Туберкульоз і рак легень: особливості канцерогенезу	65	Filenko B. M., Roiko N. V., Cherniak V. V., Proskurnya S. A., Prylutskyi O. K., Vynnyk N. I. Tuberculosis and Lung Cancer: Features of Carcinogenesis
Хмара Т. В., Ризничук М. О., Кузняк Н. Б., Мельничук С. П., Батрановська С. О., Заморський І. І. Онтологія варіантів будови та вад розвитку черепа. Частина II. Спадкові синдроми	71	Khmara T. V., Ryznychuk M. O., Kuzniak N. B., Melnychuk S. P., Batranovska S. O., Zamorskii I. I. Ontology of Variants of the Structure and Malformations of the Skull. Part II. Hereditary Syndromes
Ярошенко Д. С. Токсичні моделі паркінсонізму: історія та перспективи	78	Yaroshenko D. S. Toxic Models of Parkinson's Disease: History and Prospects
Експериментальна медицина і морфологія		
Зелінка-Хобзей М. М., Тарасенко К. В. Гістоморфологічні особливості плацент у жінок із ожирінням та прееклампсією	85	Zelinka-Khobzey M. M., Tarasenko K. V. Histomorphological Characteristics of the Placenta in Women with Obesity and Preeclampsia
Кліщ І. П. Гістологічні зміни компонентів аерогематичного бар'єру через 24 години після моделювання гострої ниркової недостатності	96	Klishch I. P. Histological Changes in the Components of Aerogematic Barrier in 24 Hours after Modeling of Acute Renal Failure

Косова М. С. Влияние хронического токсоплазмоза на изменение уровней пред- и постимплантационной гибели в эксперименте	102	Kosova M. S. Chronic Experimental Toxoplasmosis and Its Impact On Embryonic Development
Макаренко О. Л., Коптеев М. М., Филенко Б. М., Винник Н. І., Коковська О. В. Вплив на селезінку гострого іммобілізаційного стресу, спричиненого фіксацією щурів за шийну складку	108	Makarenko O. L., Koptev M. M., Filenko B. M., Vynnyk N. I., Kokovs'ka O. V. The Cervical Fold Suspension Model of Acute Stress in Rats and Its Impact on the Spleen
Матау І. Ю., Грыгорієва О. А., Дарій В. І. Immunohistochemical Characteristics of Ischemic Process in Hippocampal Formation in Posterity of Female Rats after Labor Induction	114	Мамай І. Ю., Григор'єва О. А., Дарій В. І. Імуногістохімічна характеристика ішемічних процесів в гіпокампі та зубчастій звивині головного мозку потомства щурів після стимуляції пологів
Походенько-Чудакова И. О., Флерьянович М. С., Колб Е. Л. Сравнительная оценка динамики патогистологической картины гнойной раны экспериментальных животных с моделью фурункула в области головы и шеи при стандартном лечении и при использовании электрорефлексотерапии	120	Pohodenko-Chudakova I. O., Fleryanovitch M. S., Kolb E. L. Comparative Assessment of Dynamics of Pathohistological Picture of Purulent Wound in Experimental Animals with a Model of a Boil in Head and Neck Area in Standard Treatment and when Using Electroacupuncture
Трысак Н. С., Козлова Ю. В. Взаємозв'язок активності матриксної металопротеїнази-2 та -9 в гомогенаті міокарда зі змінами клітинного складу стінки вільцевих артерій в експерименті	128	Trysak N. S., Kozlova Yu. V. Relationship between the Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Myocardial Homogenate with Changes of the Cells Composition in the Coronary Arteries Wall in the Experiment
Хмара Т. В., Комар Т. В. Анатомічна мінливість гілок системи підколінної артерії у плодів людини 4-6 місяців	135	Khmara T. V., Komar T. V. Anatomical Variability of System of Popliteal Artery Branches in the Human Fetus of 4-6 Months
Клінічна медицина		
Андон'єва Н. М., Колупаєв С. М., Дубовик М. Я., Гуц О. А., Валковська Т. Л., Железнікова М. О. Особенности течения COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек, которые получают заместительную почечную терапию	142	Andoniev N. M., Kolupayev S. M., Dubovik M. Ya., Huts O. A., Valkovska T. L., Zheliezniukova M. O. Peculiarities of the Course of COVID-19 in Patients with Chronic Kidney Disease Receiving Renal Replacement Therapy
Антонів А. А., Хухліна О. С., Коцюбійчук З. Я., Вівсьянник В. В., Каньовська Л. В., Мандрик О. Є. Взаємовплив стану ліпідного спектру крові та вмісту адіпокінів на клінічний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки за наявності коморбідної хронічної хвороби нирок	148	Antoniv A. A., Khukhlina O. S., Kotsiubiychuk Z. Ya., Vivsyannuk V. V., Kaniovska L. V., Mandryk O. Ye. The Mutual Influence of the State of the Lipid Spectrum of Blood and Content of Adipokines on the Clinical Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Presence of Comorbid Chronic Kidney Disease
Боднар П. Я. Оцінка якості життя онкогінекологічних хворих після проведеної гістероварієктомії, асоційованої з тромботичними ускладненнями	156	Bodnar P. Ya. Assessment of the Quality of Life of Oncological Patients Following Hysterovariectomy Associated with Thrombotic Complications
Винницька О. А., Дорош О. І., Дубей Л. Я., Дубей Н. В. Роль молекулярно-генетичних транслокацій у первинній відповіді на лікування дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, за програмою ALLIC BFM 2009	162	Vynnytska O. A., Dorosh O. I., Dubey L. Ya., Dubey N. V. The Role of Molecular Genetic Translocations in the Initial Response to the Treatment under the ALLIC BFM 2009 Program in Children Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

Колупаєв С. М., Андон'єва Н. М., Дубовик М. Я., Гуц О. А. Сечокам'яна хвороба як наслідок вторинної гіперурикемії у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок	170	Kolupayev S. M., Andoniev N. M., Dubovik M. Ya., Huts E. A. Urolithiasis as a Result of Secondary Hyperuricemia in Patients with Diabetic Kidney Affection
Лисенко Р. Б., Ляховський В. І., Лисенко В. Р. Оцінка просторового розподілу механічних властивостей тканин передньої черевної стінки за даними характеру їх деформування при максимальних функціональних навантаженнях	175	Lysenko R. B., Liakhovskiy V. I., Lysenko V. R. Assessment of the Spatial Distribution of Mechanical Properties of the Tissue of Anterior Abdominal Wall at Maximum Functional Load
Пушко О. О. Оцінка впливу активної реабілітації в схемі комплексного лікування на відновлення моторних порушень після мозкового півкульового ішемічного інсульту	182	Pushko O. O. Assessment of the Influence of Active Rehabilitation on the Recovery of Motor Disorders in the Scheme of Comprehensive Treatment after Cerebral Hemispheric Ischemic Stroke
Топчій І. І., Савічева К. О., Семенових П. С., Гальчінська В. Ю. Протизапальний ефект нефропротекторної терапії у хворих на діабетичну нефропатію	192	Topchii I. I., Savicheva K. O., Semenovikh P. S., Galchinska V. Yu. Anti-Inflammatory Effect of Nephroprotective Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy
Топчій І. І., Щербань Т. Д., Савічева К. О., Гальчінська В. Ю. Динаміка метаболічних параметрів та вмісту VEGF в сироватці крові хворих на діабетичну хворобу нирок під впливом комплексної нефропротекторної терапії	199	Topchii I. I., Shcherban T. D., Savicheva K. O., Galchinska V. Yu. Dynamics of Metabolic Parameters and the Level of VEGF in Blood Serum of Patients with Diabetic Kidney Disease under Complex Nephroprotective Therapy
Шкорботун Я. В. Лікувальна тактика при грибковому тілі верхньощелепового синусу у пацієнтів із запланованою дентальною імплантацією	206	Shkorbotun Ya. V. Disease Management in the Fungal Body of the Maxillary Sinus in People with Planned Dental Implantation
Гігієна та екологія		
Малишевська О. С. Прогнозування неканцерогенного ризику для здоров'я населення від виробництв механічної переробки вторинних полімерів	212	Malyshevsk O. S. Forecasting of Non-Carcinogenic Risk for Population Health from Manufacturing of Mechanical Processing of Secondary Polymers
Степанов С. В., Рублевська Н. І. Обґрунтування регіональної програми моніторингу за якістю атмосферного повітря у Дніпропетровській області	220	Stepanov S. V., Rublevska N. I. Rationale For a Regional Monitoring Program of Atmospheric Air Quality in the Dnepropetrovsk Region
Мікробіологія		
Ващенко А. О., Воронкова Ю. С., Вінніков А. І., Шевченко Т. М., Воронкова О. С. Чутливість до антибіотиків штамів <i>Staphylococcus aureus</i> , що здатні до утворення біоплівки	226	Vashchenko A. O., Voronkova Yu. S., Vinnikov A. I., Shevchenko T. N., Voronkova O. S. Sensitivity to Antibiotics of <i>Staphylococcus Aureus</i> Strains, Able to Biofilm Formation
Савенко М. В., Кривцова М. В., Костенко Є. Я., Анісімов Є. М., Скляр І. І. Циркуляція антибіотикорезистентних ізолятів бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i> у системі людина – водні екосистеми	232	Savenko M. V., Kryvtsova M. V., Kostenko Ye. Ya., Anisimov Ye. M., Skliar I. I. Distribution of the Antibiotic-Resistant Isolates of Bacteria Belonging to the <i>Enterobacteriaceae</i> Family in the System Human-Aquatic Ecosystem
Моделювання в медицині		
Худик А. К., Кочина М. Л., Фірсов О. Г. Система підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування переломів середньої зони обличчя	238	Khudyk A. K., Kochina M. L., Firsov O. G. Support System of Doctor's Decision-Making on the Choice of a Method for Treating Fractures of the Midface Area

Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Mustafayeva Zakiyya Muslim Childhood Disability Issues Based on Mandatory Clinical Examinations in Azerbaijan in 2014–2019	250	Мустафаєва Закія Муслімовна Питання дитячої інвалідності за результатами обов'язкової диспансеризації в Азербайджані за 2014–2019 рр.
Подольян В. М. Підліткова наркоманія в Україні: соціальний та психологічний аспекти	256	Podolian V. M. Adolescent Drug Addiction in Ukraine: Social and Psychological Aspects
Яремена І. В., Тарасюк М. Б., Паламар І. В., Головчанська-Пушкар С. Є., Байдюк І. А., Дерезюк А. В. Тривалість перебування у стаціонарі та вплив на період між госпіталізаціями хворих	263	Yaremena I. V., Tarasuk M. B., Palamar I. V., Holovchanska-Pushkar S. E., Baidiuk I. A., Dereziuk A. V. Duration of Hospital Stay and Influence on the Period between Hospitalizations of Patients
Стоматологія		
Костенко Є. Я., Ратушний Р. І., Богдан І. М., Білинський О. Я., Костенко С. Б. Дискретно-подійне моделювання триангуляційних співвідношень складових робочого процесу лікаря-стоматолога при ендодонтичних маніпуляціях	269	Kostenko Ye. Ya, Ratushniy R. I., Bogdan I. M., Bilynsky O. Ya., Kostenko S. B. Discrete-Event Simulation of the Triangular Relations of the Components of the Working Process of a Dentist Doctor in Endodontic Manipulations
Лисоконь Ю. Ю., Ісків М. О., Лучинський М. А. Динаміка рентгенологічних показників у хворих на деструктивні форми апікального періодонтиту в віддалені лікувальні терміни	277	Lysokon Ju. Y., Iskiv M. O., Luchinsky M. A. Dynamics of X-Ray Indicators in Patients with Destructive Forms of Apical Periodontitis in Long-Term Treatment
Флерьянович М. С., Походенько-Чудакова І. О. Сравнительная оценка показателя микрокристаллизации ротовой жидкости у пациентов с фурункулом челюстно-лицевой области и шеи при различных подходах к послеоперационному лечению	285	Fleryanovitch M. S., /Pohodenko-Chudakova I. O. Comparative Evaluation of Oral Fluid Microcrystallization Index in Patients with Maxillofacial and Neck Boils in Different Approaches of Post-Operative Treatment
Фізична терапія та ерготерапія		
Krainyk T. M., Starodubtsev S. H., Petrenko O. V., Dovgan O. V., Kurtasanov S. A., Tkachenko M. P. Heart Rate Variability of Children with Mitral Valve Prolapse in Orthostatic Test	293	Крайник Т. М., Стародубцев С. Г., Петренко О. В., Довгань О. В., Куртасанов С. А., Ткаченко М. П. Варіабельність серцевого ритму у дітей з пролапсом мітрального клапана в ортостатичній пробі
Павлова Ю. О., Федорович О. Б., Передерій А. В., Тимрук-Скоропад К. А. Розроблення української версії індексу неповносправності Освестрі – міжкультурна адаптація та валідація інструмента	300	Pavlova Ju. O., Fedorovych O. B., Perederiy A. V., Tymruk-Skoropad K. A. Development of the Ukrainian Version of Oswestry Disability Index – Intercultural Adaptation and Validation of the Tool
Хоменко В. М., Неханевич О. Б. Фізична терапія футболістів з ознаками гіпермобільності суглобів після ушкоджень зв'язкового апарату надп'яtkово-гомількового суглобу	310	Khomenko V. M., Nekhanevych O. B. Physical Therapy of Footballers with Joints Hypermobility Signs after Ankle Sprains
Погляд на проблему		
Тимрук-Скоропад К. А., Коритко З. І., Томашевська О. Я., Дзись Є. І., Дзись О. Є. Підходи до фізичної терапії пацієнтів із COVID -19 у гострій і післягострій фазах хвороби	317	Tymruk-Skoropad K. A., Korytko Z. I., Tomashevska O. Ya., Dzis Ye. I., Dzis O. Ye. Approaches to Physical Therapy for Patients with COVID-19 in Acute and Post-Acute Phases of the Disease

БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Beghalia Mohamed, Mendi Najet, Derri Lind Search for Crystalline Species of Urinary Stones by Patients in the Region of Tissemsilt, Algeria	325	Бегалія Мохамед, Менді Наджет, Деррі Лінд Пошук кристалічних видів уролітів у пацієнтів регіону Тиссемзілт, Алжир
Левічева Н. О., Берченко О. Г., Ільїна Ю. Ю. Вплив інтраназального введення дофаміну на сприйняття запаху у щурів з нігрозіатною недостатністю	333	Levicheva N. O., Berchenko O. G., Ilina Y. Y. Effect of Intranasal Administration of Dopamine on Odor Perception in Rats with Nigrostriatal Dysfunction
Миколайчук В. Г., Корольова О. В., Корхова М. М. Алелопатична активність водорозчинних виділень квіток <i>Crocus sativus</i> L. (<i>Iridaceae</i>) при інтродукції в Північному Причорномор'ї	340	Mykolaichuk V. G., Korolyova O. V., Korkhova M. M. Allelopathic Activity of Water-Soluble Secretions of Crocus Sativus L. (Iridaceae) Flowers when Introduced in the Northern Black Sea Region
Могилевська Т. В., Макаренко О. А., Гладкий Т. В. Морфометричні та метаболічні порушення у кістковій тканині лабораторних щурів з хронічним токсичним гепатитом	347	Mogilevskaya T. V., Makarenko O. A., Gladkiy T. V. Morphometric and Metabolic Disorders in the Bone Tissue of Laboratory Rats with Chronic Toxic Hepatitis
Скляр Т. В., Поспєлова О. О., Черевач Н. В., Дрегваль О. А., Курагіна Н. В. Особливості мікрофлори молока та молочних продуктів, що реалізуються в м. Дніпро	353	Sclyar T. V., Pospelova O. O., Cherevach N. V., Dregval O. A., Kuragina N. V. Features of Microflora of Food Products of Animal Origin Realized in Dnipro
Чеботар Л. Д., Ларичева О. М., Гільмутдінова М. Ш. Прооксидантно-антиоксидантний баланс у серці щурів з різною поведінковою активністю за умов світлової експозиції	360	Chebotar L. D., Laricheva E. N., Gilmutdinova M. Sh. Prooxidant-Antioxidant Balance in the Heart of Rats with Different Behavioral Activities under the Conditions of Light Exposition
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Огляди		
Швець В. Л., Павлова Ю. О., Боднар І. Р. Фахова компетентність інструкторів фізичної підготовки і спорту органів внутрішніх справ	366	Shvets V. L., Pavlova Iu. O., Bodnar I. R. Professional Competence of Instructors of Physical Training and Sports of Internal Affairs Bodies
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Откидач В. С., Ольховий О. М., Корчагін М. В., Юр'єв С. О., Абраменко О. О. Вплив занять військово-спортивним багатоборством на показники спеціальної фізичної підготовленості курсантів вищих військових навчальних закладів	374	Otkydach V. S., Olkhovyi O. M., Korchagin M. V., Yuriev S. O., Abramenko O. O. The Influence of Military-Sports All-Around Training on the Special Physical Training Indicators of Cadets in Military Educational Institutions

DOI: 10.26693/jmbs06.03.008

УДК [616.728.48-001.5-089]:615.8

Борсукевич Т. С., Ніканоров О. К., Заєць В. Б.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФІЗИЧНУ ТЕРАПІЮ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК ГОМІЛКОВО-НАДП'ЯТКОВОГО СУГЛОБА

Національний університет фізичного виховання і спорту України,
Київ, Україна

Мета – визначити і проаналізувати сучасні засоби відновлення рухових функцій, які застосовуються для пацієнтів з переломами кісток гомілково-надп'яtkового суглоба після хірургічного втручання.

Матеріали і методи дослідження. Робота є результатом аналізу і узагальнення спеціальної науково-методичної літератури вітчизняних і зарубіжних авторів та даних мережі Інтернет стосовно особливостей застосування сучасних методів фізичної терапії для пацієнтів з переломами кісток гомілково-надп'яtkового суглоба після хірургічного втручання.

Результати. Фізична терапія для пацієнтів з переломами кісток гомілково-надп'яtkового суглоба є невід'ємною частиною швидкого одужання. У зв'язку з тим, що після оперативного втручання обов'язковим є накладання гіпсу або фіксатора приблизно на 6 тижнів – втрачається сила нижніх кінцівок, з'являється контрактура суглоба, ниючий біль та зменшення діапазону рухів. Починати заняття з фізичним терапевтом потрібно якомога раніше, вже на другий день після операції, якщо загальний стан пацієнта задовільний. Зазвичай, відновлення пацієнтів з даною травмою доволі повільний процес і вимагає терпіння.

Є деякі свідчення того, що раннє введення активності в іммобілізаційному періоді може бути корисним для пацієнтів. Виконуючи легкі вправи на гомілково-надп'яtkовий суглоб покращується діапазон рухів, зникає біль та поліпшується функція суглоба. Однак, існують і інші твердження, що раннє навантаження викликає підвищений ризик інфекції області хірургічного втручання, повторної операції і невдачі хірургічної фіксації. Враховуючи недостатність доказів для визначення даного твердження, слід констатувати необхідність проведення додаткових досліджень для вирішення цього питання.

Висновки. Сучасні дані щодо фізичної терапії переломів кісток гомілково-надп'яtkового суглоба після іммобілізації показують, що окремі засоби фізичної терапії не прискорюють процес відновлення. Це говорить про те, що фізична терапія повинна бути комплексною і обов'язково має бути зосереджена на прогресивній і структурованій програмі вправ. Також, у недавніх дослідженнях було показано, що фізичні вправи – є найефективнішим засобом фізичної терапії, особливо вправ на рівновагу.

Ключові слова: перелом, кісточка, відновлення, преформовані фізичні фактори, іммобілізаційний період.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно з Планом НДР кафедри фізичної терапії та ерготерапії НУФВСУ на 2016–2020 рр. за темою 4.2. «Організаційні та теоретико-методичні основи фізичної реабілітації осіб різних нозологічних, професійних та вікових груп», № державної реєстрації 0116U001609.

Вступ. Відомо, що фізична активність людини в залежності від характеру травми, стану організму, виду, обсягу і інтенсивності рухів надає різний оздоровчий ефект. Відмінності у перебігу обмінних процесів можуть істотно впливати на динаміку відновлення травмованої кінцівки в процесі рухової діяльності. Окремі факти, що підтверджують це положення, були відомі давно, однак систематичному дослідженню вони не піддавалися [1, 2].

У дослідженні [3] зазначено, що іммобілізація в гіпсовій пов'язці може призвести до жорсткості гомілково-надп'яtkового суглоба, а відсутність навантаження на ногу – до затримки функціонального відновлення. Захисні пристосування, такі як корсет, показали високу частоту післяопераційних

ускладнень з потенційно зниженим функціональним результатом [4].

Дослідження [5] показало, що до 77% пацієнтів з переломами кісток гомілково-надп'яtkового суглоба мають тенденцію скаржитися на скутість, набряк і біль. Вважається, що це викликано болем і відсутністю фізіологічного навантаження на суглоб, що призводить до його скутості [6]. Хоча докази суперечливі, більшість досліджень, як правило, повідомляють, що раннє фізичне навантаження після переломів кісток гомілково-надп'яtkового суглоба дозволяє уникнути цих побічних ефектів в короткостроковій перспективі [7]. Довгострокові спостереження не продемонстрували функціональних відмінностей між раннім і пізнім навантаженням на суглоб [8]. Відсутні відомості про вплив різних стандартизованих протоколів фізичної терапії [9].

На сучасному етапі, в більшій мірі, висвітлені питання фізичної терапії, де акцент робиться на використанні преформованих фізичних факторів, визначаються терміни призначення комплексу вправ, терміни виконання рухів з осьовим навантаженням [10].

Більшість авторів [11, 12, 13], займаючись розробкою відновлювальних заходів після оперативного втручання переломів кісток гомілково-надп'яtkового суглоба вважають, що найбільш ефективним є комплексний підхід, проте, їх рекомендації, в основному, відносяться до окремих методик по преформованим фізичним факторам, комплексу вправ і не розроблений системний комплексний підхід з використанням всіх засобів відновлення, включаючи нові методики фізичної терапії, особливо в іммобілізаційному та постіммобілізаційному періодах.

Тому зазначені міркування визначають актуальність даної статті.

Мета дослідження – визначити, які сучасні засоби відновлення рухових функцій застосовують для пацієнтів з переломами кісток гомілково-надп'яtkового суглоба після хірургічного втручання та яка їх ефективність.

Завдання дослідження:

1. Вивчити сучасну літературу стосовно питань щодо новітніх методів відновлення пацієнтів після оперативного втручання переломів кісток гомілково-надп'яtkового суглоба.
2. Обґрунтувати необхідність проведення комплексної фізичної терапії для пацієнтів з переломами кісток гомілково-надп'яtkового суглоба після оперативного втручання.

Матеріали і методи дослідження: аналіз і узагальнення спеціальної науково-методичної літератури вітчизняних і зарубіжних авторів, даних мережі Інтернет.

Результати дослідження та їх обговорення.

Переломи кісточок зустрічаються дуже часто і становлять 13-20% від усіх переломів кісток скелета і 40-60% від пошкоджень кісток гомілки [14]. Існують вікові і статеві відмінності, причому пік травматизму припадає на більш молодих чоловіків (від 15 до 29 років), тоді як у жінок пік травматизму припадає на вік старше 50 років [15].

Слід зазначити, що це різноманітні переломи: від «простих» однокісточкових до багатокісточкових переломів з розривом зв'язок, підвивихами і вивихами стопи. Співвідношення різних за важкістю переломів представлені на **рисунку 1**.

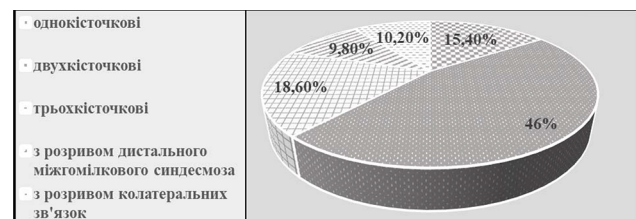


Рис. 1. Переломи кісточок: однокісточкові – 15,4%, двухкісточкові – 46%, трёхкісточкові – 18,6%, з розривом дистального міжгомількового синдесмоза – 9,8%, з розривом колатеральних зв'язок – 10,2%

Перелом кісточки може обмежити здатність ходити, бігати чи зробити неможливим виконання звичайних повсякденних справ у зв'язку з втратою сили нижньої кінцівки і ниючого болю в травмованому суглобі, тому після оперативного втручання завжди необхідна фізична терапія, щоб відновити повну функціональну рухливість у гомілково-надп'яtkовому суглобі та допомогти пацієнтові повернутися до попереднього рівня активності.

Відновлення після операції з приводу перелому кісток гомілково-надп'яtkового суглоба, зазвичай, є повільним і обережним процесом. Після операції на суглоб накладають гіпс або фіксатор приблизно на 6 тижнів. Іммобілізація після перелому кісточки має негативні ефекти, такі як: втрата сили і м'язової маси, зменшення діапазону рухів і, як наслідок, вплив на функцію суглоба. Завдяки правильно розробленій програмі фізичної терапії, враховуючи індивідуальні особливості кожного пацієнта, можна прискорити процес загоєння. Щоб звести до мінімуму можливі наслідки післяопераційної іммобілізації і прискорити процес одужання, багато хто з авторів [5, 7, 8, 16, 17] рекомендують використовувати ранні рухи у гомілково-надп'яtkовому суглобі після операції.

Пацієнтам необхідна рання післяопераційна функціональна фізична терапія під контролем фізичного терапевта для поліпшення функції суглоба і пропріорецепції, а також для сприяння регресу набряку (лімфодренаж). Пацієнти з переломами в поєднанні з ушкодженнями зв'язок особливо

потребують пропріоцептивної нейро-м'язової фасилітації, щоб захистити їх від ризику хронічної нестабільності гомілково-надп'яtkового суглоба [6].

Поки пацієнт ще знаходиться в лікарні – вводиться часткове навантаження. Після 6 тижнів часткового навантаження, рентгенографії гомілково-надп'яtkового суглоба та дозволу ортопеда-травматолога – навантаження поступово збільшується. Як правило, повне навантаження і повноцінну участь в роботі і оздоровчому спорті можливі через 12-16 тижнів після травми, а у висококваліфікованих спортсменів – раніше (через 8-10 тижнів).

Автори багатьох досліджень [8, 9, 17] заявляють, що раннє навантаження на вагу тіла пов'язано з багатьма перевагами, серед яких: краща мобільність, скорочення термінів перебування в лікарні і більш раннє повернення до роботи.

Проте, автори деяких досліджень [18, 19] у своїх публікаціях писали про те, що вплив раннього руху після операції на гомілково-надп'яtkовому суглобі на короткострокові функціональні результати неясні та немає помітних відмінностей в довгостроковій перспективі. Однак, наявні дані свідчать про те, що ранній рух у гомілково-надп'яtkовому суглобі знижує ризик післяопераційних тромбоемболічних ускладнень. Хоча існує підвищений ризик інфекції області хірургічного втручання (IOXB), повторної операції і невдачі хірургічної фіксації.

В першу чергу, преформовані фізичні фактори спрямовані на зменшення болю і набряку за допомогою льоду або електростимуляції. Лімфодренажний масаж також може використовуватися для полегшення м'язового болю. Комплекс вправ спрямований на поліпшення діапазону рухів без надмірного навантаження на кістки. Після того, як кісткова тканина зажила після початкової фізичної терапії, і пацієнти можуть витримувати навантаження на суглоб, застосовується фізична терапія для зміцнення м'язів, збільшення діапазону рухів і рухливості в суглобі. Без належної фізичної терапії, такі ускладнення як: хронічний біль, запалення і слабкість, можуть викликати труднощі при ходьбі і виконанні фізичних вправ.

Фізична терапія перелому кісточки після періоду іммобілізації, зазвичай, включає вправи, мануальну терапію, прогресування рухливості і поступове збільшення активності.

Кокранівське дослідження [20] виявило два рандомізованих контрольованих випробування, в яких вивчалася ефективність вправ на гнучкість та мануальної терапії. Додавання вправ на гнучкість до загальної програми вправ не поліпшило результатів після перелому кісточки [21]. Застосування мануальної терапії (на основі Кальтенборн) в додаток до вправ, також, не покращила функцію,

але збільшувала діапазон рухів тильного згинання в порівнянні з одними вправами [22].

Також, авторами було додатково досліджено ефективність мануальної терапії (передньозаднє ковзання таранної кістки з великою амплітудою) в рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 94 учасників [23]. Не було клінічно значущих відмінностей між групами: основної (мануальна терапія плюс вправи) і контрольної (тільки вправи) за всіма показниками, включаючи функцію і діапазон рухів гомілково-надп'яtkового суглоба. Ці результати були узгоджені незалежно від тяжкості перелому.

Автори даних публікацій [23, 24] вважають, що вищезазначені засоби фізичної терапії можуть застосовуватися пацієнтам під час періоду іммобілізації. В післяіммобілізаційному періоді додавання додаткових процедур до комплексної програми вправ може не поліпшити результат, тому основну увагу в фізичній терапії слід приділяти вправам.

У деяких дослідженнях [3, 20] зазначалося, що перевірені на сьогоднішній день преформовані фізичні фактори не включали в себе поради та комплексу вправ для літніх людей. Такі проблеми, як: стійке порушення рівноваги у літніх людей, вимагають уваги. Тренування функціональних рухових проблем (наприклад, ходьба і підйом по сходах) і рівноваги, а не традиційні вправи для лікування гомілково-надп'яtkового суглоба, має переконливу доказову базу для відновлення людей похилого віку. Зосередження уваги тільки на ураженні гомілково-надп'яtkового суглоба при фізичній терапії може бути недостатнім для вирішення складних проблем з рухливістю у літніх людей після травми [15].

Автори наукових статей [8, 15] описали новий підхід до забезпечення фізичною терапією – прогресивні функціональні вправи. Програма прогресивних вправ використовує сучасні науково-обґрунтовані рекомендації за обсягом вправ з обтяженнями і навантаженнями для оптимізації фізіологічної реакції. Широко поширений принцип первантаження говорить, що для збільшення руху і сили потрібен тренувальний стимул достатнього обсягу і інтенсивності [15]. Однак, було виявлено, що існують психологічні бар'єри (страх перед прогулянкою, падіння, підйом і спуск по сходах), що перешкоджають дотриманню рекомендацій по преформованим фізичним факторам і вправам [8].

Ще однією з нових методів відновлення пацієнтів після оперативного втручання переломів кісток гомілково-надп'яtkового суглоба є концепція Малліган, унікальність якої полягає в тому, що вона дозволяє за допомогою деяких маніпуляцій миттєво зробити безболісним той рух, який раніше викликав нестерпні страждання. Найголовніша

перевага концепції в тому, що при проведенні маніпуляцій фізичний терапевт враховує біомеханіку суглобів. Однак, ця методика, також, не показала прискорення відновлення без комплексу вправ для суглоба [1].

Підводячи підсумки огляду літературних даних вітчизняних і зарубіжних авторів, необхідно підкреслити, що узагальнюючих робіт, присвячених обґрунтуванню саме комплексного підходу фізичної терапії для пацієнтів з переломами кісток гомілково-надп'яtkового суглоба в доступній літературі недостатньо, а опубліковані в них дані досить суперечливі.

Висновки. Виходячи з вищесказаного, можна зазначити, що окремі засоби фізичної терапії переломів кісток гомілково-надп'яtkового суглоба після іммобілізації не прискорили процес відновлення. Це говорить про те, що фізична терапія повинна бути комплексною і обов'язково має бути зосеред-

жена на прогресивній і структурованій програмі вправ. В процесі відновлення фізичної працездатності травматологічних хворих, комплексна фізична терапія дозволяє знизити терміни тимчасової непрацездатності на тлі високого рівня функціонального стану нервово-м'язового і суглобового апарату пошкодженої кінцівки і загальної фізичної працездатності.

Також, наявні дані підтверджують, що після перелому кісток гомілково-надп'яtkового суглоба необхідно якомога раніше почати заняття з фізичним терапевтом з метою поліпшення результатів.

Перспективи подальших досліджень полягають у більш детальному вивченні нових методів відновлення переломів кісток гомілково-надп'яtkового суглоба після хірургічного втручання та важливості проведення саме комплексного підходу фізичної терапії для даної категорії пацієнтів, особливо в першому іммобілізаційному періоді.

References

1. Ankin NL. *Travmatologiya. Evropeyskie standarty diagnostiki i lecheniya* [Traumatology. European standards for diagnosis and treatment. K: Book plus; 2016. 456 p. [Russian]
2. Epifanov VA, Epifanov AV. *Reabilitatsiya v travmatologii i ortopedii* [Rehabilitation in traumatology and orthopedics]. M: GEOTAR-Media; 2015. 416 p. [Russian]
3. Pfeifer CG, Grechenig S, Frankewycz B, Ernstberger A, Nerlich M, Krutsch W. Analysis of 213 currently used rehabilitation protocols in foot and ankle fractures. *Injury*. 2015 Oct; 46: 51-7. doi: 10.1016/S0020-1383(15)30018-8
4. Ağır İ, Tunçer N, Küçükduymaz F, Gümüştaş S, Akgül ED, Akpınar F. Functional comparison of immediate and late weight bearing after ankle bimalleolar fracture surgery. *Open Orthop J*. 2015 May; 9: 188-190. doi: 10.2174/1874325001509010188
5. Black JD, Bhavikatti M, Al-Hadithy N, Hakmi A, Kitson J. Early weight-bearing in operatively fixed ankle fractures: a systematic review. *Foot (Edinb)*. 2013 Jun–Sep; 23: 78-85. doi: 10.1016/j.foot.2013.05.002
6. Starkweather MP, Collman DR, Schuberth JM. Early protected weight-bearing after open reduction internal fixation of ankle fractures. *J Foot Ankle Surg*. 2012 Sep-Oct; 51: 575-8. doi: 10.1053/j.jfas.2012.05.022
7. Firoozabadi R, Harnden E, Krieg JC. Immediate weight-bearing after ankle fracture fixation. *Adv Orthop*. 2015 Feb; 6:1-6. doi: 10.1155/2015/491976
8. Keene DJ, Williamson E, Bruce J, Willett K, Lamb SE. Early ankle movement versus immobilization in the postoperative management of ankle fracture in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014 Aug; 44(1–7): 690-701. doi: 10.2519/jospt.2014.5294
9. Briet JP, Houwert RM, Smeeing DP, et al. Weight bearing or non-weight bearing after surgically fixed ankle fractures. Study: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Apr; 16:175. doi: 10.1186/s13063-015-0714-1
10. Shishchuk VD, Scherbak BI. *Perelomy kistok nyzhnoyi kintsivky: klasyfikatsiya, klinika, diahnozyka, likuvannya, reabilitatsiya: navch posib* [Fractures of the bones of the lower extremity: classification, clinic, diagnosis, treatment, rehabilitation: textbook manual]. Sumy: Printing Factory; 2015. 152 p. [Ukrainian]
11. Gubanov AV. Rezultaty operativnogo lecheniya perelomov lodyzhek [Results of surgical treatment of ankle fractures]. *Molodyi ucheny*. 2011; 3(2):165-7. [Russian]
12. Ryudi TP, Barkley RE, Moran KG. *AO – printsipy lecheniya perelomov. T. 2. Chastnaya travmatologiya* [AO – principles of fracture treatment. T. 2. Private traumatology]. Minsk: Vassa-Media; 2013. 392 p. [Russian]
13. Kostyuk VV, Roy IV, Kostyuk VV, Eds. *Reabilitatsiya pislya artroskopichnykh operatsiy u sportsmeniv* [Rehabilitation after arthroscopic operations in athletes]. K: LLC «Publishing Company «Nash Format»; 2015. 272 p. [Ukrainian]
14. Jindal N, Gupta P, Xu H, Li X, Zhang D, Fu Z, Wang T. A retrospective study of posterior malleolus fractures. *Int Orthop*. 2012 Sep; 37(5): 993–4. doi: 10.1007/s00264-013-1785-9
15. Lin CW, Donkers NA, Refshauge KM, Beckenkamp PR, Khera K, Moseley AM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012 Nov; 11: CD005595. doi: 10.1002/1465 1858. cd005595

16. Kubiak EN, Beebe MJ, North K, Hitchcock R, Potter MQ. Early weight bearing after lower extremity fractures in adults. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Dec; 21: 727-38. doi: 10.5435/JAAOS-21-12-727
17. Thomas G, Whalley H, Modi C. Early mobilization of operatively fixed ankle fractures: a systematic review. *Foot Ankle Int*. 2009 Jul; 30: 666-674. doi: 10.3113/FAI.2009.0666
18. Lambers KTA, van den Bekerom MPJ, Doornberg JN, Stufkens SAS, van Dijk CN, Kloen P. Long-term outcome of pronation-external rotation ankle fractures treated with syndesmotic screws only. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Sep; 95(17): 1221–7. doi: 10.2106/jbjs.l.00426
19. Smith T, Davies L. When Should Open Reduction and Internal Fixation Ankle Fractures Begin Weight Bearing? A Systematic Review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2008 Apr; 34: 69-76. doi: 10.1007/s00068-007-6111-z
20. Lin CW, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul; 16(3): CD005595. doi: 10.1002/14651858.CD005595
21. Moseley AM, Herbert RD, Nightingale EJ, Taylor DA, Evans TM, Robertson GJ, et al. Passive stretching does not enhance outcomes in patients with plantarflexion contracture after cast immobilization for ankle fracture: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Jun; 86: 1118–26. doi: 10.1016/j.apmr.2004.11.017
22. Wilson F. Manual therapy versus traditional exercises in mobilisation of the ankle post-ankle fracture: a pilot study. *NZ J Physiother*. 2015 Sep; 45(9): 665-74. doi: 10.2519/jospt.2015.5981
23. Lin CW, Moseley AM, Herbert RD, Refshauge KM. Pain and dorsiflexion range of motion predict short- and medium-term activity limitation in people receiving physiotherapy intervention after ankle fracture: an observational study. *Aust J Physiother*. 2009 Dec; 55: 31–7. doi: 10.1016/S0004-9514(09)70058-3
24. Nilsson GM, Eneroth M, Ekdahl CS. The Swedish version of OMAS is a reliable and valid outcome measure for patients with ankle fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Mar; 14: 109. doi: 10.1186/1471-2474-14-109
25. Smith TO, Davies L. Do exercises improve outcome following ankle fracture? A systematic review. *Int J Ther Rehabil*. 2013 Sep; 13: 273–81. doi: 10.12968/ijtr.2006.13.6.21387

УДК [616.728.48-001.5-089]:615.8

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА **Борсукевич Т. С., Никаноров А. К., Заец В. Б.**

Резюме. Цель – определить и проанализировать современные средства восстановления двигательных функций, применяемых для пациентов с переломами костей голеностопного сустава после хирургического вмешательства.

Материалы и методы исследования. Работа является результатом анализа и обобщения специальной научно-методической литературы отечественных и зарубежных авторов и данных сети Интернет относительно особенностей применения современных методов физической терапии для пациентов с переломами костей голеностопного сустава после хирургического вмешательства.

Результаты. Физическая терапия для пациентов с переломами костей голеностопного сустава является неотъемлемой частью скорейшего выздоровления. В связи с тем, что после оперативного вмешательства обязательным является наложение гипса или фиксатора примерно на 6 недель – теряется сила нижних конечностей, появляется контрактура сустава, ноющая боль и уменьшение диапазона движений. Начинать занятия с физическим терапевтом нужно как можно раньше, уже на второй день после операции, если общее состояние пациента удовлетворительное. Обычно, восстановление пациентов с данной травмой довольно медленный процесс, и требует терпения.

Есть некоторые свидетельства того, что раннее введение активности в иммобилизационном периоде может быть полезным для пациентов. Выполняя легкие упражнения на голеностопном суставе улучшается диапазон движений, исчезает боль и улучшается функция сустава. Однако, существуют и другие утверждения, что ранние нагрузки вызывают повышенный риск инфекции области хирургического вмешательства, повторной операции и неудачи хирургической фиксации. Учитывая недостаточность доказательств для определения данного утверждения, следует констатировать необходимость проведения дополнительных исследований для решения этого вопроса.

Выводы. Современные данные касательно физической терапии переломов костей голеностопного сустава после иммобилизации показывают, что отдельные средства физической терапии не ускоряют процесс восстановления. Это говорит о том, что физическая терапия должна быть комплексной, и обязательно должна быть сосредоточена на прогрессивной и структурированной программе упражнений. Также в недавних исследованиях было показано, что физические упражнения являются эффективным средством физической терапии, особенно упражнения на равновесие.

Ключевые слова: перелом, лодыжка, восстановление, преформированные физические факторы, иммобилизационный период.

UDC [616.728.48-001.5-089]:615.8

Modern Views on the Physical Therapy of Patients after Surgical Treatment of Fractures of the Ankle Joint Bones**Borsukevych T. S., Nikanorov O. K., Zaiets V. B.**

Abstract. *The purpose of the study* is to determine and analyze modern means of restoring motor functions used for patients with fractures of the ankle joint bones after surgical treatment.

Materials and methods. The work is the result of analysis and generalization of special scientific and methodological literature of domestic and foreign authors and Internet data on the features of the use of modern methods of physical therapy for patients with fractures of the ankle joint bones after surgical treatment.

Results and discussion. Physical therapy for patients with fractures of the ankle joint bones is integral to a speedy recovery. Due to the fact that after surgery, it is mandatory to apply a plaster cast or a fixator to the joint for about 6 weeks – the strength of the lower extremities is lost, joint contracture appears, there is aching pain and a decrease in the range of motion. It is necessary to start classes with a physical therapist as early as possible, already on the second day after the operation, if the general condition of the patient is satisfactory. Patients require early postoperative functional physical therapy under the supervision of a physical therapist to improve joint function and proprioception, and to promote edema regression (lymphatic drainage). Patients with fractures associated with ligament injuries especially require proprioceptive neuromuscular facilitation to protect them from the risk of chronic ankle instability. Generally, recovery for patients with this trauma is slow and requires patience.

There is some evidence that early introduction of activity during the immobilization period may be beneficial for patients. By doing light ankle exercises, the range of motion is improved, pain disappears and the function of the joint improves. Also, early stress on body weight is associated with many benefits, including better mobility, shorter hospital stays, and earlier return to work. However, there are other claims that early exercise increases the risk of surgical site infection, reoperation, and surgical fixation failure. Given the lack of evidence to determine it should be noted that additional research is needed to address this issue.

Conclusions. Current evidence on the physical therapy of fractures of the ankle joint bones after immobilization shows that separate physical therapies do not accelerate the recovery process. This suggests that physical therapy must be comprehensive and must necessarily focus on a progressive and structured exercise program. Also, recent studies have shown that exercise is an effective mean of physical therapy, especially balance exercises.

Keywords: fracture, ankle, recovery, preformed physical factors, immobilization period.

ORCID and contributionship:Tetiana S. Borsukevych: 0000-0001-9444-9359^{B,D,E}Alexei K. Nikanorov: 0000-0002-5326-0979^{C,E,F}Vladimir B. Zaiets: 0000-0002-2352-3264^{A,B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Tetiana S. Borsukevych**

National University of Ukraine on Physical Education and Sport,

Physical Therapy and Ergotherapy Department

6A, Kulibina St., apt. 1, Kyiv 03062, Ukraine

tel: +38068-197-01-73, e-mail: tanyushka-hockey@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГОСТРЕ ТА ХРОНІЧНЕ УШКОДЖЕННЯ НИРОК ВНАСЛІДОК ДІЇ ОПІОЇДІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Гостре пошкодження нирок є причиною смерті близько 2 мільйонів людей за рік у всьому світі та часто призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності. Однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок є використання опіоїдів. Більшість наркотиків або їх метаболітів виводяться через нирки, та призводять до уражень структури і функції нирок. Зловживання наркотиками є соціальною проблемою сучасного світу, а використання опіоїдних препаратів у лікуванні синдрому хронічного болю є поширеним у медичній практиці, тому знання механізмів ураження нирок при використанні опіоїдів є важливими у медичній практиці. Актуальним питанням залишається відповідність морфологічних змін у нирках до вираженості клінічного синдрому зниження швидкості клубочкової фільтрації та рівня біохімічних показників при гострому пошкодженні нирок та хронічній хворобі нирок. Причинами гострого пошкодження нирок при використанні опіоїдів можуть бути ішемія нирки, в результаті зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіпотонії, зневоднення, а також рабдоміоліз та гостра затримка сечі. Представлено огляд літератури, який використано для аналізу патогенетичних чинників, морфологічних форм та біохімічних змін уражень нирок при застосуванні опіоїдів. Джерела включають дослідження як морфофункціонального стану нирок наркозалежних осіб, так і осіб, що тривало вживали опіоїдні препарати за медичними показами. Також подані результати експериментальних досліджень структури та функції нирки при застосуванні опіоїдів. Проаналізовано морфологічні форми ураження нирок при дії найбільш вживаних опіоїдів, зокрема морфіну, кокаїну, героїну. В роботі представлено дані досліджень патогенетичних ланок гострого та хронічного пошкодження нирок та біохімічних відхилень, характерні для порушення функцій нирок під впливом опіоїдів. Даний огляд може бути використаний для експериментальних робіт, що стосуються вивчення механізмів ушкодження нирок під дією опіоїдів, а також у лікуванні патології нирок наркозалежних осіб та осіб, що тривало використовують опіоїдні препарати за медичними показами.

Ключові слова: нирки, морфологія, опіоїди, ураження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні», № держ. реєстрації 0120U002129.

Вступ. Гостре пошкодження нирок (ГПН) є причиною смерті близько 2 мільйонів людей за рік у всьому світі [1]. Наслідками ГПН також можуть бути відновлення функції нирок, зниження функціонального резерву нирок, прогресуючі дистрофічні зміни органа та розвиток хронічної ниркової недостатності (ХНН) [2]. Відомо, що у пацієнтів, котрі в анамнезі перенесли ГПН існує високий ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та вищий відсоток смертності від її ускладнень. Актуальним питанням залишається відповідність при ГПН та ХХН морфологічних змін у нирках до вираженості клінічного синдрому зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та рівня біохімічних показників, у тому числі креатиніну та сечовини плазми, що свідчать про порушення функції нирок. В експериментальній роботі на щурах при моделюванні ниркової патології шляхом одноразового введення 50% розчину глицерола Кондаков І.І та співав. виділяє декілька стадій [3]. ГПН включає стадію «шокової нирки», що триває 7 днів і характеризується порушенням кровообігу в нирках та стадію олігурії і відновлення діурезу, що триває 2 тижні. Для цих стадій ГПН характерні анурія та олігурія, різке зниження ШКФ та збільшення креатиніну плазми. Морфологічним субстратом цих стадій є дистрофічні і некротичні процеси в епітелії проксимальних і дистальних каналців та порушення кровообігу. При цьому переважають каналцеві пошкодження нефрону з розвитком осередкового гідропічного і коліквацийного некрозу в клітинах епітелію проксимальних і дистальних каналців і збиральних трубок. ХНН формується через 8 тижнів. Показники добового діурезу та ШКФ стадії ХНН є вищі, ніж у стадіях ГПН, проте достовірно нижчі щодо контролю, рівень креатиніну сироватки знижується, проте теж залишається вищим, ніж в контролі. Морфологічним субстратом ХНН є інтерстиціальний нефрит

і нефросклероз. При цьому, на стадії ХНН встановлено зменшення розмірів клубочків, їх вогнищеву загибель, лейкоцитарна інфільтрація інтерстицію. У віддалені терміни ХНН, через 32 тижні після введення гліцеролу, виявлено гіаліновокраплинну дистрофію епітеліоцитів проксимальних канальців і гідропічну дистрофію дистальних канальців, вогнища лейкоцитарної інфільтрації інтерстицію, розростання сполучної тканини. Метричні показники клубочка нижчі у 2 рази в порівнянні з контролем, виявлено звуження просвіту капсули клубочків, наявні петлі капілярів, що спалися [3].

Однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок є використання опіоїдів як за медичними показами, так і у осіб, що зловживають наркотичними препаратами. Зловживання наркотиками є соціальною проблемою сучасного світу. Більшість наркотиків або їх метаболітів виводяться через нирки та призводять до уражень структури і функції нирок.

Причинами гострого пошкодження нирок (ГПК) при використанні опіоїдів можуть бути ішемія нирки, в результаті зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гіпотонії, зневоднення, а також рабдоміоліз та гостра затримка сечі [4, 5]. Гіпоксія, котра виникає в результаті пригнічення дихального центру, зниження ниркового кровотоку та ШКФ, зневоднення та рабдоміоліз призводять до пошкодження канальців нирок. При вживанні опіоїдів виникають зміни в роботі вегетативної нервової системи, ренін – ангіотензин – альдостероновий системи (РААС) та вироблення антидіуретичного гормону, що також обумовлює порушення функціонування нирок [4].

Однією з причин виникнення ішемії нирки при використанні опіоїдів є посилення впливу парасимпатичної та послаблення впливу симпатичної нервової системи. Це призводить до брадикардії та зменшення серцевої іонотропії, зниження артеріального тиску, в результаті чого знижується нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації. Відомо, що опіоїди стимулюють активність блукаючого нерва [6]. Стимуляція опіоїдних периферійних рецепторів синтетичним агоністом мю-рецепторів призводить до тривалого зниження артеріального тиску [7]. При активації центрального опіоїдного пептидного рецептора посилюється ефект ниркової симпатки, що призводить до звуження судин та ішемії нирок і може призвести до ГПН. Такий ішемічний ефект нирок виникає при застосуванні морфіну, та зменшується при застосуванні налоксону [8]. Таким чином, опіоїди зменшують ШКФ та виділення сечі. Окрім того було встановлено, що внутрішньовенне введення опіоїдів, зокрема морфіну, впливає на тонус саме ниркової артерії, а відповідно на місцеву перфузію нирки, без суттєвих

стійких змін серцевого викиду, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або загального периферичного опору.

Використання опіоїдів опосередковано пригнічує РААС через зміни катехоламінів. Зміни у РААС також можуть бути результатом зміни артеріального тиску. Є дослідження, у котрих встановлено, що опіоїди знижували артеріальний тиск у нормальних та гіпертонічних експериментальних тварин, проте не впливали на артеріальний тиск при експериментальній гіпертензії з високим рівнем ангіотензину [9].

Встановлено вплив опіоїдів на синтез антидіуретичного гормону (АДГ) [10]. Відомо, що біль призводить до збільшення виділення АДГ. Застосування опіоїдів з метою зменшення болю призводить до зменшення виділення АДГ, і як наслідок до збільшення діурезу. Це, в свою чергу, спричиняє виникнення спраги. Виявлено, що при відміні морфіну відзначається затримка води в організмі в результаті збільшення АДГ, а також до підвищення рівня реніну та альдостерону.

Вживання опіоїдів може призвести до дегідратації організму. Повторна дегідратація з наступною регідратацією призводить до пошкодження епітеліоцитів проксимальних канальців в результаті активації альдозоредуктази [11].

Рабдоміоліз можуть спричинити дії таких токсинів, як алкоголь, героїн, кокаїн, синтетичні канабіноїди [12]. Проте, рабдоміоліз може спостерігатися як при передозуванні героїну так і від опіоїдної абстиненції, що також призводить до пошкодження м'язів [13]. В результаті рабдоміолізу, викликаного вживанням опіоїдів, спостерігається ушкодження ниркових канальців, що призводить до гострого ушкодження нирок. При цьому продукти розпаду м'язів та інші внутрішньоклітинні компоненти виділяються і потрапляють в сироватку крові. Міоглобін вільно фільтрується в нирках, ендцитозується нирковими епітеліоцитами і виявляється в сечі, коли рівень міоглобіну перевищує реабсорбційну здатність нирки. Вазоконстрикція сприяє пошкодженню епітеліоцитів канальців та сприяє ацидозу. Ацидоз дозволяє осаджувати білки TammHorsfall у канальцях у вигляді зліпків, що спричиняють канальцеву непрохідність. Це, в свою чергу, призводить до порушення відтоку сечі по канальцях та подільшого їх пошкодження. В результаті виникає гіперурикемія, яка спричиняє нефропатію сечової кислоти.

Гостра затримка сечі та сечовипускання є однією з причин ГПН і може бути викликана вживанням опіоїдів. ГПН в результаті гострої затримки сечі при вживанні опіоїдів частіше зустрічаються у осіб похилого віку у зв'язку з наявними такими факторами, як супутня доброякісна гіпертрофія

передміхурової залози або використання антихолінергічних засобів. Тому, люди похилого віку, особливо пацієнти зі збільшеною простатою, мають ризик гострої затримки сечі при вживанні опіоїдних анальгетиків. Затримка сечі є антихолінергічним побічним ефектом опіоїдів [14]. У дослідженнях на тваринах відмічається, що у пригніченні скоротливості сечового міхура при вживанні опіоїдів відіграють роль мю-рецептори та меншою мірою дельта-рецептори. Мю-рецептори розташовані в задньому розі спинного мозку і при використанні опіоїду блокується передача інтероцептивної чутливості від сечового міхура на рівні заднього рогу. Внаслідок цього знижується відчуття наповнення сечового міхура. При активації цих рецепторів опіоїдом може гальмуватись рефлекс сечовипускання. Також опіоїди підвищують тонус сфінктера сечового міхура через надмірну симпатичну стимуляцію, що теж призводить до обмеження випорожнення сечового міхура. Опіоїди, які є антагоністами мю-рецепторів, такі як налбуфін, не призводять до змін уродинаміки.

Клінічні дослідження показують, що у наркоманів є підвищений ризик прогресуючої хронічної ниркової недостатності [15]. Встановлено, що вживання опіоїдів є факторами ризику зниження функції нирок та/або альбумінурії при багаторазовому вживанні опіоїдів, а саме більше 5 разів протягом життя [16]. При дослідженні взаємозв'язку між використанням анальгетиків, у тому числі опіоїдних, з біомаркерами ХХН у репрезентативній вибірці дорослих в США виявлено вищі показники альбумінурії при вживанні рецептурних опіоїдів порівняно з неопіоїдами [17]. Експериментальні дослідження на мишах свідчать про індуковану морфієм альбумінурію через порушення цілісності структури подоцитів та базальної мембрани клубочка [18]. Актуальним питанням сьогодення є безпека та ефективність використання опіоїдів для лікування хронічного та гострого неракового болю, яке триває більше 90 днів [19, 20, 21] та застосування опіоїдних препаратів у людей похилого віку [22, 23]. Незважаючи на те, що опіоїди є ефективними препаратами в боротьбі з болем, слід пам'ятати про їх токсичну дію під час тривалого вживання. Хронічне вживання опіоїдів, як зазначають Novick et al. [21], призводить до більшої частоти токсичності через накопичення їх метаболітів. При хронічному застосуванні опіоїдів стійкий стан препарату досягається при розподілі та накопиченні в різних органах. Відомо, що вживання опіоїдів у людей похилого віку є вище, ніж у загальній популяції, а зниження функції нирок та печінки у цієї групи людей призводить до зміни фармакокінетики опіоїдних препаратів, а саме до накопичення метаболітів і затримки їх в організмі [22]. При застосуванні опіоїдів

у людей похилого віку є вищий ризик токсичності опіоїдів як при окремому використанні, так і в поєднанні з іншими препаратами [23] і у зв'язку з цим, дозу опіоїдів потрібно коригувати з урахуванням віку [24]. Пацієнтам похилого віку опіоїди слід призначати у меншій на 25%–50% дозі, ніж у молодих пацієнтів.

Морфін, героїн, кокаїн є найбільш часто зловживаними наркотиками. Їх вживання пов'язане з різними типами токсичного впливу на нирки, що включає широкий спектр клубочкових, інтерстиціальних та судинних уражень, котрі призводять до гострої або хронічної ниркової недостатності [25, 26]. Як ендогенні, так і екзогенні опіоїди мають потужний вплив на функції нирок. Відомо, що ендогенні опіоїди відіграють ключову роль у контролі функції нирок у нормальних та патологічних станах. Ендогенні опіоїдні пептиди називаються «ендорфінами», і вони зв'язуються з мю-, дельта- та каппа-рецепторами, локалізованими в різних частинах нирки [27]. Опіоїдні каппа-рецептори переважно локалізовані в корі нирки. Мю- та каппа-рецептори присутні на мезангіальних клітинах нирки, тоді як дельта-рецептори рідко виявляються в мезангіальних клітинах [28]. Існує відмінність щодо наявності та локалізації опіоїдних рецепторів у нирках різних видів ссавців. Опіоїдні мю- та каппа-рецептори відсутні в нирці морської свинки, однак дельта-опіоїдні рецептори ідентифікуються в нирці морської свинки переважно на межі кіркового та мозкового шару, біля збірних проток, ниркових каналців та судин. Відомо, що опіоїди викликають як фізіологічні зміни в нирках [29], так і беруть участь у розвитку уремичного синдрому.

Внутрішньовенна залежність від опіатів вважається фактором ризику розвитку нефропатії, пов'язаної з імунодефіцитом людини (ВІЛ). Встановлено, що опіоїди посилюють рубцеві зміни ниркової тканини при ВІЛ-асоційованій нефропатії. Відомі також випадки ліпоїдозу нирок, виявлені при біопсії нирки пацієнтів, які застосовували методон, однак у цих випадках також були виявлені гепатит В і С [30].

При хронічному введенні клінічно значущих доз опіоїдів мишам з експериментальною моделлю раку виникають структурні зміни та порушення функцій нирок [31]. В експериментальних дослідженнях при тридцятиденному введенні морфіну у зростаючих концентраціях виявлено значно вищі рівні креатиніну у групі щурів, що отримували морфін. У морфіновій групі виявлено у 10 щурів вакуолізацію епітеліоцитів каналців нефрона, у 5 щурів інтерстиційну мононуклеарну інфільтрацію, в 3 – вогнищевий некроз та крововиливи [32]. Залежність від морфію може спричинити прогресуючу хронічну ниркову недостатність [15] та

дегенерацію каналцевих епітеліальних клітин [33]. Передозування морфіну збільшує окиснювальний стрес в нирковому епітелії, що призводить до пошкодження нирок [34]. Морфін метаболізується в печінці до морфін-3-глюкуроніду (55%), морфіну-6-глюкуроніду (10%) та норморфіну (4%), які виводяться із сечею. При нирковій недостатності морфін та його метаболіти накопичуються в плазмі, сироватці крові, мозку, лікворі та спричиняють міоклонічний спазм та пригнічення дихання [35]. Передозування морфіну може бути причиною рабдоміолізу, що в свою чергу спричиняє ГПН, про що свідчать підвищення активності креатинкінази, підвищення концентрації міоглобіну в сечі та підвищення рівня креатиніну в плазмі. Хронічне введення морфіну спричиняє підвищений рівень сечовини, сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові, призводить до дегенерації епітеліоцитів каналців нефрона та утворення клітинних зліпків у просвіті каналців нирки [33]. Відомо, що морфін стимулює вироблення супероксиду макрофагами та мезангіальними клітинами та посилює проліферацію мезангіальних клітин, які є попередниками гломерулосклерозу. Дослідження *in vitro* демонструють, що морфін, має прямий вплив на проліферацію мезангіальних клітин та відкладення матриксу, проліферацію фібробластів та активність макрофагів. Відомо також, що морфін може стимулювати ріст клітин епітелію клубочків або ж викликати апоптоз при менших або вищих концентраціях відповідно [36, 37]. Морфін пригнічує глутатіонредуктазу, що призводить до посилення окисного стресу в клітинах та пошкодження нирок [34]. В експериментах на мишах з серпоподібно-клітинною анемією при використанні значних доз морфіну виявлено збільшення маси нирок, розширення клубочків, розширення каналців, внутрішньогломерулярний та перитубулярний застій, а також збільшення кількості юстагломерулярних клітин [38].

Зловживання героїном також викликає низку специфічних ниркових уражень. Одним з ускладнень внутрішньовенного використання героїну є нефропатія, яка на початку 1970-х років була визначена, як героїн-асоційована. В даний час героїн-асоційована нефропатія вважається наслідком токсичної дії речовин, що використовуються для хімічної переробки «вуличного» героїну. Оскільки при внутрішньовенному використанні наркотиків часто приєднується інфікування гепатитами В і С та вірусом імунодефіциту людини, розвиток героїн-асоційованої нефропатії обумовлений як токсичним впливом наркотичної речовини і токсичних речовин у її складі, так і іншими факторами, зокрема супутніми захворюваннями [39]. Тому, складно визначити і віддиференціювати

вплив самих опіоїдів від інтеркурентних інфекцій, які пов'язані з різними патологіями нирок. Встановлено, що при героїн-асоційованій нефропатії морфологічно спостерігається вогнищевий та сегментарний гломерулосклероз. У наркоманів, що використовують героїн, ниркова патологія є поширеним явищем і представлена мембранозною нефропатією, нефротичним синдромом, гострим гломерулонефритом, амілоїдозом, вогнищевим та сегментарним гломерулосклерозом, інтерстиціальним нефритом, вогнищевим мембранопроліферативним гломерулонефритом IgM та відкладенням комплекменту. У споживачів героїну втричі підвищений ризик виникнення порушення функції нирок порівняно з неспоживачами наркотиків. У пацієнтів, які в анамнезі вживали героїн від декількох місяців до 15 років, розвивається гіпертонія та різний ступінь ниркової недостатності, протеїнурія, гломерулосклероз [25]. Передозування героїну, як і інших опіоїдів, викликає рабдоміоліз, що призводить до міоглобінемії та ниркової недостатності. Патолофізіологія рабдоміолізу при героїновій залежності включає ацидоз, системну гіпоксію, компресію м'язів та прямі токсичні та імунологічні ефекти препарату. У наркоманів, що вживають героїн, розвивається важкий синдром двостороннього компартменту, ускладнений рабдоміолізом та нирковою недостатністю [40]. Ураження нирок при вживанні героїну також можуть бути наслідком імунологічної реакції гіперчутливості або прямого міотоксичного ефекту [41]. Хронічне пошкодження нирок при вживанні опіоїдів, зокрема героїну, може виникнути внаслідок способу введення препарату, а саме внутрішньошкірне введення викликає амілоїдоз нирки [4]. Амілоїдоз нирок спостерігається у героїнозалежних осіб з протеїнурією та нефротичним синдромом [42].

Зв'язок між вживанням опіоїдів, зокрема кокаїну, та хворобами нирок є багатофакторним і виникає внаслідок дії на структури нирки як самого опіоїду, так і домішок наркотиків, а також супутніх гемодинамічних, запальних та інфекційних процесів. Проте, патологічні ураження нирок при дії кокаїну, описані в дослідженнях на щурах та звітах про аутопсію людини, сильно відрізняються. Описані пошкодження нирок внаслідок дії таких домішок кокаїну, як левамизол та супутніх васкулітів [43]. Відомо, що кокаїн посилює секрецію адреналіну та норадреналіну та стимулює симпатичну іннервацію органів і тканин [25]. В результаті дії норадреналіну та ендотелінів виникає звуження судин та зміна мікроциркуляції клубочків. До потенційних чинників ураження нирок також можна віднести дію РААС та шляху L- аргінін-оксиду азоту [25]. Досліджено, що кокаїн підвищує окислювальний стрес та зменшує вміст внутрішньоклітинного глу-

татіону у клітинах ниркового епітелію. Індукована кокаїном цитотоксичність включає внутрішньоклітинне зменшення глутатіону при низьких концентраціях та пошкодження мітохондрій при більш високих концентраціях кокаїну [44]. Зловживання кокаїном може спричинити інтерстиціальний фіброз, атерогенез нирок, гломерулосклероз, інфаркт нирки, електролітний дисбаланс [23], гостре та хронічне пошкодження нирок, інфекції сечовивідних шляхів. Доведено, що зловживання кокаїном під час вагітності призводить до ГПН та ХПН, інфаркту нирок, порушення електролітного балансу та інфекції сечових шляхів у немовлят. У осіб, що вживають кокаїн виявлено протеїнурію, лейкоцитоз, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, тромбоз та інфаркт нирки. Індукований кокаїном гострий канальцевий некроз може бути наслідком гострого рабдоміолізу. Причинами рабдоміолізу, викликаного вживанням кокаїну, можуть бути ішемія, гіпертермія, пряма токсичність кокаїну на м'язові клітини та генералізована внутрішньосудинна коагуляція. Зловживання кокаїном також може спричинити ГПН в результаті розвитку злоякісної гіпертензії та гострого інтерстиціального нефриту, спричиненого інтоксикацією кокаїном. Вироблення антигломерулярних базальних мембранних антитіл у наркоманів, що вживають кокаїн, може бути причиною розвитку гломерулярного нефриту та гострої ниркової недостатності. При вживанні кокаїну виявлено зміни в синтезі клубочкового матриксу, ниркової гемодинаміки та індукцію атерогенезу нирок. У нирках пацієнтів, котрі зловживають кокаїном, виявлено незначне розширен-

ня мезангію, інтерстиціальний фіброз та фіброз інтими міжчасточкових та сегментарних артерій. Накопичення матриксу разом з мезангіальною проліферацією посилює розвиток гломерулосклерозу. Індукована кокаїном активація РААС також може бути відповідальною за фіброз у мезангіальній тканині, оскільки, як відомо, ангіотензин-II стимулює вироблення трансформуючого фактора росту- β , потужного фіброгенного агента. Кокаїн також посилює проліферацію епітеліоцитів та мезангіальних клітин завдяки взаємодії з макрофагами з ключовою роллю інтерлейкіну-6 та трансформуючим фактором росту- β . Точні механізми інфаркту нирки, спричиненого кокаїном, не повідомляються, але посилення агрегації тромбоцитів, синтезу тромбосану та пошкодження ендотелію можуть сприяти інфаркту нирки. Виявлені зміни ниркових артерій при вживанні кокаїну, а саме потовщення середньої оболонки судин та звуження їх просвіту, а також важкий артеріосклероз ниркових артерій.

Заключення. Використання опіоїдів є однією з причин гострого та хронічного ушкодження нирок. Морфологічні та клінічні форми ураження нирок при використанні опіоїдів залежать від тривалості вживання, дози та діючої речовини.

Перспективи подальших досліджень. Представлений огляд літератури може бути використаний для експериментальних робіт, що стосуються вивчення механізмів ушкодження нирок під дією опіоїдів, а також у лікуванні патології нирок наркозалежних осіб та осіб, що тривало використовують опіоїдні препарати за медичними показами.

References

1. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(4): 209-217. doi: 10.1038/nrneph.2011.13
2. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79: 1361-1369. doi: 10.1038/ki.2011.42
3. Kondakov II, Topchiy II, Kiriienko OM. Vplyv hlitserolu na funktsional'no-morfologichni pokaznyky nyrok pry modelyuvanni hostroyi ta khronichnoyi nyrovoyi nedostatnosti u shchuriv [Influence of Glycerol on Functional-Morphological Indicators of Kidneys at Modelling Renal Insufficiency in Rats]. *Ukrayins'kyi zhurnal nefrologiyi ta dializu.* 2013; 3: 14-20.
4. Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(1): 223. doi: 10.3390/ijms18010223
5. Feng G, Luo Q, Guo E, Yao Y, Yang F, Zhang B, et al. Multiple organ dysfunction syndrome, an unusual complication of heroin intoxication: A case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(9): 11826-11830.
6. Pepe S, van den Brink OW, Lakatta EG, Xiao RP. Cross-talk of opioid peptide receptor and β -adrenergic receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2004; 63: 414-422. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.04.022
7. Kuczeriszka M, Lipkowski AW, Sadowski J, Kompanowska-Jeziarska E. An endomorphine analog ([D-Ala(2)]-Endomorphin 2, TAPP) lowers blood pressure and enhances tissue nitric oxide in anesthetized rats. *Pharmacol Rep.* 2016; 68: 616-619. doi: 10.1016/j.pharep.2016.01.007
8. Mutoh J, Ohsawa M, Hisa H. Effect of naloxone on ischemic acute kidney injury in the mouse. *Neuropharmacology.* 2013; 71: 10-18. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.001
9. Badzyska B, Lipkowski AW, Olszyński KH, Sadowski J. Different blood pressure responses to opioids in 3 rat hypertension models: Role of the baseline status of sympathetic and renin-angiotensin systems. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 Nov; 94(11): 1159-1169. doi: 10.1139/cjpp-2016-0111

10. Stotts NA, Arai SR, Cooper BA, Nelson JE, Puntillo KA. Predictors of thirst in intensive care unit patients. *J Pain Symp Manag*. 2015; 49: 530–538. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.07.001
11. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspas MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int*. 2014; 86: 294–302. doi: 10.1038/ki.2013.492
12. Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case Rep Nephrol*. 2015; 2015: 235982. doi: 10.1155/2015/235982
13. Gangahar D. A case of rhabdomyolysis associated with severe opioid withdrawal. *Am J Addict*. 2015; 24: 400–402. doi: 10.1111/ajad.12255
14. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: Use and side effects. *Clin Interv Aging*. 2008; 3: 273–278. doi: 10.2147/CIA.S1847
15. Perneger TV, Klag MJ, Whelton PK. Recreational drug use: a neglected risk factor for end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(1): 49–56. doi: 10.1053/ajkd.2001.25181
16. Novick T, Liu Y, Alvanzo A, Zonderman AB, Evans MK, Crews DC. Lifetime cocaine and opiate use and chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2016; 44: 447–453. doi: 10.1159/000452348
17. Barbosa-Leiker C, McPherson S, Daratha K, Alicic R, Short R, Dieter B, et al. Association between prescription opioid use and biomarkers of kidney disease in US adults. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41: 365–373. doi: 10.1159/000443436
18. Lan X, Rai P, Chandel N, Cheng K, Lederman R, Saleem MA, et al. Morphine induces albuminuria by compromising podocyte integrity. *PLoS One*. 2013; 8: e55748.
19. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, et al. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 38–47. doi: 10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00732
20. Chou R, Ballantyne JC, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C. Research gaps on use of opioids for chronic noncancer pain: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain*. 2009; 10: 147–59.
21. Novick T, Kuo YF, Raji MA, Chen NW, Hasan H, Goodwin JS. Trends in opioid prescriptions among part D medicare recipients from 2007 to 2012. *Am J Med*. 2016; 129: 21–30.
22. Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging*. 2003; 20: 23–57. doi: 10.2165/00002512-200320010-00003
23. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Opioid escalation in patients with cancer pain: The effect of age. *J Pain Symp Manag*. 2006; 32: 413–419. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.05.015
24. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 1331–1346.
25. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 655–667.
26. Singh VP, Singh N, Jaggi AS. A review on renal toxicity profile of common abusive drugs. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013; 17(4): 347–57. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.4.347
27. Snook LA, Milligan G, Kieffer BL, Massotte D. Co-expression of mu and delta opioid receptors as receptor-G protein fusions enhances both mu and delta signalling via distinct mechanisms. *J Neurochem*. 2008; 105: 865–873. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05215.x
28. Weber ML, Farooqui M, Nguyen J, Ansonoff M, Pintar JE, Hebbel RP, et al. Morphine induces mesangial cell proliferation and glomerulopathy via kappa-opioid receptors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294: F1388–F1397. doi: 10.1152/ajprenal.00389.2007
29. Gupta K, Weber ML. Renal effects of opioid exposure: considerations for therapeutic use. *J Opioid Manag*. 2006; 2(4): 236–240. doi: 10.5055/jom.2006.0036
30. Porubsky S, Kuppe C, Maier T, Birk HW, Wörnle M, Moeller MJ, et al. Renal lipidosis in patients enrolled in a methadone substitution program. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138: 689–693. doi: 10.5858/arpa.2013-0075-CR
31. Arerangaiah R, Chalasani N, Udager AM, Weber ML, Manivel JC, Griffin RJ, et al. Opioids induce renal abnormalities in tumor-bearing mice. *Nephron Exp Nephrol*. 2007; 105(3): e80–e89. doi: 10.1159/000098564
32. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and Kidney Toxicity in Chronic Use of Opioids: An Experimental Long Term Treatment Model. *J Biosci*. 2005; 30: 245–252.
33. Sumathi T, Niranjali Devaraj S. Effect of Bacopa monniera on liver and kidney toxicity in chronic use of opioids. *Phytomedicine*. 2009; 16(10): 897–903. doi: 10.1016/j.phymed.2009.03.005
34. Senturk M, Irfan Kufrevioglu O, Ciftci M. Effects of some analgesic anaesthetic drugs on human erythrocyte glutathione reductase: an in vitro study. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009; 24(2): 420–424. doi: 10.1080/14756360802188149

35. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 28(5): 497–504. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021
36. Patel K, Bhaskaran M, Dani D, Reddy K, Singhal PC. Role of heme oxygenase-1 in morphine-modulated apoptosis and migration of macrophages. *J Infect Dis*. 2003; 187: 47–54.
37. Patel J, Manjappa N, Bhat R, Mehrotra P, Bhaskaran M, Singhal PC. Role of oxidative stress and heme oxygenase activity in morphine-induced glomerular epithelial cell growth. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 285(5): F861–F869. doi: 10.1152/ajprenal.00134.2003
38. Weber ML, Vang D, Velho PE, Gupta P, Crosson JT, Hebbel RP, et al. Morphine promotes renal pathology in sickle mice. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2012; 5: 109–118. doi: 10.2147/ijnrd.s33813
39. Dettmeyer RB, Preuss J, Wollersen H, Burkhard M. Heroin-associated nephropathy. *Expert Opin. Drug Saf*. 2005; 4: 19–28. doi: 10.1517/14740338.4.1.19
40. Abdullah MS, Al-Waili NS, Butler G, Baban NK. Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy for bilateral compartment syndrome, rhabdomyolysis and acute renal failure after heroin intake. *Arch Med Res*. 2006; 37(4): 559–562. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.07.013
41. Gupta A, Khaira A, Lata S, Agarwal SK, Tiwari SC. Rhabdomyolysis, acute kidney injury and transverse myelitis due to naive heroin exposure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22(6): 1223–1225.
42. Manner I, Sagedal S, Røger M, Os I. Renal amyloidosis in intravenous heroin addicts with nephrotic syndrome and renal failure. *Clin Nephrol*. 2009; 72(3): 224–228. doi: 10.5414/cnp72224
43. Garg L, Gupta S, Swami A, Zhang P. Levamisole/cocaine induced systemic vasculitis and immune complex glomerulonephritis. *Case Rep Nephrol*. 2015; 2015: 372413.
44. Valente MJ, Henrique R, Vilas-Boas V, Silva R, Bastos Mde L, Carvalho F, et al. Cocaine-induced kidney toxicity: an in vitro study using primary cultured human proximal tubular epithelial cells. *Arch Toxicol*. 2012; 86(2): 249–261. doi: 10.1007/s00204-011-0749-3
45. Edmondson DA, Towne JB, Foley DW, Abu-Hajir M, Kochar MS. Cocaine-induced renal artery dissection and thrombosis leading to renal infarction. *WMJ*. 2004; 103(7): 66–69.
46. Bemanian S, Motallebi M, Nosrati SM. Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature. *BMC Nephrol*. 2005; 6: 10. doi: 10.1186/1471-2369-6-10
47. Fabbian F, Pala M, De Giorgi A, Tiseo R, Molino C, Mallozzi Menegatti A, et al. Left kidney: an unusual site of cocaine-related renal infarction. a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16 Suppl 1: 30–33.

УДК 611.61-036.11/.12:615.214.24(048.8)

ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ВСЛЕДСТВИИ ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Вильхова И. В.

Резюме Острое повреждение почек является причиной смерти около 2 миллионов человек в год во всем мире и часто приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Одной из причин острого и хронического повреждения почек является использование опиоидов. Большинство наркотиков или их метаболитов выводятся через почки и приводят к поражениям структуры и функции почек. Злоупотребление наркотиками является социальной проблемой современного мира, а использование опиоидных препаратов в лечении синдрома хронической боли является распространенным в медицинской практике, поэтому знание механизмов поражения почек при использовании опиоидов важно в медицинской практике. Актуальным вопросом остается соответствие морфологических изменений в почках в выраженности клинического синдрома снижения скорости клубочковой фильтрации и уровня биохимических показателей при остром повреждении почек и хронической болезни почек. Причинами острого повреждения почек при использовании опиоидов могут быть ишемия почки, в результате снижения скорости клубочковой фильтрации, гипотонии, обезвоживание, а также рабдомиолиз и острая задержка мочи. Представлен обзор литературы, который используется для анализа патогенетических факторов, морфологических форм и биохимических изменений поражений почек при применении опиоидов. Использованные источники включают исследования как морфофункционального состояния почек наркозависимых лиц, так и лиц, длительно употребляли опиоидные препараты по медицинским показаниям. Также представлены результаты экспериментальных исследований структуры и функции почки при применении опиоидов. Проанализированы морфологические формы поражения почек при действии наиболее употребляемых опиоидов, в частности морфина, кокаина, героина. В работе представлены данные исследований патогенетических звеньев острого и хронического повреждений почек и биохимических отклонений, характерных для нарушения функций почек под влиянием опиоидов. Данный обзор может быть использован для экспериментальных работ, касающихся изучения механизмов

повреждения почек под действием опиоидов, а также в лечении патологии почек наркозависимых лиц и лиц, которые длительно используют опиоидные препараты по медицинским показаниям.

Ключевые слова: почки, морфология, опиоиды, поражение.

UDC 611.61-036.11/.12:615.214.24(048.8)

Acute and Chronic Kidney Injury due to the Influence of Opioids.

Literature Review

Vilkhova I. V.

Abstract. Acute kidney injury is the cause of death for about 2 million people a year worldwide and often leads to the development of chronic renal failure. Use of opioids is one of the reasons of acute and chronic kidney injuries. Most drugs or their metabolites are excreted by the kidneys and lead to the changes of the structure and functions of this organ. Drug abuse is a social problem in the modern world and the use of opioids in treatment of chronic pain syndrome is common in medical practice, because of this, knowledge of the mechanisms of kidney injury under the influence of opioids is important in medical practice. Compliance of morphological changes in kidneys to the severity of clinical syndrome of decreased glomerular filtration rate and the level of biochemical markers due to acute kidney injury and chronic renal disease remains relevant. Causes of acute kidney injury while using opioids may be renal ischemia as a result of decreased glomerular filtration rate, hypotension, dehydration and also rhabdomyolysis and acute urinary retention. It is shown that one of the causes of renal ischemia while using the opioids is increased influence of parasympathetic nervous system and decreased influence of sympathetic nervous system. Usage of opioids indirectly inhibits renin-angiotensin-aldosterone system through the changes of catecholamines. The influence of opioids on synthesis of antidiuretic hormone was established, namely – usage of opioids leads to the decreased secretion of antidiuretic hormone, and as a result – to increased diuresis.

Presented review of literature was used for analysis of pathogenic factors, biochemical changes and morphological forms of kidney injury due to the usage of opioids. Sources which were used include studies of morphofunctional changes of kidneys of those who had drug addiction and those who used opioids for a long time because of medical reasons. The results of experimental studies of the structure and function of the kidneys under the opioid influence are also presented. The morphological forms of kidney injury under the action of the most commonly used opioids, in particular morphine, cocaine, heroin, were analyzed.

The data of investigation of pathogenetic links of acute and chronic kidney injuries and biochemical deviations that are common for disturbance of functions of kidneys under the influence of opioids are presented. This review can be used for experimental works related to the study of the mechanisms of kidney damage under the influence of opioids, as well as in the treatment of kidney pathology of drug addicts and people who used opioids for a long time due to medical reasons.

Keywords: kidneys, morphology, opioids, damage.

ORCID and contributionship:

Irina V. Vilkhova: 0000-0003-1173-6008^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Irina V. Vilkhova

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,

Normal Anatomy Department

66, Levyckogo St. , apt. 3, Lviv 7909, Ukraine

tel: +380677778522, e-mail: irinamedik75@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.022

УДК 616.379-008.64-092-036-037: 616.1.053.9

Горб Ю. Г., Строна В. І., Ткаченко О. В., Серік С. А., Рябуха В. В.

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ І ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА КОМОРБІДНОЇ З НИМ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ

ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

Розглянуті особливості патогенезу і перебігу цукрового діабету 2 типу та коморбідних з ним захворювань серцево-судинної системи в пацієнтів похилого і старечого віку – ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності. Відзначена провідна роль інсуліно-резистентності, гіперглікемії та дисліпидемії у виникненні метаболічних, гомеостатичних зрушень, формуванні оксидантного стресу і ендотеліальної дисфункції, які поряд з віковими змінами в організмі сприяють прогресуванню атеросклеротичного процесу, розвитку макро-і мікросудинних ускладнень цукрового діабету 2 типу. Виділені основні чинники, які погіршують перебіг і прогноз цукрового діабету 2 типу в літніх пацієнтів, зокрема артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, діабетична полінейропатія, нефропатія та інші супутні захворювання. Відзначено, що відсутність компенсації діабету 2 типу через порушення обміну речовин призводить до розвитку діабетичної серцево-судинної вегетативної нейропатії, діабетичної кардіоміопатії поряд із прогресуванням атеросклеротичних уражень різної локалізації. Окрему увагу приділено взаємозв'язку між когнітивними порушеннями, цукровим діабетом 2 типу і хронічною серцевою недостатністю. Геріатричний синдром, який містить набір когнітивних порушень, старечої слабкості, депресії, функціональних розладів, поліморбідності, негативно впливає на перебіг діабету 2 типу та його ускладнення, суттєво порушуючи процес навчання пацієнтів методам самоконтролю, та дотримання рекомендацій лікаря. Відзначено, що тактика ведення цієї категорії пацієнтів має бути індивідуальною, і включати адекватну корекцію гіперглікемії для запобігання мікросудинним ускладненням і гіпоглікемічним станам, а також зниження серцево-судинної смертності та збереження якості життя.

Заключення. Раціональний вибір лікарських засобів з урахуванням чинників, що обумовлюють їхній вплив на організм пацієнтів старшого віку із цукровим діабетом 2 типу та можливі побічні реакції на ліки, сприятиме підвищенню ефективності та безпеки медикаментозної терапії таких пацієнтів. Оптимізація терапевтичних підходів щодо пацієнтів літнього віку із цукровим діабетом 2 типу

потребує дієвих змін у системі охорони здоров'я для надання їм комплексної медико-соціальної допомоги з урахуванням їхніх особливих потреб.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, патогенез, перебіг, прогноз в пацієнтів похилого віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР відділу атеросклерозу та метаболічних порушень «Вивчити епігенетичні чинники метаболічного запалення при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу», № держ. реєстрації 0120U000068.

Вступ. Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є глобальною медико-соціальною проблемою суспільства, темпи зростання його поширеності набули масштабу світової епідемії [1, 2, 3]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і Міжнародної федерації цукрового діабету (IDF) до 2030 року очікується збільшення кількості хворих на ЦД в усьому світі до 552 млн [4-7].

ЦД 2 типу відомий як хронічне захворювання, небезпека якого полягає в розвитку ускладнень, серед яких особливе значення мають захворювання серцево-судинної системи. Летальність при ЦД 2 типу в значній мірі пов'язана з несприятливими серцево-судинними подіями, ризик розвитку яких у таких пацієнтів у 2-3 рази вище, ніж в осіб без діабету [8-10]. За даними ВООЗ 2016 року, у світі від серцево-судинних катастроф померло 7, 25 млн осіб, від церебральних катастроф – 6, 15 млн осіб, безпосередньо від ЦД 2 типу – 1, 26 млн осіб [11-13].

Стрімке старіння населення в усьому світі є однією з найвагоміших демографічних і соціально-економічних особливостей нашого часу. За даними ООН (2016 р.) частка осіб віком понад 60 років зростає вдвічі в період між 2007 і 2050 рр., а їх реальне число збільшиться більше ніж утричі, досягнувши 2 млрд в 2050 році [14, 15]. В Україні частка населення віком понад 60 років перебільшує 21% з прогнозованою тенденцією до подальшого підвищення. За демографічними прогнозами вже до середини цього сторіччя очікується збільшення даного показника до 38 %, зокрема, частка людей

віком 80 років і старше збільшиться в 3, 5 рази [16, 17].

Чисельність людей похилого й старечого віку, які страждають на ЦД 2 типу, неухильно збільшується. Зростання показників поширеності ЦД 2 типу в осіб літнього віку не означає негативних зрушень у стані здоров'я населення. Це в певній мірі може свідчити про досягнення медичної науки та практики у своєчасному виявленні і лікуванні хворих, що подовжує тривалість їх життя, та, у свою чергу, призводить до збільшення кількості хворих із ЦД 2 типу [5, 18, 19].

Як відомо, інсулінорезистентність є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань, таких, як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність (ХСН), інфаркт міокарда, інсульт [1, 20-22]. Частота їх не тільки зростає з віком, але й характеризується розвитком супутніх захворювань інших органів і систем, що створює феномен коморбідності [23, 24]. Тому при виборі тактики ведення і лікування таких пацієнтів дуже важливо враховувати особливості патогенезу і перебігу як ЦД 2 типу, так і асоційованих з ним кардіоваскулярних захворювань, а також супутніх станів та розладів, обумовлених віковими змінами в організмі.

Аналіз джерел літератури свідчить про те, що вивченню різних аспектів патогенезу, клінічної симптоматики, перебігу і прогнозу ЦД 2 типу та його ускладнень в пацієнтів літнього віку присвячені чисельні наукові дослідження, у тому числі масштабні міжнародні дослідження, метою яких є розробка ефективних і безпечних схем медикаментозної терапії таких пацієнтів, покращення якості та тривалості їхнього життя [25-27].

Мета дослідження. Зробити огляд наукової літератури і узагальнити результати досліджень, присвячених вивченню особливостей патогенезу і перебігу ЦД 2 типу та коморбідної з ним кардіоваскулярної патології у пацієнтів літнього віку.

Особливості порушень вуглеводного обміну і метаболізму міокарда у людей похилого віку із ЦД 2 типу

Провідними патофізіологічними механізмами ЦД 2 типу вважають зниження чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентність) та дисфункцію β -клітин підшлункової залози, в результаті чого порушується гомеостаз глюкози у вигляді хронічної гіперглікемії [4, 7, 28]. Гіперінсулінемія є основною ознакою інсулінорезистентності незалежно від толерантності до глюкози. Після 50-60 років відбувається зниження толерантності до вуглеводів, тому з віком показники глікемії збільшуються. Насамперед, це пояснюється інсулінорезистентніс-

тю. Зменшення м'язової маси призводить до погіршення глікемічного контролю за рахунок зниження поглинання глюкози м'язами з подальшим підвищенням секреції інсуліну та інсулінорезистентності [29, 30].

Крім своєї етіологічної ролі в розвитку ЦД 2 типу, інсулінорезистентність залишається центральною ланкою комплексу обмінних порушень, що, крім порушення толерантності до глюкози, включає також абдомінальне ожиріння, АГ, атерогенну дисліпідемію [9, 31, 32]. Сьогодні від метаболічного синдрому страждає 25% дорослого населення планети, а серед осіб віком понад 60 років – 45%, причому останніми роками відзначається стійке зростання поширеності метаболічного синдрому серед молоді [14, 33, 34].

Окрім порушень вуглеводного обміну, ЦД 2 типу характеризується широким спектром гормонально-метаболічних порушень, найважливішими проявами яких є дисліпідемія, посилення вільнорадикальних процесів (оксидантний стрес), глікування білків (гемоглобіну, рецепторних і ферментних білків), порушення секреції та дії багатьох гормонів і гормоноподібних біологічно активних речовин, зниження рівня оксиду азота – ендogenous вазодилатора і нейротрансмітера [35-37]. Гіперглікемія, дисліпідемія та інші метаболічні чинники ЦД 2 типу призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції і судинних ускладнень [38-40].

Зміни функціонального стану ендотелію, порушення гемостазу та метаболічний синдром відіграють важливу роль в розвитку ІХС у хворих із ЦД 2 типу, чим зумовлюють тяжкість перебігу та прогноз захворювання [8, 29, 41, 42]. Саме ендотелій є головною «мішенню» для патогенного впливу основних факторів кардіоваскулярного ризику, таких як куріння, дисліпідемія та ЦД 2 типу [43-45]. Було виявлено, що чинники ендотеліальної дисфункції впливають на розвиток ускладнень ЦД 2 типу: ендотелін-1 безпосередньо впливає на розвиток усіх ускладнень діабету (окрім макроангіопатії нижніх кінцівок); фактор некрозу пухлини α (TNF- α) впливав на розвиток ретинопатії, нефропатії і АГ; накопичення у крові оксида азоту (NO) сприяє розвитку макроангіопатії нижніх кінцівок [40, 46].

У пацієнтів на ІХС із супутнім ЦД 2 типу відмічено більш значне пригнічення фібринолітичної активності плазми крові у порівнянні з пацієнтами на ІХС без діабету [8]. Значне підвищення концентрації плазміногену в крові у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу інгібує ендogenous фібриноліз, що суттєво підвищує ризик розвитку макро- і мікросудинних пошкоджень у даній категорії пацієнтів [47, 48].

З віком порушується перфузія міокарда з подальшою мітохондріальною дисфункцією, апоптозом кардіоміоцитів і необоротним фіброзом

міокарда, що є морфологічною основою порушень серцевого ритму та розвитку ХСН [49, 50, 51]. Серед хворих на АГ та ХСН I-II функціональних класів за NYHA із вперше діагностованою фібриляцією передсердь у похилому віці в 62% випадків була виявлена інсулінорезистентність з гіперінсулінемією, що супроводжувалася гіперальдостеронемією в 73% випадків. Наявність інсулінорезистентності обумовлювало зниження кумулятивної частки виживаності за рік майже в 3 рази. Виявлення вторинної гіперальдостеронемії обґрунтовує доцільність включення в план лікування хворих даної категорії блокаторів рецепторів альдостерону [52].

З віком у серці також знижується метаболізм макроергічних фосфатів. Такий висновок був зроблений в результаті порівняння даних 35 здорових жінок в групах молодше 50 років та старше 60 років, що були отримані методом магнітно-резонансної спектроскопії з оцінкою співвідношення фосфокреатин/АТФ [53]. Це співвідношення було значно нижчим в старшій групі, як і пікова потужність викиду, діастолічна функція міокарда, пікове споживання кисню при навантаженні. Автори вважають, що співвідношення фосфокреатин/АТФ відображає вікові особливості метаболізму міокарда та може само по собі обумовлювати його дисфункцію. Диссинхронія серця також є суттєвим патогенетичним чинником розвитку та прогресування ХСН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка. Поширеність диссинхронії серця з віком зростає, що може бути одним з пояснень більш тяжкого перебігу ХСН у пацієнтів літнього віку [54].

При вивченні ролі кардіотропних аутоантитіл (ААТ) в розвитку систолічної дисфункції міокарда у пацієнтів похилого віку було виявлено, що морфофункціональний стан лівих відділів серця значно відрізнявся у пацієнтів із ІХС залежно від титру ААТ до β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР). За підвищеного титру ААТ до β_1 -АР скоротлива здатність міокарда була достовірно меншою [55]. Відносний ризик розвитку систолічної дисфункції міокарда у хворих з підвищеними титрами ААТ до β_1 -АР склав 3, 3, при поєднаному підвищенні титрів ААТ до β_1 -АР та Com-02 ризик – 8, 4. Це свідчило про високу прогностичну значущість даних показників для визначення ризику розвитку систолічної дисфункції міокарда. Пацієнти з різним титром ААТ до β_1 -АР відрізнялись за ефективністю терапії бета-блокаторами (бісопролол). При підвищеному титрі ААТ до β_1 -АР ефективність бета-блокаторів була більш вираженою, що характеризувалося покращанням морфофункціонального стану міокарда (зменшенням розмірів лівих порожнин та підвищенням фракції викиду лівого шлуночка) [55, 56].

При вивченні патофізіології ЦД 2 типу особливий науковий інтерес викликає проблема апоптозу,

оскільки з'являється все більше доказів апоптотичного механізму загибелі клітин різних органів при цьому захворюванні [38, 57, 58]. Оцінка вираженості апоптозу в панкреатичних острівцях може слугувати одним з об'єктивних критеріїв ефективності різноманітних підходів щодо лікування ЦД 2 типу. Особливе значення набирає віковий аспект цієї проблеми, оскільки ціла низка проявів ЦД 2 типу за своїми морфологічними характеристиками нагадує вікові зміни. Крім того, попередні вікові морфофункціональні зміни сприяють розвитку діабетичних уражень, а різні терапевтичні дії при ЦД 2 типу мають неоднакову ефективність в різному віці [57]. При моделюванні експериментального ЦД у старих тварин спостерігалися більш виражені деструктивно-дистрофічні процеси і апоптотичні зміни в панкреатичних острівцях підшлункової залози порівняно з молодими тваринами, а спроби генної терапії призводили до посилення цих порушень аж до клітинної загибелі [59].

В іншому експериментальному дослідженні була доведена виражена вікова залежність ступеня апоптозу кардіоміоцитів у тварин з ізопротеренол-індукованою кардіоміопатією та стрептозоцин-індукованим ЦД. Ці експериментальні ураження серця супроводжувались значно більшим зростанням апоптотичного індексу, більш вираженими морфологічними і ультраструктурними змінами в міокарді старих тварин в порівнянні з молодшими тваринами. При корекції цих уражень міокарда апоптотичний індекс зменшувався в більш значній мірі у молодших тварин порівняно зі старими [60].

Діабетична кардіоміопатія виникає у відповідь на метаболічні розлади, що призводять до структурних і функціональних змін в міокарді, зумовлюючи розвиток ХСН. Для діабетичного серця є характерним фіброз міокарда, який може бути пов'язаний з порушенням внутрішньоклітинного метаболізму NO і транспорту, а також з проліферативними процесами, обумовленими дією інсуліну та інсуліноподібного фактора росту [51, 61, 62].

Специфічним морфологічним проявом діабетичної кардіоміопатії є гібернація кардіоміоцитів, яка виникає за наявності діабетичної мікроангіопатії та гіпоперфузії кардіоміоцитів й ушкодження мітохондрій, відповідальних за енергетичне забезпечення і відтак скоротливість кардіоміоцитів. За цих умов вони переходять в стан гібернації, проявом якої є накопичення гранул глікогену в саркоплазмі клітин, поступове руйнування органел кардіоміоцитів і спеціалізованих структур – міофібрил [61, 63].

Отже, причиною розвитку діабетичної кардіоміопатії є дисметаболічні зміни й розлади мікроциркуляції в міокарді, зумовлені діабетичною мікроангіопатією. Такі чинники ризику як АГ і

дисліпідемія прискорюють розвиток і сприяють прогресуванню діабетичної кардіоміопатії [10, 63, 64].

Покращення енергетичних процесів в міокарді є одним з можливих шляхів оптимізації лікування пацієнтів літнього віку із ЦД 2 типу та серцево-судинною патологією. На сьогоднішній день в пацієнтів із ЦД 2 типу з метою міокардіопротекції застосовуються фармакологічні засоби, які допомагають спрямувати метаболічні процеси на підвищення ефективності енергетичного обміну в міокарді, економне витрачання енергосубстратів, прекодиціювання до гіпоксії та ішемії, зниження утворення вільних радикалів і запобігання оксидантного стресу [36, 37, 65].

Коморбідність з серцево-судинними захворюваннями в пацієнтів похилого віку із ЦД 2 типу

Пацієнти похилого віку з тривалим перебігом ЦД 2 типу часто мають коморбідні стани, насамперед, поєднання діабету із серцево-судинними ураженнями, що обтяжує перебіг захворювання і його наслідки, а також погіршує якість і тривалість життя [20, 66]. Добре відомим є той факт, що домінуючими чинниками ризику погіршення перебігу та прогнозу ЦД 2 типу являються його ускладнення з боку серцево-судинної системи, нирок, органів зору та периферійні нейроангіопатичні розлади [22, 67, 68]. Тому в значній частині випадків досягнення повноцінного глікемічного контролю та забезпечення близького до нормального способу життя хворого на ЦД 2 типу суттєво ускладнюється внаслідок інших супутніх захворювань.

Для пацієнтів похилого і старечого віку є характерним високий рівень поліморбідності (в середньому 6, 17 у одного хворого), серед яких переважають захворювання органів кровообігу: ІХС (96 на 100 хворих), ХСН (83 на 100 хворих), АГ (57 на 100 хворих). З інших хвороб найчастішими являються захворювання органів кістково-м'язової системи, органів травлення, органів дихання, ендокринної системи [1, 14].

Серед супутніх захворювань у літніх пацієнтів із ЦД 2 типу привертає увагу висока поширеність патології серцево-судинної системи (до 94%) та цереброваскулярних розладів (до 50%). До головних причин смерті цих хворих належать гострі порушення мозкового кровообігу (до 29%), постінфарктний кардіосклероз (до 24%), гострий /повторний інфаркт міокарда (до 20%) і злоякісний новоутворення (до 14%) [25, 69, 70].

Поєднання ЦД 2 типу, АГ та ІХС спостерігається в клінічній практиці дуже часто та привертає увагу як ендокринологів, так і кардіологів. Поширеність АГ серед хворих із ЦД 2 типу вище, ніж в за-

гальної популяції і перебільшує 60% [31, 71]. Ожиріння і ЦД 2 типу розглядаються як найважливіші фактори ризику перебігу АГ, що призводять до різних ускладнень [9, 32, 33]. Коморбідність АГ і ЦД 2 типу значно підвищує серцево-судинний ризик у пацієнтів згідно зі шкалою SCORE, ризик ураження органів-мішеней і призводить до розвитку ускладнень як ЦД 2 типу, так і серцево-судинних захворювань [11, 23].

АГ, яка трапляється при ЦД 2 типу приблизно вдвічі частіше, ніж у загальній популяції, визнана потужним чинником розвитку гострих порушень мозкового кровообігу у пацієнтів похилого віку. За результатами багатьох досліджень, контроль артеріального тиску є надзвичайно важливим для запобігання розвитку гострих цереброваскулярних подій [9, 21, 27]. З іншого боку, ЦД 2 типу відносять до одного з головних модифікованих чинників ризику гострих порушень мозкового кровообігу поряд з АГ, курінням й дисліпідемією [1, 72, 73]. Наявність ЦД 2 типу не тільки підвищує ризик, а й значно обтяжує перебіг гострих порушень мозкового кровообігу, підвищує ризик смерті і погіршує подальший прогноз захворювання. Особливістю перебігу АГ у хворих із ЦД 2 типу є також більш раннє формування діабетичної хвороби нирок – невід'ємного компонента кардіоренального континууму, що визначає взаємозалежність патологічних процесів серцево-судинної системи і нирок [17, 71, 74].

В осіб віком понад 65 років АГ асоціювалася з більшою частотою виявлення таких ускладнень, як серцева недостатність, інсульт, інфаркт міокарда та ураження нирок, супутніх станів (ЦД 2 типу, ІХС) та факторів ризику (ожиріння, дисліпідемія, високий систолічний артеріальний тиск). При цьому в цих пацієнтів наявність ознак серцевої недостатності була єдиним додатковим чинником, який збільшував ймовірність неефективного лікування АГ [71, 75, 76].

До вагомих чинників ризику гострих порушень мозкового кровообігу при ЦД 2 типу відносять фібриляцію передсердь, яка, за даними мета-аналізу реєструється приблизно у 25% пацієнтів із ЦД 2 типу [52, 73]. У свою чергу, фібриляція передсердь асоціюється з ризиком підвищення частоти ішемічного інсульту в 4-5 разів [11, 12]. ХСН також асоціюється з підвищеним ризиком ішемічного інсульту. Показано, що у хворих із ЦД 2 типу за наявності ХСН відносний ризик ішемічного інсульту зростає на 27% [77, 78].

Встановлено, що коморбідність АГ та ІХС із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) в пацієнтів літнього віку асоціюється із більшою частотою абдомінального ожиріння [22, 31, 79]. У разі супутньої ГЕРХ у хворих на АГ та ІХС відмічено більш високу частоту та більшу важкість

проявів порушень серцевого ритму і достовірно більш високу частоту і тривалість ішемічних епізодів. Також коморбідність із ГЕРХ погіршує перебіг АГ і характеризується більш високими показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску в нічні години та високою їхньою варіабельністю протягом доби [79].

Загальновідомим фактом є те, що переважна більшість пацієнтів, які померли від серцево-судинних та церебральних захворювань, мали ЦД 2 типу як фонову коморбідну патологію. Виражений взаємозв'язок ЦД 2 типу і серцево-судинних захворювань – добре відомий факт, підтверджений результатами великих популяційних досліджень. При цьому асоціація ЦД 2 типу й атеросклерозу є настільки сильною, що цей тип діабету визнаний незалежним чинником кардіоваскулярного ризику [41, 80, 81]. ЦД 2 типу є одним з найчастіших коморбідних станів у пацієнтів з ІХС, який в значній мірі визначає тяжкість перебігу захворювання, вибір стратегії ведення хворих та прогноз їхнього життя. ЦД 2 типу являється одним із найнесприятливіших чинників, які негативно впливають на перебіг ІХС і рівень серцево-судинної смертності [70, 82, 83].

Доведено, що пацієнти із ЦД 2 типу мають ризик розвитку гострого інфаркту міокарда, подібний до такого у хворих, які вже мали інфаркт в анамнезі, а також більш високу летальність після першого інфаркту, ніж пацієнти без ЦД 2 типу. Окрім того, ризик ІХС та фатального інфаркту міокарда, на противагу в недіабетичній популяції, вищий у жінок із ЦД 2 типу порівняно з чоловіками. Такі факти дають змогу багатьом фахівцям розглядати ЦД 2 типу як хворобу, подібну ІХС за прогнозом [10, 22, 24].

ХСН є також частим ускладненням ЦД 2 типу. Вони співіснують дуже часто, причому в таких пацієнтів перебіг серцевої недостатності більш тяжкий і характеризується гіршим прогнозом [50, 78]. ХСН залишається однією з найважливіших проблем сучасної кардіології, оскільки їй притаманна значна поширеність, високий рівень інвалідізації та смертності. Встановлено, що найбільш поширеною патологією, яка призводить до ХСН, являється ІХС. При цьому причиною смерті 80-85% пацієнтів з ІХС є саме прогресування ХСН [36, 84, 85].

Наявність ЦД 2 типу та інсулінорезистентності привертають до розвитку ХСН, причому максимальне зростання її ризику спостерігається у жінок. У Фремінгемському дослідженні наявність ЦД 2 типу підвищувала відносний ризик розвитку серцевої недостатності в 2 і 6 разів у чоловіків та жінок відповідно [15, 86]. Поєднання ХСН з діабетом погіршує прогноз у пацієнтів, тому успішне їх

лікування з нормалізацією рівня глікемії дозволяє суттєво знизити ризик розвитку ХСН [36, 50, 78].

У хворих старшого віку подагра тісно пов'язана із серцево-судинною захворюваністю. Підвищення рівня сечової кислоти на 1 мг/дл у пацієнтів з АГ призводить до зростання частоти серцево-судинних захворювань на 10% [87]. Пацієнти з АГ у поєднанні з подагрою порівняно з пацієнтами з АГ без подагри характеризувалися більш частим виявленням та виразнішою діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Автори також зробили висновок, що АГ і подагра є детермінантами погіршення структурно-функціонального стану артерій, значущість яких зростає у разі їхнього поєднання та великої давності.

Когнітивні, нейропсихічні та астенічні розлади при ЦД 2 типу і ХСН

Подовження тривалості життя та постаріння населення нашої планети призвело до зростання числа осіб з когнітивними порушеннями. Поширеність психічних розладів серед осіб похилого віку із ЦД 2 типу досягає практично 100% [88, 89]. Депресія та тривога виявляються в 2-3 рази частіше у пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж в загальній популяції [90, 91]. Встановлено, що ЦД 2 типу може впливати на поширеність помірних когнітивних порушень, які вважаються доклінічною стадією деменції. При цьому прогнозується, що зростання кількості хворих на ЦД 2 типу та постаріння населення сприятимуть подальшому збільшенню цих показників [28, 92].

Когнітивні розлади психічних функцій у хворих із ЦД 2 типу похилого і старечого віку в останні роки привертають все більше уваги спеціалістів. Дані розлади в цих пацієнтів можуть виникати як у патогенетичному зв'язку з притаманними діабету метаболічними порушеннями, так і незалежно від них [93, 94]. На поєднання діабетичних і когнітивних уражень в осіб старшого віку увагу клініцистів було звернуто ще більше 90 років тому назад. У хворих із ЦД 2 типу помірні когнітивні порушення зустрічаються в 2-3 рази частіше порівняно з особами аналогічної вікової групи, які не страждають на ЦД 2 типу [89, 95, 96]. Результати недавнього метааналізу 11 досліджень, що охоплювали понад 30 тис осіб, серед яких 16% мали ЦД 2 типу, показали, що ризик розвитку деменції в 1, 51 рази вище в пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно з особами без діабету [28, 96].

Останнім часом з'явилися переконливі докази того, що ЦД 2 типу є незалежним чинником розвитку когнітивних порушень та асоціюється із підвищеним ризиком розвитку слабоумства, основними причинами якого є хвороба Альцгеймера та судинна деменція [88, 93, 97]. Результати

епідеміологічних, візуалізаційних та автопсихічних досліджень показали наявність як цереброваскулярних, так і нейродегенеративних механізмів ураження головного мозку при ЦД 2 типу. За даними низки масштабних проспективних досліджень, ризик розвитку деменції в пацієнтів із ЦД 2 типу підвищується майже удвічі, при цьому ризик судинної деменції зростає в 2-2,5 рази, а хвороби Альцгеймера – приблизно в 1,5 рази [87, 95, 96].

Як показали результати чисельних досліджень, у хворих на ЦД 2 типу ступінь когнітивних порушень асоціюється не тільки з показниками вуглеводного обміну, а й з наявністю АГ, дисліпідемією та гострими порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі. При цьому ризик розвитку когнітивних розладів зберігається навіть за умов корекції вищевказаних чинників, що може бути свідченням визначальної ролі порушень вуглеводного обміну (хронічної гіперглікемії, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіпоглікемії) у формуванні діабетичних церебральних порушень. Оскільки хронічна гіперглікемія відіграє провідну роль у виникненні церебральних діабетичних порушень, запорукою запобігання розвитку і прогресування когнітивних розладів в пацієнтів із ЦД 2 типу є задовільний глікемічний контроль [74, 90, 98].

Порушення когнітивної функції – один з типових супутніх розладів при ХСН, який, за даними різних авторів, спостерігається в 30-80% таких пацієнтів [77, 99, 100]. Когнітивна дисфункція є наслідком незворотних нейродегенеративних змін і/або функціональною нейрональною дисфункцією головного мозку, яка за несприятливих обставин може прогресувати аж до загибелі нейронів. У свою чергу, вищезгадані зміни є наслідком гіперперфузії головного мозку і погіршення процесів нейромедіації, а в певних випадках – вогнищевих уражень мозку, зумовлених супутньою серцево-судинною патологією (АГ, церебральний атеросклероз, фібриляція передсердь) [26, 48, 101].

З патофізіологічної точки зору, двома найголовнішими причинами відповідних патологічних змін з боку головного мозку, які можуть розвиватися внаслідок ХСН, є зниження серцевого викиду і застійні явища в системі кровообігу, спричинені зниженням насосної функції серця [85, 99]. Важливим чинником когнітивних порушень у пацієнтів із тяжкою ХСН може виступати гіпоксемія на тлі виваженого застою в легенях. До потенційних чинників погіршення процесів нейромедіації в центральній нервовій системі відносять низку дизметаболических змін, які часто спостерігають у пацієнтів із ХСН, серед яких, зокрема, електролітні порушення, кислотно-лужний дисбаланс, печінкова дисфункція, ендотоксинемія, вітамінна недостатність [102-104].

Найбільш негативним наслідком когнітивної дисфункції при ХСН, з яким стикається кожен клініцист, залучений до лікування цих пацієнтів, є зниження їх прихильності до останнього. Неретельне виконання лікарських рекомендацій щодо фармакотерапії, самоогляду та дотримання належного способу життя підвищує ризик госпіталізації хворих з приводу погіршення клінічного стану, знижує якість їхнього життя і зменшує шанси на виживання. Сама по собі наявність когнітивної дисфункції при ХСН асоціюється з гіршим клініко-функціональним станом хворих, нижчою спроможністю до виконання фізичних навантажень і меншою довгостроковою виживаністю [77, 85, 92].

Засоби терапевтичного впливу на когнітивну дисфункцію, які можна застосовувати в пацієнтів із ХСН, включають низку препаратів, що чинять вазодилатуючу дію та поліпшують мікроциркуляцію, а також нейрометаболическі засоби, які покращують функцію нейронів головного мозку [99, 97, 103]. Стратегія лікування й профілактики когнітивних порушень при ЦД 2 типу повинна бути індивідуалізована таким чином, щоб звести до мінімуму виникнення як гіперглікемії, так і гіпоглікемії, а також має бути ефективною щодо запобігання судинним ускладненням [88, 94].

У хворих похилого віку із ЦД 2 типу спостерігається зниження якості життя за шкалами фізичного, емоціонального функціонування, життєздатності, психологічного і загального здоров'я. Особливістю ЦД 2 типу в літньому віці є переважання неспецифічних скарг на слабкість, стомлюваність, запаморочення, зниження уваги, пам'яті та інші когнітивні розлади [91, 98, 95].

Стареча астенія – термін, який сьогодні широко використовується в геріатрії стосовно пацієнтів похилого віку з низькою вагою, зниженою м'язовою силою, стомлюваністю, слабкістю, недостатньою фізичною активністю [85, 92]. Швидкість ходи розглядається як найважливіший інтегральний показник стану здоров'я, а також ризику залежності від сторонньої допомоги і тривалості життя в похилому та старечому віці. Зниження швидкості ходи на 0,1 м/с є суттєвим неблагоприємним прогностичним чинником. Тому тест з 6-хвилинною ходою рекомендується для більш широкого спектру оцінок в клінічній практиці [105].

Стареча астенія є проявом системних порушень в організмі, й найчастішими причинами смерті таких пацієнтів у стаціонарі є некардіальні: гострі інфекції, захворювання нирок, тромботичні ускладнення, що розвиваються внаслідок постільного режиму. Предикторами постгоспітальної смертності у хворих старечого віку є цукровий діабет, артеріальна гіпертонія, проблеми із само-

обслуговуванням, складнощі із самостійним прийомом препаратів [47, 48, 81].

Негативний вплив на якість життя хворих із ЦД типу спричиняє синдром обструктивного апное сну, який знижує показники загального здоров'я і фізіологічного сну, що позначається на фізичному і психологічному стані пацієнтів. Високий ризик розвитку синдрому обструктивного апное сну мали 37, 5% чоловіків і 40, 9% жінок із ЦД 2 типу (середній вік 59, 4±6, 66 року) [106, 107]. Поширеність цього синдрому в пацієнтів із ЦД 2 типу становить від 18 до 36%, причому пацієнти з надмірною масою тіла більше зазнають ризику його розвитку. Доведено, що хронічна гіперглікемія може сприяти розвитку синдрому обструктивного апное сну і, навпаки, апное сну спричиняє негативний вплив на функцію β-клітин підшлункової залози та чутливість тканин до інсуліну [106, 108, 109].

Останніми роками в клінічній медицині відокремлюють групу пацієнтів старше 80 років – октогенаріїв. Якщо говорити про особливості перебігу та лікування ХСН у цій когорті пацієнтів, то слід зазначити, що в них спостерігається найбільша частота нетипового початку ХСН, а також коморбідних патологій, серед яких переважають некардіоваскулярні захворювання [83]. Практично в кожному випадку виявляються анемії, хвороби печінки, нирок, легень, які суттєво впливають на подальший перебіг ХСН [20, 23, 93]. Основними чинниками, що зумовлюють обтяження перебігу ХСН в пацієнтів старше 80 років, є вірусні інфекції, пневмонії, неконтрольований прийом стероїдних гормонів. Окрім того, в цьому віці спостерігається висока частота деменції, й водночас ці хворі часто залишаються без належного догляду. Все це необхідно враховувати при призначенні лікування пацієнтам старечого віку [16, 100].

Діабетична полінейропатія – одне з найчастіших хронічних ускладнень ЦД 2 типу, що спричиняє зниження якості життя та інвалідізацію пацієнтів. Частота її розвитку корелює з тривалістю, ступенем тяжкості ЦД 2 типу та віком хворих [110-112]. Відсутність компенсації ЦД 2 типу через метаболічні розлади призводить до розвитку діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії (ДКАН), діабетичної кардіоміопатії поряд з прогресуванням атеросклеротичних уражень різної локалізації [66, 68, 113]. ДКАН спостерігається близько у 50% хворих із ЦД 2 типу, дане ускладнення формується на

грунті метаболічного дисбалансу та розладів мікроциркуляції в міокарді і збільшує ризик смерті до 50-60% [19, 112, 114]. ДКАН значно підвищує ризик розвитку ІХС, нестабільної стенокардії, лівошлункової дисфункції, аритмії, безболісової форми інфаркту міокарда та виникнення раптової смерті. Навіть доклінічна стадія ДКАН погіршує прогноз життя пацієнтів [10, 115, 116].

Отже, однією з найважливіших особливостей ЦД 2 типу в пацієнтів літнього віку є наявність хронічних ускладнень, які торкаються практично усіх життєво важливих органів і систем, а також супутніх захворювань, що необхідно враховувати при їхньому обстеженні та лікуванні. Перебіг ЦД 2 типу в цих пацієнтів часто ускладнює геріатричний синдром, що містить сукупність когнітивних порушень, старечої слабкості, депресії, функціональних розладів, поліморбідності. Когнітивні порушення негативно впливають на перебіг ЦД 2 типу і його ускладнень, значно порушуючи процес навчання пацієнтів методам самоконтролю, виконання порад лікаря [14, 23, 39].

Тактика ведення цієї категорії пацієнтів має бути індивідуальною і включати адекватну корекцію гіперглікемії для запобігання мікросудинним ускладненням і гіпоглікемічним станам, а також зниження серцево-судинної смертності та збереження якості життя. Раціональний вибір лікарських засобів з урахуванням чинників, що обумовлюють їхній вплив на організм пацієнтів старшого віку із ЦД 2 типу та можливі побічні реакції на ліки, сприятиме підвищенню ефективності та безпеки медикаментозної терапії таких пацієнтів [2, 16, 86].

Заключення. Оптимізація терапевтичних підходів щодо пацієнтів літнього віку із ЦД 2 типу потребує дієвих змін у системі охорони здоров'я для надання їм комплексної медико-соціальної допомоги з урахуванням їхніх особливих потреб. Це є надзвичайно актуальним та у той же час нелегким завданням не тільки для фахівців у сфері охорони здоров'я, але й для всього суспільства в цілому.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях планується поглиблене вивчення патофізіологічних механізмів і особливостей перебігу ЦД 2 типу та коморбідної з ним кардіоваскулярної патології у пацієнтів літнього віку, що надасть можливість оптимізувати їх медикаментозну терапію з метою поліпшення якості та тривалості життя пацієнтів цієї категорії.

References

1. Krushinska ZG, Yuzvenko TYu, Pankiv VI. Epidemiologicheskie i sotsialno-ekonomicheskie osobennosti infarkta miokarda i insulta u bolnykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Epidemiological and socio-economic features of myocardial infarction and stroke in patients with 2-type diabetes]. *Mizhnarodn endokrin zhurn.* 2018 Oct 24; 14(5): 454-61. [Russian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142680
2. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *DiabetesCare.* 2018 Jan 1; 41(1): 1-159. PMID: 29382975. PMCID: PMC5775000. doi: 10.2337/cd17-0119

3. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015 Jun 25; 6(6): 850–67. PMID: 26131326. PMCID: PMC4478580. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850
4. Daminova LT, Muminova SU. Sakharunnyy diabet i ekzokrinnyaya nedostatochnost podzheludochnoy zhelezy (obzor literatury) [Diabetes and exocrine pancreatic failure (literature review)]. *Mizhnarodn endokrin zhurn*. 2018 Kvit 5; 14(1): 55-8. [Russian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127093
5. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF DiabetesAtlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr; 138: 271-81. PMID: 29496507. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
6. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 1-2. doi: 10.2337/dc18-Sint01
7. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb; 14(2): 88-98. PMID: 29219149. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
8. Zolotukhina Yu.O. Fibrinolitychna aktyvnist krovi u patsiyentiv z ishemichnoyu khvoroboyu sertsya ta suputnim tsukrovym diabetom 2-ho typu [Fibrinolytic activity of blood in patients with ischemic heart disease and accompanying diabetes of the 2nd type]. *Ukr med chasopys*. 2018; 6 (2): 40-2. [Ukrainian]. doi: 10.32471/umj.1680-3051.128.134557
9. Krushynska ZH, Yuzvenko TYu, Pankiv VI. Chastota sertsevo-sudynnykh uskladnen u khvorykh na tsukrovyi diabet 2-ho typu zalezno vid vydu antyhiperhlikemizuyuchoi terapiyi [he frequency of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes depending on the type of antihyperglycemic therapy]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Zhovt 24; 14(6): 570-8. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146067
10. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013 Aug; 34(31): 2444-52. PMID: 23625211. doi: 10.1093/eurheartj/ehz142
11. Pashkovska NV, Pashkovskiy VM. Tsukrovyi diabet i mozkovyi insult: suchasnyi pohlyad na problemu [Sugar diabetes and a brain stroke: a modern look at the problem]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Serp 22; 14(4): 298-309. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140181
12. Benjamin EJ., Blaha MJ., Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics –2017. Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7; 135(10): 146-603. PMCID: PMC5408160. PMID: 28122885. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
13. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan; 2(1): 56-64. PMID: 24622669. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70112-8
14. Jorsal A, Persson, Bruun JM. Comments on the 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7; 41(2): 328. PMID: 31803914. doi: 10.1093/eurheartj/ehz777
15. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Jul 1; 53(1): 45-51. PMID: 20620425. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.010
16. Endokrynnna patolohiya u vikovomu aspekti [Endocrine pathology in the age aspect]. 12-ta naukovo-praktychna konferentsiya z mizhnarodnoyu uchastyu (27–28 lystopada 2014 roku, m. Kharkiv). *Probl endokryn patolohiyi*. 2014; 4: 95-101. [Ukrainian]
17. Skybchuk VA. Shkala prohozuvannya vynyknennya rezystentnoi arterialnoi hipertenzii u patsiyentiv pokhyloho ta starechoho viku [The scale forecasting the emergence of resistant arterial hypertension in patients of the elderly and aged]. *Arterialna hipertenzia*. 2015; 5(43): 68-72. [Ukrainian]
18. Herush YV, Tarallo VL. Systemnye podkhody k prohozyrovannyu rasprostranennosti sakharneho dyabeta [System approaches to predicting the prevalence of diabetes]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Zhovt 24; 14(5): 469-75. [Russian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142682
19. Lekishvili S, Chayen B, Chayen S. Suspected environmental and socio-economic causes of diabetes mellitus and associated ocular complications in the Sumy region, Ukraine, for the Period of 2011–2016. *Georgian Med News*. 2018 May; (278): 120-6. PMID: 29905557.
20. Huang ES. Rates of complications and mortality in older diabetes patients: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med*. 2014 Feb 1; 174(2): 251-8. PMID: 24322595. PMCID: PMC3950338. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12956
21. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes*. 2017 Jun 15; 8(6): 235-248. PMID: 28694925. PMCID: PMC5483423. doi: 10.4239/wjd.v8.i6.235
22. Zhang EL, Wu YJ. Metabolic memory: mechanisms and implications for diabetic vasculopathies. *Sci China Life Sci*. 2014 Aug; 57(8): 845-51. PMID : 25104458. doi: 10.1007/s11427-014-4710-6
23. Teljeur C, Smith SM, Paul G, Kelly A, O'Dowd T. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes. *Eur J Gen Pract*. 2013 Mar; 19(1): 17-22. PMID: 23432037. doi: 10.3109/13814788.2012.714768

24. Thijs T, van Herpt W, Dehghan A, Hoek M, Ikram MA, Hofman A, et al. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Apr 27; 15: 69. PMID: 27117940. PMCID: PMC4847340. doi: 10.1186/s12933-016-0387-4
25. Pankiv VI. Novi rekomendatsiyi Amerykanskoj diabetychnoi asotsiatsiyi 2018 roku z diahnostryky ta likuvannya tsukrovoho diabetu [New recommendations of the American Diabetic Association 2018 for diagnosis and treatment of diabetes mellitus]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Trav 4; 14(1): 93-8. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127099.
26. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, Stela McLachlan S, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2014 Feb; 37(2): 507-15. PMID: 24103900. doi: 10.2337/dc13-1384
27. Shu L, Chan KHK, Zhang G, Huan T, Kurt Z, Zhao Y, et al. Shared genetic regulatory networks for cardiovascular disease and type 2 diabetes in multiple populations of diverse ethnicities in the United States. *PLoS Genet*. 2017 Sep 28; 13(9): 1007040. PMID: 28957322. PMCID: PMC5634657. doi: 10.1371/journal.pgen.1007040
28. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Mar; 12(3): 144-53. PMID: 26678809. PMCID: PMC4753054. doi: 10.1038/nrendo.2015.216.
29. Retsenziya na monografiyu "Sakharnyy diabet. Immunitet. Tsitokiny" (avtory Zak KP, Tronko ND, Popova VV, Butenko AK) Kniga-plyus. 2015. 488 s. [Review of the monograph "Sugar diabetes. Immunity. Cytokines" (the authors of ZAK KP, Tronko ND, Popov Vents, Butenko AK) Book plus. 2015. 488 p.]. *Problemi endokrinnoyi patologiyi*. 2016; 3: 116-7. [Russian]
30. Tsai S, Clemente-Casares X, Revelo XS, Winer S, Winer DA. Are obesity-related insulin Resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? *Diabetes*. 2015 Jun; 64(6): 1886-97. PMID: 25999531. doi: 10.2337/db14-1488
31. Lyashuk RP, Lyashuk PM. Metabolichniy sindrom yak mizhdistsiplinarna problema (ohlyad literaturi) [Metabolic syndrome as an interdisciplinary problem (review of literature)]. *Mizhnarodn endokrin zhurn*. 2017 Zhovt 27; 13(7): 499-502. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115748
32. Tronko ND, Zak KP. Ozhirenie i sakharnyy diabet [Obesity and diabetes]. *Likarska sprava*. 2013 Lip 29; 8: 3-21. [Russian]
33. Bayanova EH. Vzaimosvyaz mezhdu komponentami metabolicheskoho sindroma u bolnykh ozhireniem [The relationship between the components of the metabolic syndrome in patients with obesity]. *Mizhnarodn endokrin zhurn*. 2017 Trav 19; 13(2): 209-12. [Russian]. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100615
34. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018 Jan -Feb; 36(1): 14-20. PMID: 29241747. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
35. Voronkov LH, Lipkan NH, Havrylenko TI, Mkhitarian LS. Pokaznyky antyoksydantnoho zakhystu, oksydantnoi systemy ta systemnoi zapalnoi vidpovidi u patsiyentiv iz khronichnoyu systolichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu zalezno vid osnovnykh kliniko-instrumentalnykh kharakterystyk [Indicators of antioxidant protection, oxidant system and systemic inflammatory response in patients with chronic systolic heart insufficiency depending on the main clinical and instrumental characteristics]. *Ukr med chasopys*. 2018; 3(2): 44-7. doi: 10.32471/umj.1680-3051.125.127162
36. Munzel T, Gori T, Kearney IF, Maack G, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Europ Heart J*. 2015 Oct 7436(38): 2555-64. PMID: 26142467. doi: 10.1093/eurheartj/ehv305
37. Odegaard AO, Jacobs DR, Sanchez OA, Goff Jr DC, Reiner AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Mar 24; 15: 51. PMID: 27013319. PMCID: PMC4806507. doi: 10.1186/s12933-016-0369-6
38. Bulaeva NI, Holukhova EZ. Endotelialnaya disfunktsiya i oksidativnyy stress: rol v razvitii kardiovaskulyarnoy patologii [Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in the development of cardiovascular pathologies]. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; 7(1): 14-22. [Russian]
39. Zak KP, Popova VV. Rol interleykina-17 v patogeneze sakharnoho diabeta 1-ho i 2-ho tipa u cheloveka [The role of interleukin-17 in the pathogenesis of diabetes mellitus of the 1st and 2nd type in humans]. *Mizhnarodn endokrin zhurn*. 2018 Zhovt 24; 14(5): 514-21. [Russian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142690
40. Zyablitshev SV, Chernobrivtsev OP, Zyablitshev DS. Pokazniki endotelialnoi disfunktsiyi pri tsukrovomu diabete 2-ho tipu yak viznachalni chinniki rozvitku uskladnen [Endothelial dysfunction indicators in type 2 diabetes as defining factors of complications]. *Mizhnarodn endokrin zhurn*. 2018 Hrud 27; 14(7): 661-7. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148773.
41. Montazerifar F, Bolouri AA, Mozaffar MM, Karajibani M. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Coronary Artery Disease Patients. *Cardiol Res*. 2016 Dec; 7(6): 202-8. PMID: 28197293. PMCID: PMC5295511. doi: 10.14740/cr507w
42. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015 Nov 26; 7(11): 719-41. PMID: 26635921. PMCID: PMC4660468. doi: 10.4330/wjc.v7.i11.719

43. Korkushko OV, Chizhova VP, Shatilo V.B. Disfunktsiya endoteliya i ee rol v razvitii tkanevoy gipoksii u patsientov pozhilogo vozrasta s gipertonicheskoy boleznью II st. [Dysfunction of the endothelium and its role in the development of tissue hypoxia in elderly patients with hypertensive disease II Art.]. *Problemy stareniya i dolgoletiya*. 2016; 25: 79-80. [Russian]
44. Huang YC, Chang PY, Hwang JS, Ning HC Association of small dense low density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetics with coronary artery disease. *Biomed J*. Nov-Dec 2014; 37(6): 375-9. PMID: 25179702. doi: 10.4103/2319-4170.132883
45. Carnici GG, Savarese G, Akmedov A, Lüscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015 Dec 21; 36(48): 3392-403. PMID: 26543043. doi: 10.1093/eurheartj/ehv587
46. Babik B, Peták F, Agócs S, Blaskovics I, Alács E, Bodó K, et al. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis. *Orv Hetil*. 2018 Aug; 159(33): 1335-45. PMID: 30099904. doi: 10.1556/650.2018.31130
47. Bergmark B, Bhatt DL, Braunwald E, Morrow DA, Steg G, Gurmu Y, et al. Risk Assessment in Patients With Diabetes With the TIMI Risk Score for Atherothrombotic Disease. *Diabetes Care*. 2018 Mar; 41(3): 577-85. PMID: 29196298. PMCID: PMC5829964. doi: 10.2337/dc17-1736
48. Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, et al. The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct; 19(10): 2968. PMCID: PMC6212935. PMID: 30274207. doi: 10.3390/ijms19102968
49. Zharinova VYu, Galetskiy AY, Bodretskaya LA. Diagnosticheskoe znachenie urovnya faktora rosta nervov pri zheludochkovoy ekstrasistolii u patsientov pozhilogo vozrasta s ishemicheskoy boleznью serdtsa [The diagnostic value of the level of growth factor of nerves during ventricular extrasystole in elderly patients with ischemic heart disease]. *Ukr kardiolog zhurn*. 2017; 5: 63-6. [Russian]
50. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2005 May; 18(5/ Pt1): 731-7. PMID: 15882558. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.038
51. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, Gill PS, Lip GYH. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur J Heart Failure*. 2012 Aug; 14(8): 873-81. PMID: 22677484. doi: 10.1093/eurjhf/hfs066
52. Orinchak MA, Vasilechko MM, Vakalyuk II, Haman IO, Chovhanyuk OS, Artemenko NR. Fibrilyatsiya peredserd ta hiperaldosteronemiya v kardiovaskulyarnomu kontinuumi u khvorikh pokhiloho viku z insulinorezistentnistyu [Fibrillation atrium and hyperaldosteronemia in cardiovascular continuum in elderly patients with insulin resistance]. *Problemy stareniya i dolgoletiya*. 2016; 25: 92. [Ukrainian]
53. Nathania M, Hollingsworth KG, Bates M, Eggett C, Trenell MI, Velicki L, et al. Impact of age on the association between cardiac high-energy phosphate metabolism and cardiac power in women. *Heart BMJ*. 2018; 104(2): 111-118. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311275
54. Volkov DYe, Krakhmalova OO, Vlasenko MA, Lopin DO. Dyssynkhroniya sertsya ta yiyi patohenetychne znachennya u khvorykh z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu [Dispersion of the heart and its pathogenetic value in patients with chronic cardiac insufficiency]. *Ukr terapevt zhurn*. 2010; 3: 65-9. [Ukrainian]
55. Zharinova VYu, Tabakovych-Vatseba VO, Senko IO. Diahnostychni ta prohnostychni mozhlyvosti kardiotropnykh autoantytily u patsiyentiv pokhyloho viku iz ishemichnoyu khvoroboyu sertsya z riznoyu skorotlyvoyu zdattistyu miokarda [Diagnostic and prognostic possibilities of cardiotropic autoantibodies in elderly patients with coronary heart disease with different muscardial abilities]. *Ukr kardiolog zhurn*. 2015 Serp 30; 4: 81-6. [Ukrainian]
56. Zharinova VYu, Tabakovych-Vatseba VO, Bodretska LA, Pishel IM, Samots IA. Riven kardiotropnykh autoantytily (AAT) u patsiyentiv pokhyloho viku z IKhS iz riznoyu skorotlyvoyu zdattistyu miokarda — diahnostychni prohnostychni znachennya [The level of cardiotropic autoanticle (AAT) in elderly patients with CHD with a different contraction of the myocardium - a diagnostic prognostic value]. *Probl starenyya y dolgoletyya*. 2016; 25: 65. [Ukrainian]
57. Kvitnitskaya-Ryzhova TYu, Lugovskoy SP, Klimenko PP, Mikhalskiy SA, Khablak GV, Malysheva SP, et al. Vliyanie gennoy terapii na strukturnye i ultrastrukturnye kharakteristiki ryada organov pri eksperimentalnom sakharanom diabete v razlichnye vozrastnye periody [The effect of gene therapy on the structural and ultrastructural characteristics of a number of organs with experimental diabetes in various age periods]. *Probl stareniya i dolgoletiya*. 2016; 25: 28. [Russian]
58. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016 May 27; 118(11): 1808-29. PMID: 27230643. PMCID: PMC4888901. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306923
59. Kvitnitskaya-Ryzhova T, Lugovskoy SP, Klimenko PP, Khablak GV, Toporova EK. Vozrastnye morfo-funktsionalnye osobennosti podzheludochnoy zhelezy pri eksperimentalnom sakharanom diabete i gennoy terapii [Age morpho-functional features of the pancreas in experimental diabetes and genetic therapy]. *Probl stareniya i dolgoletiya*. 2016; 25: 29-30. [Russian]

60. Kvitnitskaya-Ryzhova TYu, Klimenko PP, Lugovskoy SP, Khablak GV. Vozrastnye osobennosti kletochnoy gibeli v miokarde pri modelirovanii razlichnoy patologii i ee korrektsii [The age features of cell death in myocardium in the simulation of various pathology and its correction]. *Probl stareniya i dolgoletiya*. 2016; 25: 27. [Russian]
61. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014 Apr; 57(4): 660-71. PMID: 24477973. PMCID: PMC3969857. doi: 10.1007/s00125-014-3171-6
62. Kandula V, Kosuru R, Li H, Yan D, Zhu Q, Lian Q. Forkhead box transcription factor 1: role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Mar 8; 15: 44. PMID: 26956801. PMCID: PMC4784400. DOI: 10.1186/s12933-016-0361-1
63. Kiyak YuH, Kiyak HYu, Barnett OYu. Spetsifichnist diabetichnoi kardiomiopatii za nayavnosti komorbidnikh sertsevo-sudinnikh zakhvoryuvan: kliniko-ultrastrukturni doslidzhennya [Specificity of diabetic cardiomyopathy in the presence of comorbid cardiovascular diseases: clinical and ultrastructural studies]. *Mizhnarodn endokrin zhurn*. 2016 Zhovt 19; 5(77): 33-8. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78751
64. Bhatheja S, Panchal HB, Ventura H, Paul TK. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiologic Factors and Nosologic –Reevaluation. *Am J Med Sci*. 2016 Aug; 352(2): 219-22. PMID: 27524223. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.014
65. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*. 2013 Oct 15; 14(5): 177-89. PMID: 24147202. PMCID: PMC3797883. doi: 10.4239/wjd.v4.i5.177
66. Shkala LV, Myshanich HI, Shkala OV, Cherpak OV, Karapetyan OA, Volkovska TH. Patohenetychni mekhanizmy ta oznaky sertsevo-sudynnykh urazhen pry tsukrovomu diabeti 2-ho typu [Pathogenetic mechanisms and signs of cardiovascular lesions in type 2 diabetes]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Lyp 17; 14(3): 235-9. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136418
67. Blum A, Socea D, Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *QJM*. 2016 Dec; 109(12): 791-796. PMID: 27289111. doi: 10.1093/qjmed/hcw081
68. Ciccacci C, Di Fusco D, Cacciotti L, Morganti R, D'Amato C, Novelli G, et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes: association with diabetic retinopathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Acta Diabetol*. 2013 Oct; 50(5): 789-99. PMID: 22843023. doi: 10.1007/s00592-012-0418-x
69. Pylypenko LYu, Serdiuk VM, Kucher OP. Porivnyalna otsinka vplyvu chynnykhv prohresuvannya diabetichnoi retynopatii na pokaznyky lipidnoho obminu pry metabolichnomu syndromi [A comparative assessment of the influence of factors of progression of diabetic retinopathy on lipid metabolism parameters in metabolic syndrome]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2017 Lyut 1; 13(8): 563-9. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.13.8.2017.119271
70. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2013 Jul 15; 13(4): 192-207. DOI: 10.1177/1474651413495703
71. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens*. 2009 Mar; 27(3): 441-51. PMID: 19262221. doi: 10.1097/HJH.0b013e32831e13e5
72. Shyshkina NV. Pokaznyky tsentralnoi hemodynamiky ta sudynnoi zhorstkosti u patsiyentiv z arterialnoyu hipertenziiyeyu zalezno vid nayavnosti metabolichnoho syndromu [Indicators of central hemodynamics and vascular rigidity in patients with arterial hypertension, depending on the presence of metabolic syndrome]. *Sertse i sudyny*. 2017; 2(58): 97-104. [Ukrainian]
73. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016 Apr; 351(4): 380-6. PMID: 27079344. PMCID: PMC5298897. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011
74. Matviyets LH. Vplyv hipertoničnoї khvoroby na nervovo-psykhichnyy stan patsiyentiv litnoho ta starechoho viku [Influence of hypertonic disease on the neuropsychiatric state of patients of summer and old age]. *Arterialna hipertenziya*. 2014; 1(33): 25-9. [Ukrainian]
75. Radchenko HD, Slashcheva TH, Sirenko YuM, Mushtenko LO. Kontrol arterialnoho tysku v hipertenzivnykh patsiyentiv zalezno vid viku [Control of arterial pressure in hypertensive patients depending on age]. *Arterialna hipertenziya*. 2015; 5(43): 45-56. [Ukrainian]
76. Robberecht H, De Bruyne T, Hermans N. Biomarkers of the Metabolic Syndrome: Influence of Caloric Intake, Various Food Groups and Vitamins. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2017; 5(2): 101-9. doi: 10.12691/jfnr-5-2-5
77. Bauer LC, Johnson JK, Pozehl BJ. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011 Nov; 23(11): 577-85. PMID: 22023229. PMCID: PMC3780407. doi: 10.1111/j.1745-7599.2011.00668.x

78. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Søgaard P, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Diabetes mellitus and risk of ischemic stroke in patients with heart failure and no atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016 Feb 3; 209: 1-6. PMID: 26874450. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.004
79. Prikhodko VYu, Moryeva DYu. Osoblivosti perebihu ta likuvannya arterialnoi hipertenziji v poyednanni z khronichnoyu ishemichnoyu khvoroboyu sertsya u patsiyentiv litnoho viku z hastroezofahealnoyu refluksnoyu khvoroboyu [Features of the course and treatment of arterial hypertension in combination with chronic ischemic heart disease in elderly patients with gastroesophageal reflux disease]. *Problemy stareniya i dolholetiya*. 2016; 25: 98-9. [Ukrainian]
80. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev V, Kovzun EI, Tronko ND.. Sakharnyy diabet i ateroskleroz. Rol protsessov vospaleniya v patogeneze (obzor literatury) [Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation processes in pathogenesis (literature review)]. *Mizhnarodn endokrin zhurn*. 2017 Nov 27; 13(7): 486-98. [Russian]. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747
81. Nielsen J, Hulman A, Witte DR. Spousal cardiometabolic risk factors and incidence of type 2 diabetes: a prospective analysis from the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*. 2018 Jul; 61(7): 1572-80. PMID: 29520580. doi: 10.1007/s00125-018-4587-1
82. Dutka RYa, Chmyr NV. Patohenetychna ta klinichna sporidnenist perebihu tsukrovoho diabetu 2-ho typu z metabolichnym syndromom ta khronichnoyu ishemichnoyu khvoroboyu sertsya [Pathogenetic and clinical affinity of the 2nd type diabetes mellitus with metabolic syndrome and chronic ischemic heart disease]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Dec 27; 14(7): 655-60. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148772
83. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Leif Groop. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014 Mar 22; 383(9922): 1084-94. PMID: 24315621. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62219-9
84. Low Wang CC, Hess C, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Consideration. *Circulation*. 2016 Jun 14; 133(24): 2459-502. PMID: 27297342. PMCID: PMC4910510. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194.
85. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. 2011 May; 13(5): 518–27. PMID: 21422000. doi: 10.1093/eurjhf/hfr021
86. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39(1): 1–112.
87. Kondratyuk VYe, Synytsya YuP. Osoblyvosti funktsionalnoho stanu endoteliyu ta diastolichnoi funktsiyi sertsya u khvorykh starshoho viku z arterialnoyu hipertenziiyeyu ta podahroyu [Features of the functional state of the endothelium and diastolic function of the heart in older patients with arterial hypertension and gaming]. *Problemy starennya y dolholetyya*. 2016; 25: 76. [Ukrainian]
88. Pashkovska NV. Kohnityvni porushennya pry tsukrovomu diabeti typu 2: rol hipohlikemizuyuchoi terapiyi [Cognitive disorders in type 2 diabetes: the role of hypoglycemic therapy]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 May 4; 14(1): 76-85. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127097
89. Yurtsenyuk OS. Struktura psykichnykh rozladiv pry tsukrovomu diabeti [The structure of mental disorders in diabetes mellitus]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Aug 28; 14(4): 434-35. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140222
90. Zherdova NM. Vzayemozv'yazok mizh depresyvnymy rozladamy ta stanom kohnityvnoi funktsiyi v patsiyentiv pokhyloho viku z tsukrovym diabetom 2-ho typu [Interconnection between depressive disorders and the state of cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2017 May18; 13(2): 25-8. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100597
91. Savka SD. Tryvozhni ta depresyvni rozlady na tli tsukrovoho diabetu [Anxiety and depressive disorders against diabetes mellitus. International Endocrine Journal]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Aug 27; 14(4): 431. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140222
92. Riederer P, Korczyn AD, Ali SS, Bajenaru O, Choi MS, Chopp M, et al. The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Nov; 124(11): 1431-54. PMID: 28766040. doi: 10.1007/s00702-017-1763-2
93. Kopchak OO. Metabolichnyy syndrom ta yoho vklad u rozvytok sudynnykh kohnityvnykh porushen [Metabolic syndrome and its contribution to the development of vascular cognitive impairment]. *Ukr med chasopys*. 2014; 2: 178-82. [Ukrainian]
94. Pruzin JJ, Nelson PT, Abner EL, Arvanitakis Z. Review: Relationship of type 2 diabetes to human brain pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018 Jun; 44(4): 347-362. PMID: 29424027. PMCID: PMC5980704. doi: 10.1111/nan.12476
95. Nikberg II. Kognitivnye narusheniya u bolnykh sakharnym diabetom v pozhilom vozraste [Cognitive disorders in patients with diabetes in old age]. *Mizhnarodn endokrin zhurn*. 2015 May14; 1(65): 102-8. [Ukrainian]

96. Bangen KJ, Gu Y, Gross AL, Schneider BC, Skinner JC, Benitez A, et al. Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Change in a Multiethnic Elderly Cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Jun; 63(6): 1075-83. PMID: 26096383. PMCID: PMC4477832. doi: 10.1111/jgs.13441
97. Shukla V, Shakya AK, Perez-Pinzon MA, Dave KR. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *Journal of Neuroinflammation*. 2017 Jan 23; 14(1): 21. PMID: 28115020. PMCID: PMC5260103. doi: 10.1186/s12974-016-0774-5
98. Kuprinenko N. Endokrynny ta nevrolohichni zakhvoryuvannya: problemy komorbidnosti [Endocrine and neurological diseases: Comorbidity problems]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Oct 20; 14(6): 610-16. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146074
99. Voronkov LH, Solonovych AS. Kohnityvna dysfunktsiya pry khronichniy sertseviy nedostatnosti: mekhanizmy, naslidky, mozhlyvosti korektsiyi [Cognitive dysfunction in chronic heart failure: mechanisms, consequences, correction capabilities]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*. 2017; 2: 39-46. [Ukrainian]
100. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2007 May; 9(5): 440-9. PMID: 17174152. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.11.001
101. Hajduk AM, Lemon SC, McManus DD, Lessard DM, Gurwitz JH, Spencer FA. Cognitive impairment and self-care in heart failure. *Clin Epidemiol*. 2013 Oct 24; 5: 407-16. PMID: 24187511. PMCID: PMC3810196. doi: 10.2147/CLEP.S44560
102. Boucher BJ. The problems of vitamin D insufficiency in older people. *Aging Dis*. 2012 Aug; 3(4): 313-29. PMID: 23185713. PMCID: PMC3501367
103. Li W, Abdul Y, Ward R, Ergul A. Endothelin and diabetic complications: a brain-centric view. *Physiol Res*. 2018 Jun 27; 67(1): 83-94. PMID: 29947530. doi: 10.33549/physiolres.933833
104. Singh K, Yuzvenko T, Pankiv I, Kogut D. Thiamine derivatives and vitamin B1 analogues: biochemical, structural and pathway analysis and its implication in the pathobiology of diabetic complications. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018; 14(3): 291-4. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136429
105. Alexander KP. Walking as a Window to Risk and Resiliency. *Circulation*. 2017 June 6; 136(7): 644-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028889
106. Daminova LT, Esimova DM, Muminova SU, Sadykova DSh, Sultanova FT. Risk razvitiya sindroma obstruktivnogo apnoe sna u bolnykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Risk of obstructive sleep apnea syndrome in patients with diabetes mellitus]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018; 14(2): 148-151. [Russian]
107. Amin A, Ali A, Altaf QA, Piya MK, Barnett AH, Raymond NT, et al. Prevalence and Associations of Obstructive Sleep Apnea in South Asians and White Europeans with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med*. 2017 Apr 15; 13(4): 583-9. PMID: 28162147. PMCID: PMC5359335. doi: 10.5664/jcsm.6548
108. Bironneau V, Goupil F, Ducluzeau PH, Vaillant ML, Abraham P, Henni S, et al. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Mar 21; 16(1): 39. PMID: 28327146. PMCID: PMC5361793. doi: 10.1186/s12933-017-0521-y
109. Mok Y, Tan CW, Wong HS, How CH, Tan KL, Hsu PP. Obstructive sleep apnoea and Type 2 diabetes mellitus: are they connected? *Singapore Med J*. 2017 Apr 1; 58(4): 179-83. PMID: 28429032. PMCID: PMC5392601. doi: 10.11622/smedj.2017027
110. Zherdova NM. Vplyv peryferychnoi diabetichnoi sensomotornoj neyropatii na stan kohnityvnykh funktsiy u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu pokhyloho viku [Influence of peripheral diabetic sensorimotor neuropathy on the state of cognitive functions in patients with 2-dimensional diabetes mellitus]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2017 Jul 18; 13(4): 28-34. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.13.4.2017.106649
111. Zoriy IA, Pashkovska NV. Rol henetychnykh chynnykiv u rozvytku diabetichnoi dystalnoi symetrychnoi polineuropatii (ohlyad literatury ta vlasni doslidzhennya) [The role of genetic factors in the development of diabetic distal symmetrical polyneuropathy (review of literature and own research)]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018 Aug 27; 14(4): 395-401. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140196
112. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 168039. PMID: 23738033. PMCID: PMC3655656. doi: 10.1155/2013/168039
113. Danilova MV, Tereshchenko LA, Gavva EA, Sorokin AV. Redkie formy diabeticheskoy neyropatii v klinicheskoy praktike [Rare forms of diabetic neuropathy in clinical practice]. *Ukr med chasopis*. 2018 IX/X; 5(2)(127): 1-2. [Russian]. doi: 10.32471/umj.1680-3051.127.131857
114. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014 Feb 15; 5(1): 17-39. Feb 15; 5(1): 17-39. PMID: 24567799. PMCID: PMC3932425. doi: 10.4239/wjdv5.i1.17
115. Sergiyenko VO. Patogenez diabetichnoi kardiovaskulyarnoi neyropatii [Pathogenesis of diabetic cardiovascular neuropathy]. *Zhurn NAMN Ukraini*. 2015; 21(2): 142-57. [Ukrainian]

116. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig.* 2013 Jan 29; 4(1): 4–18. PMCID: PMC3580884. PMID: 23550085. doi: 10.1111/jdi.1204

УДК 616.379-008.64-092-036-037: 616.1.053.9

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И КОМОРБИДНОЙ С НИМ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Горб Ю. Г., Строна В. И., Ткаченко О. В., Серик С. А., Рябуха В. В.

Резюме. Рассмотрены особенности патогенеза и течения сахарного диабета 2 типа и коморбидных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов пожилого и старческого возраста – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Отмечена ведущая роль инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии в возникновении метаболических, гомеостатических сдвигов, формировании оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, которые наряду с возрастными изменениями в организме способствуют прогрессированию атеросклеротического процесса, развитию макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. Отсутствие компенсации диабета 2 типа из-за нарушения обмена веществ приводит к развитию диабетической сердечно-сосудистой вегетативной нейропатии, диабетической кардиомиопатии наряду с прогрессированием атеросклеротических поражений различной локализации. Течение диабета 2 типа у этих пациентов часто осложняется гериатрическим синдромом, который содержит набор когнитивных нарушений, старческой слабости, депрессии, функциональных расстройств, полиморбидности. Когнитивные расстройства отрицательно влияют на течение диабета 2 типа и его осложнений, существенно нарушая процесс обучения пациентов методам самоконтроля, следуя рекомендациям врача. Особое внимание уделено взаимосвязи между когнитивными нарушениями, сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью. Выделены основные факторы, которые ухудшают течение и прогноз сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов, в частности, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, диабетическая полинейропатия, диабетическая нефропатия и другие сопутствующие заболевания. Отмечено, что лечение этой категории пациентов должно быть индивидуальным и включать адекватную коррекцию гипергликемии для предотвращения микрососудистых осложнений и гипогликемических состояний, а также снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и поддержания качества жизни.

Заключение. Рациональный подбор препаратов с учетом факторов, определяющих их влияние на организм пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, и возможных побочных реакций на лекарства, повысит эффективность и безопасность медикаментозной терапии у таких пациентов. Оптимизация терапевтических подходов к пожилым пациентам с диабетом 2 типа требует эффективных изменений в системе здравоохранения, чтобы обеспечить им всестороннюю медицинскую и социальную помощь с учетом их особых потребностей.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез, течение, прогноз у пациентов пожилого возраста.

UDC 616.379-008.64-092-036-037: 616.1.053.9

Features of Pathogenesis and Course of Type 2 Diabetes Mellitus and Comorbid with it Cardiovascular Pathology in Elderly Patients

Gorb Yu. G., Strona V. I., Tkachenko O. V., Serik S. A., Ryabukha V. V.

Abstract. The features of the pathogenesis and course of type 2 diabetes mellitus and diseases of the cardiovascular system comorbid with it are considered in patients of elderly and old age – coronary artery disease, arterial hypertension, chronic heart failure. The leading role of insulin resistance, hyperglycemia and dyslipidemia in the development of metabolic, homeostatic disorders, the formation of oxidative stress and endothelial dysfunction, which, together with age-related changes in the body, contribute to the progression of type 2 diabetes mellitus and microvascular complications, primarily diabetic cardiomyopathy. Particular attention is paid to the relationship between cognitive impairment, type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. The main factors that worsen the course and prognosis of type 2 diabetes mellitus in elderly patients, in particular, hypertension, atrial fibrillation, diabetic polyneuropathy, nephropathy, and other concomitant diseases, have been identified. Lack of compensation for type 2 diabetes due to metabolic disorders leads to the development of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, diabetic cardiomyopathy along with the progression of atherosclerotic lesions of different localization. The course of type 2 diabetes in these patients is often complicated by geriatric syndrome, which contains a set of cognitive impairment, senile weakness, depression,

functional disorders, polymorbidity. Cognitive disorders negatively affect the course of type 2 diabetes and its complications, significantly disrupting the process of teaching patients the methods of self-control, following the advice of a doctor. It is noted that the management of this category of patients should be individual and include adequate correction of hyperglycemia to prevent microvascular complications and hypoglycemic conditions, as well as reduce cardiovascular mortality and maintain quality of life. Rational selection of drugs, taking into account the factors that determine their impact on the body of elderly patients with type 2 diabetes mellitus and possible adverse drug reactions, will increase the effectiveness and safety of drug therapy in such patients. Optimizing therapeutic approaches for elderly patients with type 2 diabetes requires effective changes in the health care system to provide them with comprehensive medical and social care according to their special needs.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, pathogenesis, course, prognosis in elderly patients.

ORCID and contributionship:

Yuri G. Gorb : 0000-0002-9352-5871 ^{A, B, D}

Volodymyr I. Strona : 0000-0002-7483-0248 ^{A, B}

Olga V. Tkachenko: 0000-0002-6042-5559 ^{A, B}

Sergiy A. Serik: 0000-0001-6257-3566 ^{E, F}

Vladislav V. Ryabukha : 0000-0002-1850-1845 ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olga V. Tkachenko

LT Malaya National Institute of Therapy National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Department of Ischemic Heart Disease and Metabolic Disorders
2-a, Lyubov Malaya Pr., Kharkiv 61039, Ukraine
tel. +38066 783 02 59, e-mail Alisa33@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.037

УДК 612.392.69:615.03:616.098

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В.,
Клименко О. В., Дорошенко А. І.**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ ЦИНКУ**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

В огляді літератури представлені дані стосовно біохімічних, фізіологічних властивостей цинку, його розподіл в клітинах, вміст в ферментах, вплив цинку на розподіл клітин, апоптоз, кератогенез, остеогенез. Розкриті зміни вмісту цинку при неврологічних і психічних хворобах (депресія, хвороба Альцгеймера, шизофренія, аутизм, алкоголізм, інсульт), цирозі печінки та гепатитах, гастроентерологічних аутоімунних, інфекційних, вірусних захворюваннях.

Цинк має протівірусний ефект стосовно вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типу, ентеровірусу 70 та інших. Активність цинку в комплексі з вітамінами А, С, D, Е доведена при пандемії COVID-19. Саме забезпечення організму цинком та вищезазначеними вітамінами підвищує резистентність організму до короновірусу, тому що цинк є кофактором 118 білків протівірусного захисту організму людини, в тому числі 11 білків інтерферон-1-залежного захисту. П'яти цинкзалежних білків залучені в розпізнавання, обробку і деградацію одноланцюгових вірусних РНК-іонів цинку. В системі піритіон-цинку інгібують коронавірусну РНК-полімеразу, гальмуючи реплікацію вірусів в культурі клітин. Показані фармакологічні властивості препаратів цинку, його раціональні комбінації в лікуванні психічних і неврологічних станів, хвороб печінки, гастроентерологічних, аутоімунних, дерматологічних, серцево-судинних, інфекційних, вірусних захворювань.

Механізм протівірусної дії цинку посилює його імунотропний вплив, що пояснюють впливом на декілька факторів. Цинк є кофактором тимуліну; відіграє певну роль у синтезі гама-інтерферону. У структурі інтерлейкіну-2 визначили цинк-залежну ділянку. Дефіцит цинку у людини супроводжується зниженням маси лімфоїдної тканини, загального вмісту лейкоцитів. Показані фармакологічні властивості препаратів цинку, його раціональні комбінації в лікуванні психічних і неврологічних станів, хвороб печінки, гастроентерологічних, аутоімунних, дерматологічних, серцево-судинних, інфекційних, вірусних захворювань.

Заклучення. Визначена дія цинку на репродуктивну функцію, перебіг вагітності і плід, а також на синтез тестостерону.

Ключові слова: цинк, дефіцит цинку, органопротекція; нейротропні, імунологічні, протизапальні, протимікробні, протівірусні властивості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування ефективності і органопротекторної дії антиоксидантів рослинного і синтетичного походження», № державної реєстрації 0115U004155.

Актуальність. Одним з найбільш розповсюджених мікроелементів в живих системах після заліза вважається цинк, з яким зв'язується до 10% білків. Цинк може бути позаклітинним структурним елементом та внутрішньоклітинним сигнальним. Вільний цинк міститься в низьких концентраціях – від наномолей до мікромолей. Дефіцит цинку пов'язаний з розвитком важких захворювань органів та систем, передчасним старінням, патологією внутрішньоутробного розвитку плоду, виникненням генетичних вад, а в останні роки також з пандемією COVID-19.

Мета огляду – визначити фармакологічні властивості цинку та показання до застосування препаратів цинку в клінічній практиці.

Сьогоденна увага дослідників біологічного напрямку прикута до одного з елементів II групи таблиці Менделєєва – цинку, який грає роль в життєдіяльності людини, тварини, мікроорганізмів [1]. Значення цинку для рослин встановили в 1869 році, для тварин – в 1934 році, для людини – в 1961 році. Цинк є складовою частиною біля 300 металоферментів, таких як РНК та ДНК-полімерази, алкогольдегідрогенази, карбоксипептидази А і В, піруватдегідрогенази, лужної фосфатази, карбоангідрази та інших [2]. Він бере участь в лігандоутворенні з широким колом молекул, може бути представленим в якості структурного внутрішньоклітинного або позаклітинного сигнального елементу, що володіє спектром фармакологічних властивостей [3]. Для гомеостазу цинку важливими є металотіонеїни. Металотіонеїни, білкові молекули з малою молекулярною масою, багаті групами цистеїну, що зв'язують цинк і вважаються внутрішньоклітинними резервуарами цинку. Завдяки металотіонеїнам підтримується гомеостаз цинку, при необхідності здійснюється вивільнення цинку з клітин. Металотіонеїни є скавенжерами вільних радикалів і тому при оксидативному стресі потенціюють антиоксидантний ефект цинку [4, 5]. Завдяки амінокислотам(метіонін) та його похідним (S-аденозилметіоніну, антикодону tРНК в

положенні 34) цинк може зв'язуватися з білками та нуклеїновими кислотами [6].

Визначений розподіл цинку в клітинах: так, в ядрі знаходиться 30-40% цинку, мембрані 10%, цитоплазмі 50%.

Крім того, вміст цинку в лабільних концентраціях виявлений в органелах [1]. В клітині є високозв'язуючі цинк-сайти (металопротеїни) та низькозв'язуючі (інші білки, ліпіди, низькомолекулярні компоненти) [7]. Цинк може накопичуватися в клітинах, що підвищує його лабільний пул в нейронах кори великих півкуль, передміхуровій та підшлунковій залозі, секреторних гранулах передньої долі гіпофізу [8-10]. Використовуючи специфічні внутрішньоклітинні та позаклітинні хелпери переносу цинку, встановили існування специфічних рецепторів цинку на поверхні еритроцитів а також існування всередині них депо, що відповідає за підтримку цинкового гомеостазу. Саме внутрішньоклітинний метаболізм цинку відповідає за вихід цинку з депо і появу цитотоксичних ефектів [11]. Одним з механізмів, що веде до вивільнення цинку з внутрішньоклітинних зв'язків в еритроцитах, може бути виникнення окислювального стресу, коли зменшується кількість небілкових тіольних груп за рахунок пониження рівня відновленого глутатіону, активності каталази, глутатіонпероксидази [12].

Пониження рівня цинку і одночасно активності антиоксидантних ферментів може привести до затримки росту, появ аномалій розвитку, погіршенню пам'яті, уваги, порушенню апетиту [13]. Церебральна недостатність подібно до інших критичних станів пов'язана зі змінами надходження мікроелементів, в тому числі цинку, що спотворює перебіг метаболічних реакцій. При цьому спостерігається накопичення активних форм кисню та пониження вмісту антиоксидантних систем (СОД, толових сполук), що пов'язують з метаболізмом цинку. Супероксиддисмутаза володіє цитозольною цинкмісткою фракцією, тіолові сполуки є регулюючими транспортерами цинку [14, 15]. У хворих з гострою церебральною недостатністю у відділення інтенсивної терапії визначили зменшення сироваткового вмісту цинку та показників антиоксидантного захисту, які прогресували при проведенні традиційної терапії. Введення цинку сульфату дозволило збільшити пул сироваткового цинку, активності СОД, тіолових сполук та оптимізувати традиційну терапію [16]. При інших патологічних процесах нервової системи введення препаратів цинку разом з протокольними препаратами не тільки сприяло активізації хворого, але також реалізувало протизапальну дію [17]. Багаторазові клінічні випробування ствердили наявність у цинку нейропротекторного ефекту. Дефіцит цинку в

період внутрішньоутробного розвитку сприяє формуванню аномалій головного мозку, порушенню функціонування нейронів, передачі збудження, можливому виникненню запалення, стимуляції окиснення цистеїну у складі тубуліну-білка мікротрубочок нейронів [18]. Порушення цинк-залежних сигнальних шляхів у внутрішньоутробному розвитку плоду може сприяти розвитку захворювань нервової системи-м'язової дистрофії Дюшена, хворобі Шарко Марі Тута, Паркінсону та іншим [19].

Певний домен в складі цинкзв'язуючих білків розпізнає конкретні ділянки генома ДНК, зв'язується з ними, сприяє активації багатьох генів. Всі рецептори стероїдів містять подібні цинкові домени «цинкові пальці», активність яких без цинку неможлива [20]. Встановлено більше 50 реакцій, в яких беруть участь «цинкові пальці» та інші цинкзв'язуючі білки. Визначено, що цинк необхідний для таких нейронних процесів як транскрипція генів, підтримка активності гормонів, в тому числі нейростероїдів, убіквітинзалежного протеолізу (деградація, переробка білків, гальмування нейродегенерації), забезпечення стабільності геному (метилування гістонів, ДНК, ацетилювання та ін.), імуномодулюючої дії для синтезу інтерферонів [21]. Певні цинкзв'язуючі білки вважають транскрипційними доменами. Встановлено, що важливим механізмом нейропротекції є саме участь в убіквітинзалежній деградації. Порушення деградації білків веде до накопичення білкових бляшок при нейродегенеративних процесах (наприклад, хворобі Альцгеймера) [22]. Саме цинк є кофактором багатьох процесів, необхідних для керування деградацією білків за участю сигнальних білків убіквітину. Протеоліз здійснюється на протеосомах, коли відбувається звільнення від аномально згорнутих білків та вивільнення амінокислот для синтезу нових білків. Цинкзв'язуючі білки (убіквітинлігази) розпізнають необхідні ділянки в черзі білків і приєднують до цих ділянок молекули убіквітину [23].

В дитячій неврології одними з частих є розлади аутистичного спектру. Ключове місце при розвитку цих розладів є внутрішньоутробна нестача мінералів, в першу чергу цинку, що сприяє ускладненню вагітності і дефекту розвитку плода, порушенням функціонування його органів і систем [24]. Нестача цинку у вагітних може співпадати з пониженням надходженням в організм заліза, фолієвої кислоти, змінами рівня міді, прийомом антибіотиків [25]. Концентрація цинку в організмі контролюється переносниками цинку та цинкзв'язуючими білками. Транспортери поділяють на 2 родини: SIC 39s-ZIPs та ZLC3Os-ZnTs. Післяреєстраційні, регуляційні експресії ZIP та ZnT здійснюються цинкзалежним способом. Переносники родини ZIP

відповідають за транспортування цинку або з позаклітинного простору, або з внутрішньоклітинних компартментів в цитозолі. Особливість родини ZnT полягає в тому, що транспорт цинку здійснюється з цитоплазми у внутрішній простір органел або у зовнішнє середовище клітини [26]. Білки-транспортери ZnT локалізуються в субклітинних компартментах, а білки ZIP транспортерів- в плазматичній мембрані клітин [27]. Мутація ZIP може бути пов'язана з патологією розвитку ембріону, змінами гуморального імунітету, появою шизофренії, в той час як мутація ZnT спряжена з діабетом, затримкою росту, порушеннями остеогенезу, хворобою Альцгеймера і Паркінсона.

Дефіцит цинку спостерігається при алкогольній залежності, під впливом прийому етилового спирту в значних дозах [28]. Показана каталітична роль цинку стосовно активності алкогольдегідрогенази, зміни її субстратної активності та окислювальних властивостей. Алкоголь порушує активність транспортерів цинку, що веде до пониження вмісту цинку в легенях, печінці, жовчному міхурі, периферичній крові, мозковій тканині. Дефіцит цинку в жовчному міхурі веде до підвищення його проникності, ендотоксемії, системному запаленню. Дефіцит цинку в епітелії легенів порушує легеневий бар'єр, веде до виникнення респіраторного дистрес-синдрому. Розвиток ендотоксемії сприяє розвитку запальної дії та алкогольної хвороби печінки. Викликаний алкоголем дефіцит цинку пов'язаний з порушенням передачі нервових імпульсів. Подібні зміни спостерігаються також у плоду, тому що порушується транспорт цинку крізь плацентарний бар'єр та виникає алкогольний синдром плоду [29, 30].

Цинк при неврологічній симптоматиці доцільно призначати з препаратами вітаміну С, що є антиоксидантом, та приймає участь в біосинтезі колагену, карнітину, тирозину, пептидних гормонів. При недостатності цинку особливо часто у дітей при прийомі антигіпертензивних засобів, палінні діагностують кишкові розлади, харчову сенситивілізацію, ферментативну недостатність (особливо ферментів, що беруть участь в синтезі ДНК, транскрипційних факторів), запальні захворювання кишечника [31].

Цинк міститься в білках родини SMART, які вважають частиною цинк-опосередкованої сигнальної системи, асоційованої з розвитком розладів аутистичного спектру та іншими психічними захворюваннями [32].

Зі змінами вмісту цинку пов'язують виникнення захворювань життєво важливих органів, в тому числі печінки, особливо при інтоксикаціях, в тому числі алкоголем. При цьому спостерігають активацію глутаматсинтезуючої системи, що веде

до пониження здібності синтезувати альбумін та амінокислотному дисбалансу. При прогресуванні хвороб печінки знижується маса хворих в зв'язку з дефіцитом харчування, а також здібність метаболізувати амоній в печінці. Тому надалі детоксикуюча амоній-функція печінки знижується, що веде до гіперамоніємії. Терапія амінокислотами з розгалуженими зв'язками може привести до посилення амінокислотного дисбалансу, хоча поліпшується здібність синтезувати альбумін. В той же час введення препаратів цинку нормалізує здатність печінки метаболізувати амоній. При нестачі цинку розвиваються також інші захворювання травної системи-коліти, гастроентерити [33-35].

В зв'язку з тим, що при більшості захворювань, в тому числі неврологічних, психічних поряд з констатацією пониження вмісту цинку, визначають зміни функціонування імунної системи, почали досліджувати імуномодулюючу дію препаратів цинку [36].

Імунотропну дію цинку пояснюють декількома механізмами: 1) цинк є кофактором тимуліну та необхідним елементом в перетворенні претимуліну в тимусі, який регулює активність зрілих Т-клітин периферичної крові, стимулює їх незрілість; 2) цинк відіграє певну роль у синтезі гама-інтерферону, тому що за відсутності цинку відмічено значне пониження цього цитокіну; 3) у структурі інтерлейкіну-2 визначили цинк-залежну ділянку, адже в разі дефіциту цинку продукція цього цитокіну знижується; 4) дефіцит цинку у людини супроводжується зниженням маси лімфоїдної тканини (тимусу, лімфовузлів, селезінки, мигдалин), загального вмісту лейкоцитів, відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів, розвитку їх функціональної недостатності. При пониженні кількості Т-лімфоцитів порушується міоген- та антиген індукований синтез ДНК, співвідношення Т- та В-лімфоцитів, хоча кількість В-лімфоцитів не змінюється. При цьому при пониженні IgG, IgA, IgM рівень IgE підвищується. Однак незмінним залишається фагоцитоз при пониженні рівня трансфераз та відбуваються інші порушення діяльності імунної системи; 5) дослідження показали, що цинк негативно впливає на вміст прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин альфа, та інтерлейкін 1-бета, що виробляють активні форми кисню, що свідчить про антиоксидантний вплив цинку. Це є підставою для рекомендації включення цинку в лікування хворих, де тригером є оксидативний стрес [36-38]. З пониженням вмісту цинку в організмі стали пов'язувати виникнення ряду аутоімунних захворювань, таких як астма, а також гострих респіраторних захворювань [39, 40].

Імунотропна дія цинку обґрунтовує доцільність його включення в фармакотерапію деяких

дерматологічних захворювань, таких як вугри, облісіння, нейродерміти, трофічні виразки. Прийом препарату цинку, що містить гідратований сульфат цинку, показав ефективність при монотерапії звичайних вугрів та облісіння, а також при лікуванні трофічних виразок в умовах включення його в традиційну комплексну фармакотерапію [41, 42].

Цинк володіє як і інші солі важких металів протимікробною дією завдяки здатності викликати денатурацію білків мікроорганізмів. Приймаючи до уваги ці властивості, препарати цинку призначали в офтальмології в очних краплях для лікування кон'юнктивітів та блефаритів [43, 44]. Зважаючи на протимікробні властивості цинку його препарати стали включати в комплексну фармакотерапію діареї у дітей [45]. Правда ефективність препаратів цинку при діареї пов'язували не лише з протимікробною властивістю, а також зі здатністю впливати на секрецію рідини. Дія цинку відбувається в тонкому кишечнику, де він може впливати на секрецію рідини, інгібуючи цАМФ. Були також отримані результати щодо доцільності призначення препаратів цинку при лікуванні холери [46]. Дослідники стверджували, що включення препаратів цинку до традиційної фармакотерапії холери, сприяло більш швидкому одужанню хворих. Так, після прийому препаратів цинку в комплексній фармакотерапії холери стали краще почувати 40% пацієнтів на другий день, 81% – на третій.

Антимікробна активність препаратів цинку встановлена стосовно грампозитивних прокаріотів роду *Staphylococcus*, грамнегативних прокаріотів роду *Escherichia*, грибів роду *Candida*.

В кінці минулого сторіччя в 1973 році з'явилися роботи Брюса Коранту про наявність у цинку протівірусної активності, яка реалізується завдяки пригніченню реплікації вірусів. Додавання препаратів цинку дітям та підліткам з серцево-судинною патологією після щеплення від вірусу грипу типу А сприяло зниженню рівня протизапального цитокіну ФНП-альфа [47, 48]. Цинк має протівірусний ефект стосовно вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типу, ентеровірусу 70 та інших. Активність цинку в комплексі з вітамінами А, С, D, Е доведена при пандемії COVID-19. Саме забезпечення організму цинком та вищезазначеними вітамінами підвищує резистентність організму до коронавірусу SARS-

CoV-2, тому що цинк є кофактором 118 білків протівірусного захисту організму людини, в тому числі 11 білків інтерферон-1-залежного захисту проти коронавірусу [49]. 5 цинкзалежних білків залучені в розпізнавання, обробку і деградацію одноланцюгових вірусних РНК-іонів цинку в системі піритіон-цинку інгібують коронавірусну РНК-полімеразу, гальмуючи реплікацію вірусів в культурі клітин [49]. Цинк з ніацином, селеном, вітамінами групи А, С, D, Е сприяє збереженню популяції лімфоцитів, запобігає старінню [50]. Додавання цинку до дієти телят з коронавірусною діареєю усуває симптоми, знижують вміст корона вірусу, запобігає розвитку запалення [51, 52, 53]. Встановлено, що забезпеченість організму цинком сприяє гальмуванню формування «цитокінового шторму», характерного для COVID-19, зниженню системного хронічного запалення і компенсації коморбідних патологій, в тому числі серцево-судинних у хворих COVID-19 [54].

При всіх станах, які супроводжуються порушеннями вмісту цинку страждають показники діяльності серцево-судинної системи [55]. Серед інших фармакологічних властивостей цинку зазначали його здатність впливати на репродуктивну функцію, ріст і розвиток плода, перебіг вагітності [56], а також на апоптоз і остеогенез [1].

Заключення. Цинк грає важливу роль в біохімічних та фізіологічних процесах організму, його розвитку та функціонуванні. Препарати цинку беруть участь в діяльності всіх органів та систем, реалізації імунотропної, протимікробної, протівірусної, протизапальної дії. Визначений синергізм цинку в сполученні з вітамінними та іншими метаболітотропними препаратами, доцільність включення препаратів цинку в комбіновану фармакотерапію неврологічних гастроентерологічних, серцево-судинних, аутоімунних бактеріальних, вірусних захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Спочатку буде проведено визначення фармакологічних властивостей форм випуску та призначень препаратів заліза, так як вміст іонів заліза в організмі переважає над цинком. Надалі будуть висвітлені властивості препаратів кальцію та магнію з урахуванням нових даних щодо механізмів їх дії, фармакодинаміки і призначення до застосування.

References

1. Chekman IS, Ulberg ZR, Rudenko AD, Marushko YuV, Gruzina TG, Reznichenko AS, et al. Tsynk i nanotsynk: vlastyivosti, zastosuvannya u klinichniy praktytsi [Zinc and nano zinc: properties, application in clinical practice]. *Ukrayinskyi medychnyi chasopys*. 2013; 3-4(2): 47-53. [Ukrainian]
2. Danchin A. Zinc, an unexpected integrator or metabolism? *Microbiol Biotechnology*. 2020; 13(4): 895-8. PMID: 32153121. PMCID: PMC7264881. doi: 10.1111/1751-7915.13549
3. Garmaza YuM, Slobozhanina EI. Essentsialnost i toksichnost tsinka. Biofizicheskie aspekty [Essencence and zinc toxicity. Biophysical aspects]. *Biofizika*. 2014; 59(2): 322-33. [Russian]

4. Garmaza YuM, Tomashevskiy AV, Slobozhanina EI. Metallotioneiny mlekopitayushchikh – struktura i biokhimicheskaya rol [Metallotionins of mammals - Structure and biochemical role]. *Izvestiya Natsionalnoy akademii nauk Belorussii. Seriya biologicheskikh nauk*. 2016; 1: 107-16. [Russian]
5. Kumura T, Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(3): 336-9. PMID: 26959009. PMCID: PMC4813198. doi: 10.3390/ijms17030336
6. Krezel A, Maret W. The biological, inorganic chemistry of zinc ions. *Arch Biochem Biophys*. 2016; 611:3-19. PMID: 27117234. PMCID: PMC5120989. doi: 10.1016/j.abb.2016.04.010
7. Haase H, Rink L. Zinc signals and immune function. *Biofactors*. 2014; 40(1): 27-40. PMID: 23804522. doi: 10.1002/biof.1114
8. Fukada T, Kanbe T, Eds. Zinc signal in brain function. In: *Zinc signals in cellular functions and disorders*. Tokyo: Springer Japan; 2014. p. 161-175. PMID: 24102664. doi: 10.1007/978-4-431-55114-0_8
9. Petkovic V, Miletta MC, Eblé A, Iliev DI, Binder G, Flück CE, et al. Effect of zinc binding residues in growth hormone (GH) and altered b intracellular content on regulated GH secretion. *Endocrinology*. 2013; 154: 4215-25. PMID: 23970781. doi: 10.1210/en.2013-1089
10. Franz MC, Anderle P, Bürzle M, Suzuki Y, Freeman MR, Hediger MA, et al. Zinc transporters in prostate cancer. *Mol aspects Med*. 2013; 34: 735-74. PMID: 23506906. PMCID: PMC4046638. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.007
11. Skolny AF, Skalnaya MG, Grabeklis AR, Skalnaya AA, Tinkov AA. Zinc deficiency as a mediator of toxic effects of alcohol abuse. *Eur J Nutr*. 2018; 57(7): 2313-22. PMID: 29177978. doi: 10.1007/s00394-017-1584-y
12. Teriv PS, Shkurupiy DA. Obmin tsynku, regulyatsiya antyoksydantnogo zakhystu ta yikh korektsiya u khvorykh z gostroyu tserebralnoyu nedostatnistyu [Exchange of zinc, regulation of antioxidant protection and their correction in patients with acute cerebral insufficiency]. *Bil, anesteziya ta intensyvna terapiya*. 2019; 2: 141-7. [Ukrainian]
13. Turchyna SI. Tsynk ta somatostatevyi rozvytok pidlitkiv [Zinc and Somatostive Development of Adolescents]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*. 2017; 13(2): 49-53. [Ukrainian]
14. Badzhinyan SA. Antioksidantnaya terapiya-zashchita mozga ot svobodnykh radikalov [Antioxidant therapy-protection of the brain from free radicals]. *Meditinskaya nauka Armenii NANRA*. 2017; 57(1): 35-44. [Russian]
15. Hughes CG, Brummel NE, Girard TD, Graves AJ, Ely EW, Pandaripande PP. Change in endothelial vascular reactivity and acute brain dysfunction during critical illness. *Br J Anaesth*. 2015; 115(5): 794-5. PMID: 26475809. PMCID: PMC4608489. doi: 10.1093/bja/aeu332
16. Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV, Kilchevskiy MA. Sinergidnoe primeneniye tsinka i vitamina C dlya podderzhki pamyati, vnimaniya i snizheniya riska razvitiya zabolevaniy nervnoy sistemy [Synergide application of zinc and vitamin C to support memory, attention and reducing the risk of developing diseases of the nervous system]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2017; 117(7): 112-9. [Russian]. PMID: 28514338. doi: 10.17116/jnevro20171171275-84
17. Sheybakh LG. Rol, znachenie tsinka v perinatologii [Role, zinc value in perinatology]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 2: 30-36. [Russian]
18. Mackenzie GG, Salvador GA, Romero C, Keen CL, Oleiza PL. A deficit in zinc availability can cause alterations in tubulin thiol redox status in cultured neurons and in the developing fetal rat brain. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(2): 480-9. PMID: 21600978. PMCID: PMC3506427. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.028
19. Hegin S, Fukada T. Zinc transporters and signaling in physiology and pathology. *Arch Biochem Biophys*. 2016; 5: 1-8.
20. Presnyakova MV, Kostin OV, Albitskaya ZhV. Biologicheskaya rol tsinka i ego znachimost v patogeneze rasstroystv auticheskogo spektra [The biological role of zinc and its significance in the pathogenesis of the autistic spectrum disorders]. *Spetsialnaya i klinicheskaya psikiatriya*. 2019; 29(3): 63-70. [Russian]
21. Mlyniec K, Singewald KN, Holst B, Novak G. GPR39 Zn²⁺-sensing receptor: A new target in antidepressant development? *Affect Dis*. 2015; 174: 89-100. PMID: 25490458. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.033
22. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*. 2014; 10: 485-502. PMID: 24144963. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1771
23. Galston BA, Sklar EP, Clarin WJ. Binding transition metals in store proteins. *Sci. China life*. 2016; 50: 792-802. PMID: 27430886. PMCID: PMC5123432. doi: 10.1007/s11427-016-5088-4
24. Macedoni-Lukšič M, Gosar D, Bjørklund G, Oražem J, Kodrič J, Lešnik-Musek P, et al. Levels of metals in the blood and specific polymorphisms in the urine in children with autism spectrum disorders. *Biol Trace Elem Res*. 2015; 163(1): 2-10. PMID: 25234471. doi: 10.1007/s12011-014-0121-6
25. Shtykova ON, Legonkova TN, Stepina TG, Voytenkova OV, Sofronov VV, Stefanov MM. Tsinkdefitsitnye deti: dolgovremennyye posledstviya i perspektivy zdorov'ya. Pishchevaya neperenosimost u detey [Zinc-defective children: long-term consequences and health prospects. Food intolerance in children]. *Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii*. 2018: 176-183. [Russian]

26. Sheybak VM. Transportnaya rol syvorotochnogo albumina, tsink i zhirnye kysloty [Transport role of serum albumin, zinc and fatty acids]. *Vestnik VGMTs*. 2015; 14(2): 16-22. [Russian]. doi: 10.5771/0947-9856-2016-1-14
27. Kruis W, Phuong NG. Iron deficiency, zinc, magnesium vitamin deficiencies in Crohn disease. Substitute or not. *Dig Dis*. 2016; 34: 105-13. PMID: 26982488. doi: 10.1159/000443012
28. Shield TKD, Parry C, Rehim G. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res*. 2014; 35: 155-60.
29. Marger L, Schubert C, Bernard D. Zinc as underappreciated modulatory factor of brain function. *Biochem Pharmacol*. 2014; 91: 426-35. PMID: 25130547. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.002
30. Jansen WJ. Alveolar macrophage dysfunction and chronic alcohol use. *Time to think about zinc*. 2013; 188: 716-23. PMID: 24032380. PMCID: PMC3826189. doi: 10.1164/rccm.201307-1382ED
31. Prasad AS. Discovery of human risk deficiency. 50 years later. *J Trace element Med Biol*. 2012; 26: 66-9. PMID: 22664333. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.04.004
32. Shchelyagina NA. Pitanie beremennykh zhenshchin i programmirovaniye zabolevaniy rebenka na raznykh etapakh ontogeneza (teoreticheskie i prakticheskie voprosy) [Food of pregnant women and programming of child diseases at different stages of ontogenesis (theoretical and practical issues)]. *Lechenie i profilaktika*. 2012; 1: 6-15. [Russian]
33. Nishito Y, Kambe T. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018; 64(1): 1-7. PMID: 29491267. doi: 10.3177/jnsv.64.1
34. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2016; 15(1): 7-16. PMID: 26626635. doi: 10.5604/16652681.1184191
35. Katayama K, Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, et al. The Prevalence and Implication of Zinc Deficiency in Patients With Chronic Liver Disease. *J Clin Med Res*. 2018; 10(5): 437-44. PMID: 29581807. PMCID: PMC5862092. doi: 10.14740/jocmr3374w
36. Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition*. 2014; 3: 1404-14. PMID: 25280421. doi: 10.1016/j.nut.2014.04.018
37. Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2012; 53(9): 1748-59. PMID: 22960578. PMCID: PMC3506432. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568
38. Eide DJ. The oxidative stress of zinc deficiency. *Metallomics*. 2011; 3(11): 1124-9. PMID: 21789324. doi: 10.1039/c1mt00064k
39. Bonaventura P, Benedetti G, Albarade F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(4): 277-85. PMID: 25462582. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008
40. Ghaffari J, Khalilian A, Salehifar E, Khorasani E, Rezaii MS. Effect of zinc supplementation in children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2014; 20(6): 391-6. PMID: 24960516. doi: 10.26719/2014.20.6.391
41. Hemild H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J*. 2011; 5: 51-8. PMID: 21769305. PMCID: PMC3136969. doi: 10.2174/1874306401105010051
42. Kochergina NG, Petrunin DD. Sovremennyy vzglyad na problemu vybora lekarstvennoy formy terapii naruzhnoy terapii [Modern look at the problem of choosing the medicinal form of external therapy therapy]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011; 6: 84-94. [Russian]
43. Nasrulaeva KhN, Magomedova RG, Magomedova NM, Alkhadov RT, Magomedova ZSh, Labianova ON. Preparat tsinkteril-teva v kompleksnoy terapii dermatozov [The drug is citridil-teva in complex therapy of dermatosis]. *Sbornik nauchnykh po itogam raboty «Nauka i innovatsii-sovremennaya kontseptsiya Mezhdunarodnogo nauchnogo foruma*. M: Interkhim; 2019. p. 42-44. [Russian]
44. Chekman IS, Ulberg ZR, Malanchuk VO, Gorchakova NO, Zupanets IA. *Nanonauka, nanobiologiya, nanofarmakologiya* [Nanoscience, Nanobiologist, Nanofarmabologiya]. K: Poligraf plyus; 2012. 328 s. [Ukrainian]
45. Javanbakht M, Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Eshraghian M, Zarei M, Chamari MD. Serum selenium, zinc, and copper in early-diagnosed patients with pemphigus vulgaris. *Iran J Public Health*. 2012; 41(5): 105-9.
46. Bresee JS, Marcus R, Venezia RA, Keene WE, Morse D, Thanassi M, et al. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. *J Infect Dis*. 2012; 205(9): 1374-81. PMID: 22454468. doi: 10.1093/infdis/jis206
47. Bruzzese E, Lo Vecchio A, Guarino A. Hospital management of children with acute gastroenteritis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29(1): 23-30. PMID: 23196854. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835a352f
48. Kim ET, Roche KL, Kulej K, Spruce LA, Seeholzer SH, Coen DM, et al. SAMHD1 Modulates Early Steps during Human Cytomegalovirus Infection by Limiting NF-κB Activation. *Cell Rep*. 2019; 28(2): 434-48. PMID: 31291579. PMCID: PMC6662646. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.027

49. Yalçın SS, Engür-Karasimav D, Alehan D, Yurdakök K, Ozkutlu S, Coekun T. Zinc supplementation and TNF- α levels in vaccinated cardiac patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2011; 25(2): 85-90. PMID: 21514808. doi: 10.1016/j.jtemb.2011.03.002
50. Gromova OO, Torshin IYu. Vazhnost tsinka dlya podderzhaniya aktivnosti belkov vrozhdennogo protivovirusnogo immuniteta: analiz publikatsiy, posvyashchennykh COVID-19 [The importance of zinc to maintain the activity of proteins of congenital antiviral immunity: analysis of publications dedicated to COVID-19]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020; 8(3): 151-39. [Russian]
51. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, et al. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2020; 52(1): 56-65. PMID: 32201449. PMCID: PMC7074424. doi: 10.4103/ijp.IJP_115_20
52. Redkin R, Orlovetskaya N, Dankevich O. *Tsink-dieta molodosti* [Zinc diet youth]. *Fapmatsevt Praktik.* 2017; 10: 46-9. [Russian]
53. Sobowale OA, Parry-Jones AR, Smith CJ, Tyrrell PJ, Rothwell NJ, Allan SM. Interleukin-1 in Stroke: From Bench to Bedside. *Stroke.* 2016; 47(8): 2160-7. PMID: 26931154. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010001
54. Wei Z, Burwinkel M, Palissa C, Ephraim E, Schmidt MF. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro. *Vet Microbiol.* 2012; 160(3-4): 468-72. PMID: 22818659. PMCID: PMC7117232. doi: 10.1016/j.vetmic.2012.06.019
55. Choi S, Liu X, Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018; 39(7): 1120-1132. PMID: 29926844. PMCID: PMC6289396. doi: 10.1038/aps.2018.25
56. Shikh EB. Rol mikronutrientov v sokhraneniі zdorovya materi, profilaktik patologicheskikh sostoyaniy novorozhdennykh [The role of micronutrients in preserving the health of the mother, the prevention of pathological states of newborns]. *Ros Vestnik akushera-ginekologa.* 2014; 14(2): 37-42. [Russian]

УДК 612.392.69:615.03:616.098

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ЦИНКА

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Шумейко Е. В.,

Клименко Е. В., Дорошенко А. И.

Резюме. В обзоре литературы представлены данные о биохимических, физиологических свойств цинка, его распределение в клетках, содержание в ферментах, влияние цинка на деление клеток, апоптоз, кератогенез, остеогенез. Раскрыты изменения содержания цинка при неврологических и психических болезнях (депрессия, болезнь Альцгеймера, шизофрения, аутизм, алкоголизм, инсульт), циррозе печени и гепатитах, гастроэнтерологических аутоиммунных, инфекционных, вирусных заболеваниях.

Цинк имеет противовирусный эффект в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа, энтеровируса 70 и др. Активность цинка в комплексе с витаминами А, С, D, Е доказана при пандемии COVID-19. Именно обеспечения организма цинком и вышеупомянутыми витаминами повышает резистентность организма к коронавирусу, потому что цинк является кофактором 118 белков противовирусной защиты организма человека, в том числе 11 белков интерферон-1-зависимого защиты. Пять цинкзалежных белков вовлечены в распознавание, обработку и деградации одноцепочечных вирусных РНК-ионов цинка. В системе пиритион-цинка ингибируют коронавирусной РНК-полимеразы, тормозя репликацию вирусов в культуре клеток. Показаны фармакологические свойства препаратов цинка, его рациональные комбинации в лечении психических и неврологических состояний, болезней печени, гастроэнтерологических, аутоиммунных, дерматологических, сердечно-сосудистых, инфекционных, вирусных заболеваний.

Механизм противовирусного действия цинка усиливает его иммуотропное влияние, объясняют влиянием на несколько факторов. Цинк является кофактором тимулина; играет определенную роль в синтезе гамма-интерферона. В структуре интерлейкина-2 определили цинк-зависимую участок. Дефицит цинка у человека сопровождается снижением массы лимфоидной ткани, общего содержания лейкоцитов. Показаны фармакологические свойства препаратов цинка, его рациональные комбинации в лечении психических и неврологических состояний, болезней печени, гастроэнтерологических, аутоиммунных, дерматологических, сердечно-сосудистых, инфекционных, вирусных заболеваний.

Заклучение. Определено действие цинка на репродуктивную функцию, течение беременности и плод, а также на синтез тестостерона.

Ключевые слова: цинк, дефицит цинка, органопротекция; нейротропные, иммунологические, противовоспалительные, противомикробные, противовирусные свойства.

UDC 612.192.69:615.03:616.08

Pharmacological Properties of Zinc Drugs**Zaychenko G. V., Gorchakova N. A., Shumeiko O. V., Klymenko O. V., Doroshenko G. I.**

Abstract. The review represents data about biochemical and physiological zinc properties, its pharmacological influence. Among the trace elements, zinc is one of the most used elements in biology and medicine. Zinc preserves molecular integration, influences the growth and division of cells, is included in some enzymes. Metallothioneins bind zinc with high affinity and serve as intracellular zinc reservoir. They may release free intracellular zinc when needed and mediate physiological zinc role, maintain zinc homeostasis in brain synaptic activity. Metallothioneins are strong radical scavengers that is why zinc plays the main role in oxidative stress. It is intracellular regulator, which influences apoptosis, osteogenesis, keratogenesis, provides intracellular support to proteins during molecular integration. It is a structural component in nucleonic acids and gene regulator proteins.

Zinc deficiency has been detected in neurological and psychic diseases. Zinc supplement was effective in patients with stroke and brain injury. Zinc has a positive impact on memory and reduces hyperactivity in children. Zinc is involved in signals neurotransmission. Its deficiency in brain is connected with Alzheimer's disease, depression, schizophrenia that is why it is used for the treatment of these diseases. Vitamin C is the zinc synergist in the treatment of neurological and psychic diseases as it has antioxidant properties, takes place in detoxication. Zinc plays the important role in autistic disorders in children and is included in the pharmacotherapy of this status.

Zinc deficiency leads to liver diseases, hepatitis, liver cirrhosis and gastrointestinal disturbances such as appetite loss, diarrhea, and anorexia.

In chronic liver diseases, zinc corrects amino acids disbalance, capacity to synthesize albumin, metabolize ammonium. It was shown that zinc as a heavy metal has antimicrobial action in diarrheas, cholera and other gastrointestinal diseases. It was detected that zinc has antiviral effects in herpes diseases and diseases of upper respiratory ways.

Conclusion. Zinc deficiency is connected with some autoimmune diseases such as asthma, eczema and other dermatological diseases. The supply of human organism with zinc and vitamins A, C, D and E is a promising approach because it is a cofactor of 118 proteins aimed at antiviral protection of the human body including interferon-1-dependent proteins against coronavirus. It was shown that zinc helps to inhibit «cytokine storm» characteristic of COVID-19, reduces chronic systemic inflammation and compensates for comorbid pathologies of cardiovascular system in patients with COVID-19. Zinc may influence other systems such as reproductive function, pregnancy, fetus, testosterone synthesis.

Keywords: zinc, zinc deficiency, organoprotection; neuroprotection, neurotropic, immunologic, anti-inflammatory, antimicrobial, antivirus properties.

ORCID and contributionship:Ganna V. Zaychenko: 0000-0002-3506-4800 ^{A,C,E,F}Nadezhda O. Gorchakova: 0000-0001-7311-7347 ^{B,C,D,E}Olena V. Klymenko: 0000-0002-2537-7029 ^{A,C,D,F}Anna I. Doroshenko: 0000-0002-6158-0964 ^{B,C}Olena V. Shumeiko: 0000-0003-0655-0911 ^{E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Olena V. Klymenko**

Bogomolets National Medical University,

Department of pharmacology

34, Peremogy Ave., Kyiv 03080, Ukraine

tel: +38679319211, e-mail: klymenkoolena75@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.045

УДК 616.24-008.811.6-036.12

Потий В. В.¹, Кириенко В. Т.², Глухова Е. И.¹,
Куницкая О. С.¹, Потий Д. А.¹

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина²Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Цирроз печени часто сопровождается осложнениями со стороны легочной системы. К ним относятся гидроторакс, портопультмональная гипертензия и гепатопультмональный синдром. Печеночный гидроторакс поражает примерно 6-10% пациентов с терминальной стадией заболевания печени и является результатом прохождения асцитической жидкости в плевральную полость через дефекты диафрагмы. Портопультмональная гипертензия определяется как легочная артериальная гипертензия, которая развивается на фоне портальной гипертензии в результате хронического заболевания печени или без него, при отсутствии других причин повышения давления в легочных сосудах. Распространенность портопультмональной гипертензии составляет от 2% до 8,5% среди пациентов с портальной гипертензией и сочетается с плохим прогнозом. Гепатопультмональный синдром характеризуется внутрилегочным расширением микрососудов, которое вызывает внутрилегочное шунтирование и приводит к нарушению газообмена при заболеваниях печени, и ассоциировано со снижением качества и продолжительности жизни у пациентов с циррозом. К гепатопультмональному синдрому принадлежит триада: нарушение функции печени и / или портальная гипертензия, дилатация внутрилегочных сосудов и нарушение газообмена при отсутствии других причин нарушения легочной функции. Распространенность гепатопультмонального синдрома варьирует в зависимости от исследуемых групп от 5% до 30%. Самым частым симптомом осложнения является одышка, но в большинстве случаев гепатопультмональный синдром протекает бессимптомно. Снижение сатурации кислорода меньше 96%, соответствует снижению $PaO_2 < 70$ мм рт.ст., и свидетельствует о возможном развитии гепатопультмонального синдрома. В случае положительного скрининга, всем пациентам необходимо провести анализ газов крови с целью определения PaO_2 и альвеолярно-артериального градиента O_2 . Эхокардиография с контрастным усилением и введением вазолитического раствора является золотым стандартом в диагностике дилатации внутрилегочных сосудов. Единственным эффективным

методом лечения гепатопультмонального синдрома, является трансплантация печени, которая способна не только улучшить качество жизни, но и обеспечить долгосрочную выживаемость таких пациентов. Полное восстановление нарушенного газообмена, наблюдается в течении года после трансплантации печени у большинства больных с циррозом и гепатопультмональным синдромом.

Ключевые слова: гепатопультмональный синдром, цирроз печени, вентиляция, перфузия, внутрилегочная вазодилатация, эхокардиография с контрастным усилением, трансплантация печени.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Епідеміологічні та клінічні особливості природного перебігу парентеральних вірусних гепатитів у сучасний період», № гос. регистрации 0116U004059.

Введение. Первым ученым, который установил патогенетическую связь между поражением легких и печени был М. Флукигер, который еще в 1884 году описал поражение легких у женщины с циррозом печени и цианозом без какой-либо другой очевидной причины легочного заболевания. Спустя почти 100 лет в 1977 году, ученые Кеннеди и Кнудсон подробно описали признаки гепатопультмонального синдрома (ГПС) и официально стали основоположниками термина «гепатопультмональный синдром» [1]. Поскольку в основе ГПС лежит аномалия легочной сосудистой сети, связанная с заболеванием печени, его часто путают с портопультмональной гипертензией. Однако, для ГПС характерно расширение сосудов и гипоксемия, тогда как портопультмональная гипертензия характеризуется обструкцией сосудов и / или сужением сосудов, что приводит к легочной артериальной гипертензии.

В данном обзоре описаны причины, механизмы развития, критерии диагностики ГПС, представлена классификация по локализации расширенных легочных сосудов и степени тяжести данного осложнения, описаны методы диагностики, с точки зрения информативности и безопасности применения, а также существующее на сегодняшний день лечение ГПС.

ГПС представляет собой легочное осложнение хронического заболевания печени, которое характеризуется недостаточной оксигенацией артериальной крови и расширением внутрилегочных сосудов. ГПС встречается у 5-30% взрослых с заболеваниями печени [2]. Главной причиной развития ГПС является цирроз печени любой этиологии (вирусный, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит и т.д.). Причем степень компенсации цирроза не так важна для развития ГПС, как сам факт наличия цирроза печени. Даже компенсированный (класс А по шкале Чайлда – Пью) и недиагностированный (например, бессимптомный или с минимальными симптомами) цирроз может привести к ГПС, а оксигенация может ухудшиться, несмотря на все еще относительно стабильную функцию печени [3]. Кроме того, причиной ГПС также может быть нецирротическая портальная гипертензия с сохраненной функцией печени, например, при тромбозе воротной вены, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона и мальформация Абернети.

Пересмотренные диагностические критерии ГПС включают триаду: хроническое заболевание печени и/или портальная гипертензия, дилатация легочных сосудов и нарушение газообмена при отсутствии других причин нарушения легочной функции (табл. 1).

Таблица 1 – Диагностические критерии ГПС

Наличие заболевания печени и / или портальной гипертензии
Парциальное давление кислорода (PaO_2) <80 мм рт. ст. или альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст. (или > 20 мм рт. ст. для пациентов старше 65 лет) при дыхании окружающим воздухом
Документированное расширение внутрилегочных сосудов с помощью эхокардиографии с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора или сканирования перфузии легких с радиоактивным альбумином

При определении нарушений газообмена повышенный альвеолярно-артериальный градиент кислорода (>15 мм рт. ст. или >20 мм рт. ст. для возраста > 65 лет) был предложен как наиболее чувствительный маркер нарушения легочной функции у пациентов с циррозом. При этом оценка PaO_2 в артериальной крови имеет решающее значение для классификации ГПС по степени тяжести. По анализу газов артериальной крови можно выделить четыре степени тяжести ГПС (табл. 2).

Вазодилатация внутрилегочных капилляров является основным анатомическим нарушением, связанным с ГПС, что приводит к нарушению артериальной оксигенации из-за несоответствия вентилиции и перфузии. Диаметр расширенных

Таблица 2 – Классификация тяжести ГПС

Легкий	Альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст., $PaO_2 \geq 80$ мм рт. ст.
Умеренный	Альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст., PaO_2 от ≥ 60 мм рт. ст. до <80 мм рт. ст.
Тяжелый	Альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст., PaO_2 от ≥ 50 мм рт. ст. до <60 мм рт. ст.
Очень тяжелый	Альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст., $PaO_2 < 50$ мм рт. ст.

сосудов может варьировать от 15-100 мкм, а в некоторых случаях до 500 мкм при наличии ГПС, тогда как обычно он составляет от 8 мкм до 15 мкм [4]. Расширение прекапиллярных и капиллярных сосудов в сочетании со сниженным или отсутствующим тонусом легочной сосудистой сети приводит к усилению легочного кровотока, что также усиливается гипердинамической циркуляцией при заболевании печени. Таким образом, происходит избыточная перфузия ложа альвеолярных капилляров в сочетании с уменьшением времени прохождения эритроцитов, при этом вентилиция остается неизменной. В результате чрезмерное количество крови проходит по малому кругу кровообращения без завершения газообмена, что приводит к увеличению градиента альвеолярных артерий и артериальной гипоксемии, особенно, во время мышечной активности [5].

Внутрилегочное артериовенозное шунтирование – еще один механизм, вызывающий артериальную гипоксию при ГПС. Смешанная кровь проходит через плевральные и легочные артериовенозные коммуникации непосредственно в центральный кровоток, не контактируя с альвеолами. Наличие более выраженных сосудистых растяжений и артериовенозных коммуникаций в нижних зонах легких, может объяснить механизм ортодеоксии, *то есть* снижение PaO_2 при переходе пациента из положения лежа на спине в вертикальное положение [6]. Гравитационное перераспределение легочного кровотока приводит к избыточной перфузии нижних зон легких и усилению внутрилегочного шунтирования, возможно, из-за более измененного, неадаптированного сосудистого тонуса [7].

По-видимому, тяжесть артериальной гипоксемии связана со степенью несоответствия вентилиции и перфузии, внутрилегочным шунтированием и нарушением диффузии [8]. Введение 100% кислорода (≥ 300 мм рт. ст. (40,0 кПа)) может уменьшить гипоксию в некоторых случаях ГПС, поскольку оно обеспечивает давление, достаточное для частичного преодоления диффузионного ограничения, возникающего из-за расширенных легочных сосудов [9]. Однако PaO_2 не влияет на

то, что гипоксия является результатом чрезмерного артериовенозного шунтирования.

Наличие внутрилегочной дилатации можно оценить несколькими методами, но эхокардиография с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора считается золотым стандартом.

Точный механизм вазодилатации до конца не изучен и по этому поводу продолжаются многочисленные исследования. С одной стороны, предполагается, что из-за повышенной выработки печенью эндотелина 1 (ET1) и легочного эндотелина В (ЕТВ), в легких происходит стимуляция легочной эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS). Стимуляция eNOS в свою очередь вызывает повышенный синтез оксида азота (NO), который обладает мощным сосудорасширяющим эффектом [10, 11]. С другой стороны, транслокация кишечных бактерий и эндотоксемия, которые имеют место у пациентов с заболеваниями печени, приводит к массовому накоплению макрофагов и моноцитов в легких [12]. Эти клетки высвобождают фактор некроза опухоли альфа (TNF-альфа) в легочных сосудах, что приводит к активации индуцибельной синтетазы оксида азота (iNOS). Стимуляция iNOS также вызывает избыточный синтез NO. Накопление бактерий и повышенное содержание NO приводят к повышению уровня гемоксигеназы. Последняя вызывает деградацию гема, и приводит к увеличению производства оксида углерода (CO). Таким образом, повышенный синтез NO и CO играет решающую роль в расширении сосудов легких. Кроме того, макрофаги, моноциты и TNF-альфа активируют фактор роста эндотелия сосудов, что приводит к усилению ангиогенеза в легочной сосудистой сети. В свою очередь, расширение сосудов и избыточный ангиогенез приводят к образованию артериовенозного шунта в легочной сосудистой сети, что является причиной несоответствия вентиляции и перфузии. Расширение легочной сосудистой сети ведет к сокращению времени прохождения клеток крови через сосудистую сеть, что в свою очередь приводит к прохождению большего количества крови без газообмена. Некоторая кровь может проходить через атриовентрикулярные шунты, не сталкиваясь с альвеолами, поэтому в этих клетках не происходит газообмена вообще. Также наблюдается увеличение толщины стенок легочных капилляров, что вызывает нарушение диффузии газов.

По локализации расширенных легочных сосудов выделяют два типа ГПС. ГПС I типа характеризуется расширением сосудов на прекапиллярном уровне вблизи газообменных узлов легких. Для ГПС II типа характерно большее расширение

сосудов, вызывающее артериовенозные шунты от газообменных единиц легких [13].

Прогрессирующая одышка – наиболее частый симптом среди пациентов с ГПС. В большой группе пациентов, включенных в список для трансплантации печени, было обнаружено, что одышка была значительно более частой у пациентов с ГПС, чем у пациентов без такового [14]. Однако одышка не является специфичным симптомом для ГПС, поскольку она часто встречается у больных с заболеваниями печени и связана с такими осложнениями как анемия, асцит, гидроторакс и мышечная кахексия. Кроме того, ГПС также может протекать бессимптомно, особенно у пациентов с легкой гипоксией и нарушением градиента альвеолярных артерий, при этом одышка чаще наблюдается у пациентов с ГПС и PaO_2 ниже 70 мм рт. ст.

Другая форма одышки – платипноэ, считается патогномоничной для ГПС. Платипноэ – состояние ухудшающейся одышки, когда пациент переходит из положения лежа на спине в вертикальное положение. Данное состояние является результатом снижения PaO_2 в артериальной крови на $\geq 5\%$ (или ≥ 4 мм рт.ст.). При переводе положения тела из лежа на спине в вертикальное положение, происходит увеличение перфузии у основания легких, что приводит к повышению внутрилегочного шунтирования (ортодеоксия). Ортопноэ – усиление одышки в положении лежа, также чаще наблюдается у пациентов с ГПС. Другими симптомами, описанными у больных с циррозом печени и развитием ГПС являются цианоз, повышенная утомляемость, сосудистые «звездочки» и деформация дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Сосудистые «звездочки», были предложены в качестве кожного маркера ГПС. Появление сосудистых «звездочек», возможно, тесно связано с патогенетическими механизмами развития самого ГПС, т.е. нарушением баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами. В одном из исследований, одышка, показала отрицательную прогностическую ценность 75% при диагностике ГПС, при этом не было обнаружено корреляции между ГПС и спленомегалией, асцитом, отеками, желтухой, олигурией, также варикозно расширенными венами пищевода [15]. В другом исследовании показано корреляцию десатурации кислорода во время сна с наличием ГПС [16].

Хотя ни один из вышеупомянутых клинических признаков не считается специфичным для ГПС, и у большинства пациентов могут отсутствовать какие-либо характерные симптомы, больные с ГПС, имеют худшее качество жизни и более высокий функциональный класс согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации по сравнению

с пациентами без такового. Следовательно, существует необходимость в дальнейших более крупных исследованиях, которые смогли бы определить точные клинические особенности, непосредственно связанные с развитием ГПС.

Первоначальный скрининг на наличие ГПС включает использование пульсоксиметра для оценки насыщения гемоглобина кислородом. Насыщение $O_2 < 96\%$ означает снижение $PaO_2 < 70$ мм рт. ст. и считается положительным критерием, указывающим на возможное развитие ГПС. В случае положительного результата скрининга пациенту следует пройти анализ газов артериальной крови, который помогает определить PaO_2 и альвеолярно-артериальный градиент кислорода [17].

Эхокардиография с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора, является золотым стандартом диагностики дилатации легочных сосудов. Физиологический раствор перемешивают до образования микропузырьков диаметром >10 мкм и вводят в периферическую вену руки, одновременно выполняется трансторакальная эхокардиография (ТТЭ). Обычно микропузырьки задерживаются в малом круге кровообращения и абсорбируются альвеолами. Однако при дилатации легких и наличии атриовентрикулярных шунтов, микропузырьки ускользают от легочного захвата и достигают левого предсердия сердца, и с помощью ТТЭ их можно увидеть в камере левого предсердия. Появление микропузырьков в левом предсердии между 4-м и 6-м сердечным циклом указывает на расширение сосудов легких. Если микропузырьки появляются на левой стороне сердца до 3-го сердечного цикла, это указывает на внутрисердечное шунтирование.

Чреспищеводная эхокардиография превосходит трансторакальную эхокардиографию в диагностике расширения легочных сосудов и внутрисердечного шунтирования. Однако, этот тест является инвазивным, и связан с риском повреждения варикозно расширенных вен пищевода, которые имеют место у многих пациентов с циррозом и портальной гипертензией [18].

Радиоактивное сканирование перфузии легких – еще один тест, позволяющий установить расширение легочных сосудов. Однако он не такой чувствительный, как эхокардиография с контрастным усилением. Этот тест не различает внутрилегочное и внутрисердечное шунтирование. Применение данного теста может быть полезно для определения того, способствует ли ГПС гипоксемии, у пациентов с сопутствующим заболеванием легких. Агрегаты альбумина с радиоактивной меткой диаметром около 20 мкм вводят в периферическую вену. Обычно частицы такого

размера задерживаются в легочном микроциркуляторном русле, и сцинтиграфия показывает почти полное поглощение в легких. В случае, когда существует заметное внутрилегочное шунтирование, некоторая часть альбумина проходит через легочную сосудистую сеть в большой круг кровообращения. Сцинтиграфия может использоваться для выявления поглощения в других органах помимо легких, что позволяет рассчитать фракцию шунта. Фракция шунта $>6\%$ считается диагностически значимой [19].

Легочная ангиография может использоваться для диагностики и различия ГПС I и II типа. Однако это более дорогой и инвазивный тест, поэтому он не является предпочтительным методом диагностики. Кроме того, он менее чувствителен по сравнению с эхокардиографией с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора [20].

Рентген грудной клетки может быть нормальным или показать бибазиллярные узловые помутнения, совпадающее с увеличением легочной дилатации. Данный метод помогает исключить сопутствующую легочную патологию.

Компьютерная томография грудной клетки может показать увеличенные расширенные сосуды, но обычно выполняется для исключения легочной патологии [21].

Таким образом, развитие ГПС у больных с циррозом печени, является тяжелым осложнением, ассоциированным со снижением качества жизни и плохим прогнозом. Результаты некоторых исследований показали, что у пациентов с ГПС смертность в два раза выше, по сравнению с пациентами с циррозом, но без ГПС. Средняя продолжительность жизни пациента с ГПС составляет 10,5 месяцев, что значительно меньше по сравнению с пациентами с хроническим заболеванием печени без ГПС (40,8 месяцев). Риск смерти, связанной с ГПС, увеличивается с появлением признаков декомпенсации цирроза.

В настоящее время не существует одобренной схемы лечения ГПС. В ходе различных исследований были апробированы многие препараты, включая пентоксифиллин, аспирин, вдыхание оксида азота, ингибиторы оксида азота, сомостатин и т.д. [22, 23, 24]. Тем не менее, ни один из препаратов не показал убедительных преимуществ их использования по сравнению с плацебо, в связи с чем FDA не одобрило ни один из исследуемых препаратов для лечения ГПС.

Кислородная терапия рекомендуется пациентам с тяжелой гипоксемией. Обычно ее назначают до тех пор, пока не будет проведено более радикальное лечение – трансплантация печени. Повышение оксигенации и снижение гипоксемии

приводит к лучшей переносимости физических нагрузок и улучшению качества жизни. Трансплантация печени – единственный признанный метод лечения, который, как показано, обеспечивает долгосрочную выживаемость пациентов с ГПС. После трансплантации печени, изменения PaO_2 и альвеолярно-артериального градиента кислорода, и устранение гипоксемии обычно наступает через 6–12 месяцев.

Выводы

1. Распространенность ГПС значительно варьирует и встречается у 5–30% взрослых пациентов с хроническим заболеванием печени.
2. Вазодилатация внутрилегочных капилляров является основным анатомическим нарушением, связанным с ГПС и приводит к нарушению артериальной оксигенации из-за несоответствия вентиляции и перфузии.
3. Нет специфичных для ГПС клинических симптомов. Наиболее частыми жалобами/симптомами являются прогрессирующая одышка, в том числе платипноэ или ортопноэ, цианоз, повышенная утомляемость, сосудистые звездочки, изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол».
4. Сатурация кислорода $<96\%$, определяемая с помощью обычного пульсоксиметра, соответствует снижению $\text{PaO}_2 <70$ мм рт. ст. и считается положительным критерием, указывающим на возможное развитие ГПС, что в свою очередь диктует необходимость применения дополнительных методов исследования.
5. Эхокардиография с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического

раствора, является золотым стандартом в диагностике дилатации легочных сосудов.

6. Средняя продолжительность жизни пациентов с ГПС составляет 10,5 месяцев, что значительно меньше по сравнению с пациентами с хроническим заболеванием печени, но без ГПС (40,8 месяцев).
7. Кислородная терапия способна несколько улучшить качество жизни у некоторых пациентов с ГПС и тяжелой гипоксемией и рекомендуется до тех пор, пока не будет проведено более радикальное лечение – трансплантация печени.
8. Трансплантация печени – единственный признанный на сегодняшний день метод лечения, который обеспечивает долгосрочную выживаемость пациентов с циррозом печени и ГПС.

Перспективы дальнейших исследований.

Текущие знания о ГПС ограничены и в основном основаны на исследованиях, включавших пациентов с циррозом печени. Эти исследования позволили установить, что ГПС является частым осложнением, ассоциированным со снижением качества жизни и выживаемости больных с циррозом. Кроме того, было установлено, что трансплантация печени является самым эффективным методом лечения ГПС и дает положительные результаты по выживаемости после трансплантации даже в тяжелых случаях. Тем не менее, необходимо увеличение количества многоцентровых исследований, которые позволили бы расширить этиопатогенетические знания о ГПС и помогли бы в разработке фармакологических методов лечения, способных улучшить качество жизни таких больных.

References

1. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*. 1977; 72: 305-309. PMID: 891282. doi: 10.1378/chest.72.3.305
2. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome *World J Gastroenterol*. 2018 March 28; 24(12): 1285-1298. PMID: 29599604. PMCID: PMC5871824. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1285
3. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016 Jul; 100(7): 1440-52. PMID: 27326810. doi: 10.1097/TP.0000000000001229
4. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Mar 2; 15(Suppl 1): S13-S24. PMID: 32140210. PMCID: PMC7050952. doi: 10.1002/cld.846
5. Mendoza N, Rivas E, Rodriguez-Roisin R, Garcia T, Bruguera M, Agusti A, et al. Liver epigenome changes in patients with hepatopulmonary syndrome: A pilot study. *PLoS One*. 2021 Feb 25; 16(2): e0245046. PMID: 33630849. PMCID: PMC7906328. doi: 10.1371/journal.pone.0245046
6. Grilo I, Pascasio JM, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Hepatopulmonary syndrome: which blood gas analysis criteria and position should we use for diagnosis? *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Dec; 109(12): 843-849. doi: 10.17235/reed.2017.4930/2017
7. Rojas E, Aktas A, Parikh H, Khawaja US, Pergament K. Platypnea-orthodeoxia Syndrome in a Patient with Cryptogenic Liver Cirrhosis: An Elusive Cause of Hypoxemia. *Cureus*. 2019 Jan 8; 11(1): e3846. doi: 10.7759/cureus.3846

8. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Agustí A. Hepatopulmonary Disorders: Gas Exchange and Vascular Manifestations in Chronic Liver Disease. *Compr Physiol*. 2018 Mar 25; 8(2): 711-729. PMID: 29687908. doi: 10.1002/cphy.c170020
9. Campanile A, Colombo A, Del Pinto M, Cavallini C. Persistent Unexplained Dyspnea: A Case of Hepatopulmonary Syndrome. *Case Rep Cardiol*. 2017; 2017: 1469893. PMID: 28948051. PMCID: PMC5602492. doi: 10.1155/2017/1469893
10. Nishiyama SK, Zhao J, Wray DW, Richardson RS. Vascular function and endothelin-1: tipping the balance between vasodilatation and vasoconstriction. *J Appl Physiol*. 2017; 122: 354-60. PMID: 27909229. PMCID: PMC5338602. doi: 10.1152/jappphysiol.00772.2016
11. Gao WZ, Yang YH, Dan L, Zhu XW. Splenic tyrosine kinase promotes pulmonary angiogenesis in rats with hepatopulmonary syndrome. *Sheng Li Xue Bao*. 2020 Dec 25; 72(6): 785-792.
12. Li X, Chen Y, Chang Y, Li S, Zhao Z, Zhang H. CXCR2 is involved in pulmonary intravascular macrophage accumulation and angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jan 1; 131(2): 159-168. PMID: 27879294. doi: 10.1042/CS20160593
13. Krowka MJ. The liver-lung vascular connection. *BRN Rev*. 2017; 23: 204-219. doi: 10.23866/BRNRev:2017-M0050
14. Sendra C, Carballo-Rubio V, Sousa JM. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Management in Liver Transplantation in the Horizon 2020. *Transplant Proc*. 2020 Jun; 52(5): 1503-1506. PMID: 32278579. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.057
15. Benz F, Mohr R, Tacke F, Roderburg C. Pulmonary Complications in Patients with Liver Cirrhosis. *J Transl Int Med*. 2020 Sep 25; 8(3): 150-158. PMID: 33062591. PMCID: PMC7534492. doi: 10.2478/jtim-2020-0024
16. Palma DT, Philips GM, Arguedas MR, Harding SM, Fallon MB. Oxygen desaturation during sleep in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2008; 47: 1257-1263. PMID: 18311748. doi: 10.1002/hep.22143
17. Raevens S, Rogiers X, Geerts A, Verhelst X, Samuel U, van Rosmalen M, et al. Outcome of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: A Eurotransplant experience. *Eur Respir J*. 2019; 53: 180-196. doi: 10.1183/13993003.01096-2018
18. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci*. 1999; 44: 1243-1248. PMID: 10389704. doi: 10.1023/A:1026657114256
19. Weinfurter K, Forde K. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Current Status and Implications for Liver Transplantation. *Curr Hepatol Rep*. 2020 Sep; 19(3): 174-185. PMID: 32905452. doi: 10.1007/s11901-020-00532-y
20. Sonavane AD, Bagde A, Raut V, Marar S, Sawant A, Shah K, et al. Therapeutic coil embolization of dominant shunt in hepatopulmonary syndrome enhances post-liver transplant respiratory recovery. *Pediatr Transplant*. 2020 Sep; 24(6): e13729. PMID: 32436643. doi: 10.1111/petr.13729
21. Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: a comprehensive review. *Ann Gastroenterol*. 2020 May-Jun; 33(3): 237-249. PMID: 32382226. PMCID: PMC7196609. doi: 10.20524/aog.2020.0474
22. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, Yusuf J, Mehta V, Tyagi S, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1820-1823. PMID: 18779471. doi: 10.1001/archinte.168.16.1820
23. Söderman C, Juhlin-Dannfelt A, Lagerstrand L, Eriksson LS. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol*. 1994; 21: 52-57. doi: 10.1016/S0168-8278(94)80136-3
24. Song JY, Choi JY, Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI, et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics*. 1996; 97: 917-920.

УДК 616.24-008.811.6-036.12

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИЙ СИНДРОМ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Потій В. В., Кірієнко В. Т., Глухова О. І.,
Куницька О. С., Потій Д. О.

Резюме. Цироз печінки часто супроводжується ускладненнями з боку легеневої системи. До них відносяться гідроторакс, портопультмональна гіпертензія і гепатопультмональний синдром. Печінковий гідроторакс вражає приблизно 6-10% пацієнтів з термінальною стадією захворювання печінки і є результатом проходження асцитичної рідини у плевральну порожнину через дефекти діафрагми. Портопультмональна гіпертензія визначається як легенева артеріальна гіпертензія, яка розвивається на тлі портальної гіпертензії в результаті хронічного захворювання печінки або без нього, при відсутності інших причин підвищення тиску у легених судинах. Поширеність портопультмональної гіпертензії

становить від 2% до 8,5% серед пацієнтів з портальною гіпертензією і поєднується з поганим прогнозом. Гепатопульмональний синдром характеризується внутрішньолегеновим розширенням мікросудин, яке викликає внутрішньолегенове шунтування, що призводить до порушення газообміну при захворюваннях печінки, і асоційоване зі зниженням якості і тривалості життя у пацієнтів з цирозом. До гепатопульмонального синдрому належить триада: порушення функції печінки і / або портальна гіпертензія, дилатація внутрішньолегенових судин і порушення газообміну при відсутності інших причин порушення легеневої функції. Поширеність гепатопульмонального синдрому варіює залежно від досліджуваних груп від 5% до 30%. Найпоширенішим симптомом ускладнення є задишка, але в більшості випадків гепатопульмональний синдром протікає безсимптомно. Зниження сатурації кисню менше 96% відповідає зниженню $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст. й свідчить про можливий розвиток гепатопульмонального синдрому. У разі позитивного скринінгу всім пацієнтам необхідно провести аналіз газів крові з метою визначення PaO_2 і альвеоларно-артеріального градієнта O_2 . Ехокардіографія з контрастним посиленням і введенням перемішаного фізіологічного розчину є золотим стандартом у діагностиці дилатації внутрішньолегенових судин. Єдиним ефективним методом лікування гепатопульмонального синдрому є трансплантація печінки, яка здатна не тільки поліпшити якість життя, але й забезпечити довгострокову виживаність таких хворих. Повне відновлення газообміну після трансплантації печінки, спостерігається протягом року у більшості пацієнтів з цирозом та гепатопульмональним синдромом.

Ключові слова: гепатопульмональний синдром, цироз печінки, вентиляція, перфузія, внутрішньолегенова вазодилатація, ехокардіографія з контрастним посиленням, трансплантація печінки.

UDC 616.24-008.811.6-036.12

Hepatopulmonary Syndrome. Review

Potii V. V., Kiriienko V. T., Glukhova E. I.,

Kunickaya O. S., Potii D. A.

Abstract. Liver cirrhosis is often accompanied by complications from the pulmonary system. These include hydrothorax, portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Hepatic hydrothorax affects about 6-10% of patients with end-stage disease, which results in the passage of ascetic fluid into the pleural space through diaphragm defects. The common cause of the hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension is portal hypertension and portosystemic shunting, indicating that vasoactive and angiogenetic factors originating from the liver normally control the pulmonary circulation.

Portopulmonary hypertension is like pulmonary arterial hypertension, which develops against the background of portal hypertension as a result of chronic liver disease or without other causes of increased pressure in the pulmonary vessels. The prevalence of portopulmonary hypertension ranges from 2% to 8.5% among patients with portal hypertension and is associated with a poor prognosis. Hepatopulmonary syndrome is characterized by intrapulmonary dilatation of microvessels, which causes intrapulmonary shunting and leads to impaired gas exchange in liver diseases, and is associated with a decrease in the quality and duration of life in patients with cirrhosis. Nitric oxide overproduction and angiogenesis seem to be the hallmarks of a complicated pathogenetic mechanism, leading to intrapulmonary shunting and ventilation-perfusion mismatch. A classification of hepatopulmonary syndrome according to the severity of hypoxemia has been suggested. Hepatopulmonary syndrome includes a triad: hepatic dysfunction and / or portal hypertension, dilatation of intrapulmonary vessels, and increased alveolar-arterial oxygen gradient. The prevalence of hepatopulmonary syndrome varies depending on the study groups from 5% to 30%. The most common symptom of the complication is shortness of breath, but in most cases, hepatopulmonary syndrome is asymptomatic. A decrease in oxygen saturation less than 96% corresponds to a decrease in $\text{PaO}_2 < 70$ mm Hg and testifies to the possible development of hepatopulmonary syndrome. In the case of a positive screening, the patient should undergo arterial blood gas analysis, which helps to determine PaO_2 and alveolar to arterial oxygen gradient.

Conclusion. Contrast-enhanced echocardiography with agitated saline is the gold standard in the diagnosis of intrapulmonary dilatation. The only effective treatment for hepatopulmonary syndrome is liver transplantation. Complete recovery of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation is observed within a year in most patients with cirrhosis and hepatopulmonary syndrome.

Keywords: hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis, ventilation, perfusion, intrapulmonary vasodilation, contrast-enhanced echocardiography, liver transplantation.

ORCID and contributionship:

Viktoriia V. Potii: 0000-0002-3710-3009 ^{A,B,D,C}

Valentyna T. Kirienko: 0000-0002-8300-6170 ^{D,E,F}

Olena I. Glukhova: 0000-0001-5368-8978 ^{B,D,E}

Olga S. Kunickaya: 0000-0002-1996-7516 ^{B,D,E}

Dmytro O. Potii: 0000-0003-4669-3765 ^{B,D,E,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Viktoriia V. Potii

Donetsk National Medical University,
Epidemiology and Infectious disease department
27, Privokzalnaya St., Liman 84404, Ukraine
tel: +380990540634, e-mail: quicky@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.053

УДК 617.764.1-008.811.4-06:[616.98:578.834.1

Проценко О. С., Ремньова Н. О., Панченко Н. В.

ВПЛИВ ЯКОСТІ СЛІЗНОЇ ПЛІВКИ НА ЗАХИСНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОТИ SARS-COV-2 І НА ПОДАЛЬШІ РИЗИКИ ЗАРАЖЕННЯ COVID-19 ПРИ ХВОРОБІ СУХОГО ОКА

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

SARS-CoV-2 – новий коронавірус, що став причиною глобальної пандемії COVID-19 в усьому світі, клінічними проявами якої можуть бути не тільки респіраторний синдром та системні прояви, а також очні симптоми. Багатьма дослідженнями було доведено наявність експресії ACE2, а також TMPRSS2 в епітелії кон'юнктиви й рогівки, а також виявлення РНК SARS-CoV-2 у слізній рідині інфікованих пацієнтів, що свідчить про тропність тканин ока до вірусу та можливий передачі його через очну поверхню. У зв'язку з введенням захисних протиепідемічних заходів, таких як захисні маски, почалося швидке збільшення та прогресування хвороби сухого ока, що призводить до зниження імунних механізмів очної поверхні, та може потенційно збільшувати ризики передачі вірусу SARS-CoV-2. В даному дослідженні була опрацьована та представлена науковій спільноті інформація щодо останніх наукових даних світової літератури стосовно впливу якості слізної плівки на захисні властивості проти SARS-COV-2 і на подальші ризики зараження COVID-19 при хворобі сухого ока. Було проведено огляд механізмів захисту здорової очної поверхні та можливих шляхів боротьби з вірусом SARS-COV-2. Також було показано потенційні причини збільшення ураження очної поверхні під час пандемії. За рахунок носіння захисних масок відбувається додаткове розсіювання повітря навколо очей і пришвидшене випаровування слізної рідини, що супроводжується її витонченням і розривом, що сприяє прогресуванню поширеності хвороби сухого ока. Даний стан очної поверхні був визначений терміном «MADE» – сухе око, асоційоване з носінням маски. Хвороба сухого ока, в свою чергу, є багатофакторним захворюванням очної поверхні, що призводить до нестабільності слізної плівки, гіперосмолярного стресу та каскаду запальних реакцій. Це ініціює пошкодження поверхні ока, порушення імунного статусу, патологічний апоптоз клітин кон'юнктиви й рогівки, та втрату основної функції захисту. Таким чином, з огляду на очевидне зниження при хворобі сухого ока імунних захисних механізмів очної поверхні, яка є вразливим місцем для проникнення вірусу, ця область заслуговує подальшого поглибленого вивчення.

Ключові слова: слізна плівка, сухе око, кон'юнктива, COVID-19, коронавірус.

Дана робота є ініціативним дослідженням.

Вступ. 3 грудня 2019 року весь світ перебуває у боротьбі з новим пандемічним захворюванням – COVID-19. Незважаючи на те, що основні прояви представлені важким респіраторним синдромом, а також наслідками цитокінового шторму й судинними ускладненнями [1-5], не можна залишити без уваги очні прояви [6, 7]. Почервоніння очей, або кон'юнктивіт, у деяких випадках – це перший [8-11] або навіть єдиний симптом COVID-19 [12].

Багатьма дослідженнями підтверджено тропність тканин ока до вірусу, наявність експресії ACE2, а також TMPRSS2 в епітелії кон'юнктиви й рогівки [13-15].

Також, на даний момент є ряд досліджень, які виявили у пацієнтів з COVID-19, як з проявами очних симптомів, так і без, у зразках сльози SARS-CoV-2 [16-18]. Це вказує на те, що очна поверхня потенційно може служити вхідними воротами для вірусу, а також бути одним із способів передачі вірусу. Необхідно відзначити, що очні прояви, як і виявлення РНК SARS-CoV-2 у слізній рідині інфікованих пацієнтів, зустрічаються досить рідко [19].

На сьогодні немає пояснення, що є причиною цього ефекту – низьке вірусне навантаження або висока ефективність захисних механізмів ока.

Останнім часом сухе око є великою проблемою, так як частота його виникнення прогресивно зростає за рахунок постійної роботи з електронними пристроями [20-22]. У період пандемії COVID-19 додався новий провокуючий фактор – захисна маска, тривале носіння якої є обов'язковим елементом дотримання правил карантину [23, 24], але при цьому її носіння призводить до швидкого випаровування слізної плівки, що погіршує стан очної поверхні та знижує її захисні функції [25-27]. Оскільки захисні маски будуть обов'язковим елементом ще довгий час, є необхідність проаналізувати дані літератури щодо того, чи може якість слізної плівки або підвищене її випаровування впливати на захисні властивості проти SARS-CoV-2, що буде підвищувати ризик сприйнятливості до COVID-19 через очну поверхню.

Метою дослідження є опрацювання та представлення до уваги наукової спільноти інформації щодо останніх наукових даних світової літератури стосовно впливу якості слізної плівки на захисні властивості проти SARS-COV-2 і на подальші ризики зараження COVID-19 при хворобі сухого ока.

Захист очної поверхні нормі. На відміну від усіх інших слизових, очна поверхня відкрита та безпосередньо піддається постійному впливу факторів зовнішнього середовища й різних патогенів, а також схильна до висихання і пошкодження. Однак, існують особливі механізми, фізичні та імунні, які регулюють секрецію і розподіл сльози, а також захищають очну поверхню від механічних пошкоджень і різних мікроорганізмів [28, 29].

Серед імунних компонентів важливо виділити розташовані в епітелії кон'юнктиви дендритні антигенпрезентуючі клітини і безліч популяцій інтраепітеліальних лімфоцитів (IEL), які виходять за межі лімфоїдних органів і контактують з епітеліальними клітинами кишківника, шкіри й легень, та які виконують ефекторні й регуляторні функції, такі як ініціювання або пригнічення запалення [30, 31].

На сьогоднішній день у кон'юнктиві людини ідентифіковано кілька підмножин IEL, включаючи в тому числі CD4 +, CD8 +, гаммадельта ($\gamma\delta$) + і NK-клітини [32].

Іншим основним компонентом захисту є слізна плівка, яка має виражені антибактеріальні та противірусні властивості, і, відповідно, може інактивувати патогени, що потрапляють на очну поверхню [33]. Стабільна і здорова слізна плівка забезпечує захисний шар, але коли якість або кількість слізної рідини погіршується за рахунок деяких дисфункцій, може розвинути нестабільність слізної плівки і хвороба сухого ока [34], що може бути фактором передачі вірусної інфекції очним шляхом.

Для збереження якості слізної плівки необхідне дотримання певних умов, таких як вологість, температура навколишнього середовища, чистота повітря, відсутність впливу хімічних речовин, а також патологічних станів і запальних процесів. Це важливо для підтримки достатньої заломлювальної здатності рогівки, гостроти зору, комфорту і здоров'я очної поверхні [35].

Хвороба сухого ока. Сухе око – це багатфакторне захворювання очної поверхні, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки і супроводжується очними симптомами, при яких нестабільність і гіперосмолярність слізної плівки, запалення і пошкодження очної поверхні, а також нейросенсорні аномалії відіграють етіологічну роль [36].

На даний момент хвороба сухого ока є одним з найбільш поширених захворювань, і являє собою глобальну проблему, від якої страждають більш ніж 344 мільйонів чоловік у всьому світі, і є однією

з найбільш частих причин відвідування пацієнтами офтальмолога [36-40].

При хворобі сухого ока відбувається порушення захисних механізмів слізної плівки, що супроводжується її нестабільністю, зміною кількісного і якісного складу, що викликають гіперосмолярний стрес [41]. Це ініціює запальну реакцію, секрецію прозапальних цитокінів, пошкодження поверхні ока, порушення імунного статусу й втрату її захисної функції [42-44].

Підкомітет з патофізіології TFOS DEWS II розглянув механізми, які беруть участь у виникненні та пролонгації сухого ока. Його центральний механізм – це втрата води за рахунок випаровування, що призводить до гіперосмолярного пошкодження тканин [41]. Синдром сухого ока був визнаний багатфакторним захворюванням, при якому відбувається втрата гомеостазу слізної плівки і причинами якого можуть бути гіперосмолярність, запалення, пошкодження очної поверхні та нейросенсорні розлади [45]. Хвороба сухого ока має на увазі серйозні зміни структури і функції слізної плівки, розрив якої призводить до локальної гіперосмолярності, і, як наслідок, пошкодження очної поверхні безпосередньо, або через каскад запалення, утворення запальних цитокінів (IL-1 [IL-1 α ; IL-1 β]), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) і протеаз, таких як MMP9 [46-51]. Залучення нейтрофілів викликає подальше пошкодження епітеліальних клітин шляхом апоптозу, активації матриксних металопроtease, порушення бар'єрної функції, руйнування глікокаліксу і втрати келихоподібних клітин [52, 53]. Подальше зменшення зволоження очної поверхні призводить знову до передчасного розриву слізної плівки і посилення гіперосмолярності за рахунок порочного кола [28, 41].

Більш того, гіперосмолярний стрес надає гальмувальну дію на такі важливі функції нейтрофілів, як міграція й дегрануляція [54-56], що призводить до патологічних змін кон'юнктиви і плоскості метаболізму. Щільність келихоподібних клітин також різко знижується, що супроводжується порушенням нормальних механізмів вродженого захисту очної поверхні [28].

Довгий час вважалося, що цитокіни відіграють важливу роль в імунопатології при вірусній інфекції. Швидка і добре скоординована вроджена імунна відповідь – це перша лінія захисту від вірусної інфекції [57].

Однак порушення регуляції та утворення надмірної імунної реакції можуть викликати імунне ушкодження тканин.

Ситуація погіршилася з появою нового фактора, такого як постійне й тривале носіння захисних масок [23]. Широке використання масок для обличчя, хоча й необхідне для запобігання передачі

нового коронавірусу, супроводжується сухістю і подразненням очей. Спостерігається збільшення симптомів сухого ока серед регулярних користувачів масок і поява дискомфорту в осіб, які раніше не страждали на цю патологію [43, 58].

Американський офтальмолог DE White став спостерігати появу скарг на сухість очей у своїх пацієнтів, які раніше не відчували дискомфорт. У червні 2020 року він вперше пов'язав появу симптомів з тривалим носінням захисних масок і описав це в своєму блозі, визначивши даний стан терміном «MADE» – сухе око, асоційоване з носінням маски [59].

Перше дослідження, яке підтверджує MADE, було проведено анонімно у вигляді онлайн-опитування через різні соціальні мережі. В анкеті просили вказати про наявність симптомів сухого ока, таких як відчуття стороннього тіла, сухість, подразнення або печіння. Проаналізовано 3605 анкет. При цьому серед 2447 учасників з наявністю вищезазначених скарг, 658 (26,9%) повідомили, що ці симптоми загострювалися під час носіння маски. Таким чином, у 18,3% анкетованих спостерігалось пов'язане з маскою сухе око [60].

Механізм розвитку сухого ока полягає в розсіюванні повітря навколо очей і випаровування слізної рідини, що супроводжується швидким її витонченням і розривом [26, 61]. Було доведено, що вплив на слізну плівку високої швидкості повітря викликає значне зниження рівня стабільності сльози [62].

Швидке випаровування слізної рідини, у свою чергу, супроводжується різким зниженням рівня лактоферину, ефективності муцину, активності макрофагів і лізоциму [63, 64], а також зміні імунного статусу очної поверхні. [44, 65]. Відбувається активація CD4+ Т-клітин і розвиток автоімунних реакцій, що, у свою чергу, призводить до запалення, зниження продукції сльози і втрати келихоподібних клітин кон'юнктиви [66]. Хоча точний механізм, за допомогою якого CD4+ клітини сприяють пошкодженню епітелію очної поверхні, повністю не вивчений, є дослідження, які показали, що в умовах штучно створеного підвищеного висихання слізної плівки відбувається опосередковане Т-клітинами запалення очної поверхні [65].

Т-хелпери (Th)-17 – це субпопуляція CD4+ клітин, яка необхідна для боротьби з вірусними, грибковими та внутрішньоклітинними бактеріальними інфекціями [67]. У сухому оці через активацію NK-клітин відбувається генерація неадекватної імунної відповіді Th-17 клітинами і секреція ними IFN- γ в зоні келихоподібних клітин кон'юнктиви, збільшення його концентрації в сльозах, що призводить до патологічного апоптозу клітин кон'юнктиви й рогівки [29, 68]. З цих даних також можна зробити

висновок, що втрата імунного балансу може бути критичною, оскільки природна первинна протівірусна активність NK-клітин порушується. Деякі дослідження задокументували симптоми сухого ока у пацієнтів з COVID-19. Хоча ці дослідники припускають, що сухість очей є ускладненням самого захворювання, але є припущення, що результати можуть бути частково пов'язані з обов'язковим довгостроковим використанням маски, а не з єдиними наслідками COVID-19 [58].

Особливості COVID-19 і зв'язок SARS-CoV-2 зі структурами ока. COVID-19 – це респіраторне захворювання, що викликається новим вірусом SARS-CoV-2 [69, 70]. Перші випадки пневмонії невідомої етіології були зареєстровані в місті Ухань, Китайська Народна Республіка, у грудні 2019 року [71]. У найкоротші терміни хвороба поширилася на кілька континентів, а в березні 2020 року Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) охарактеризувала захворювання як пандемію [72].

Одним з перших лікарів, який опублікував повідомлення про 7 схожих з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS) випадків захворювання в його шпиталі, спалах якого було зареєстровано в Китаї у 2002 році, був молодий офтальмолог Лі Веньлян. Сам лікар Веньлян заразився вірусом після контакту з пацієнтом і, згодом, помер [73].

Збудник хвороби SARS-CoV-2 – це одноланцюговий бета-коронавірус, що належить до сімейства *Coronaviridae* і це єдиний вірус з позитивною РНК [74, 75]. Швидкість мутації РНК-вірусів вища, ніж у ДНК-вірусів, що передбачає більш ефективний процес адаптації для виживання. Геном кодує принаймні чотири основних структурних білка: шип (S), мембрану (M), білки оболонки (E), нуклеокапсид (N) та інші допоміжні білки, які допомагають реплікативним процесам і полегшують проникнення вірусу в клітини [76, 77].

Відомо, що передача інфекції SARS-CoV-2 від людини до людини в основному відбувається при прямому контакті або через аерозольні краплі від інфікованого пацієнта при кашлі або чханні [78].

Ключовим фактором клітинної сприйнятливості до SARS-CoV-2 є рецептор ACE2 на поверхні клітини, який пов'язує вірусний спайковий білок, а TMPRSS2 є важливою протеазою, що забезпечує проникнення вірусу в клітину-хазяїна [79-81].

Дані рецептори містяться на епітеліальних клітинах слизової носа й бронхів. Патогенетичні механізми інфікування кон'юнктиви досі залишаються предметом суперечок, однак імуногістохімічні дослідження виявили чітку присутність рецептора ACE-2 на кон'юнктиві, лімбі й рогівці [13-15], що свідчить про підвищену сприйнятливості поверхні ока до SARS-CoV-2 і про той факт, що слизова очей потенційно може служити вхідними воротами

для вірусу і резервуаром для передачі від людини до людини [82-84].

Не можна не враховувати той факт, що віруси, які досягають очної поверхні, можуть бути змиті сльозами через носослізний канал у носоглотку, а звідти в дихальні шляхи й шлунково-кишковий тракт [85]. Це відбувається завдяки тому, що носослізний канал анатомічно є з'єднувальним мостом між очною й дихальною системами [86]. Таким чином слізна рідина дренажується через носослізний канал у нижній носовий хід, де частково всмоктується через епітеліальну вистилку слізної протоки в кровоносну систему [87], проте велика частина проходить у носоглотковий простір [88], де у великій кількості присутні мембран-асоційовані первинні протеази, що сприяють адгезії вірусних частин [89]. До того ж є прямий імунний взаємозв'язок з носослізною і, навіть, системною лімфоїдною тканиною [90]. Це вказує ще на один механізм інфікування вірусом SARS-CoV-2 через очну поверхню [91, 92].

Підвищені ризики передачі коронавірусу через очну поверхню медпрацівникам під час проведення інтубації трахеї від лабораторно підтверджених пацієнтів з SARS були показані в ретроспективному дослідженні в Торонто. Найбільш прогностичною змінною було те, чи носили медичні працівники засоби захисту очей. За їх результатами виявилось, що 1% інфікованих медичних працівників використовували засоби захисту для очей, в той час як 8% інфікованих працювали без таких засобів [93].

Докази тропності коронавірусу SARS-CoV до тканин ока також були опубліковані ще в 2004 році. У Сінгапурі в лікарні Тан Ток Сенг після спалаху атипової пневмонії у 36 пацієнтів з підозрою на SARS були зібрані зразки слізної рідини. Була проведена екстракція РНК з подальшою стандартною якісною полімеразною ланцюговою реакцією зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) з двома наборами праймерів і у трьох пацієнтів були отримані позитивні результати [94].

Також відомо, що геном SARS-CoV-2 має загальну (82%) нуклеотидну ідентичність з SARS-CoV BJ01 2003 [95].

Про можливу передачу SARS-CoV-2 через кон'юнктиву першим повідомив Ван Гуанфу, член національної групи експертів з пневмонії 22 січня 2020 р. У нього була зареєстрована позитивна ПЛР до нового вірусу, однак першим симптомом захворювання був кон'юнктивіт лівого ока і тільки після цього з'явилися лихоманка й респіраторні симптоми [8].

На сьогоднішній день вже опубліковані дані, які вказують на наявність SARS-CoV-2 в кон'юнктиві й слізній рідині. У січні 2020 року в лікарні на базі Чжецзянського університету, Ханчжоу, Чжецзян,

Китай, проводилося проспективне дослідження слізної рідини у 30 пацієнтів з підтвердженням SARS-CoV-2. Зразки брали двічі з інтервалом 2-3 дні, а позитивний результат у двох зразках був зареєстрований в одного пацієнта з проявами кон'юнктивіту [17].

У лютому 2020 у провінції Хубей, Китай, були досліджені 38 пацієнтів з клінічно підтвердженим COVID-19. У двох були позитивні результати на SARS-CoV-2 при ЗТ-ПЛР з мазків з кон'юнктиви і носоглотки [18].

Також була проведена оцінка очних проявів (SARS-CoV-2) в сльозах у дітей. З 27 пацієнтів очні прояви у вигляді легкого кон'юнктивіту спостерігалися у 4 пацієнтів (15%). Мазки з кон'юнктиви були позитивні у 3 пацієнтів (11%), у одного з симптомів і у двох без симптомів [96].

Так само є дослідження, що проводилися в Гонконзі, які використовували культуру кон'юнктиви *ex vivo* людини, інфікували SARS-CoV-2, фіксували при 48 hpi в 10% формаліні і обробляли для імуногістохімічного фарбування. У результаті були виявлені більш високі титри вірусу через 48 годин [97].

Дослідження пацієнтки 65 років з першим підтвердженням випадком COVID-19 в Італії, показали наявність РНК вірусу в кон'юнктиві навіть при відсутності його у мазках з носа [98].

І перші і другі дані досліджень підтверджують стійку реплікацію вірусу SARS-CoV-2 в кон'юнктиві. У цілому, точна частота кон'юнктивіту у пацієнтів з COVID-19 досі не ясна, але, за деякими даними, вона коливається в діапазоні від 0.8% до 31.6% [99].

Виявлення SARS-CoV-2 в зразках кон'юнктиви або сльози може залежати від вірусного навантаження й виділення, а також від часу забору зразків під час перебігу хвороби [100]. Були зроблені припущення, що SARS-CoV-2 схильний до існування на поверхні ока на ранніх стадіях кон'юнктивіту, а вірусне навантаження через кілька днів знижується [101]. Однак випадки виявлення вірусу без проявів кон'юнктивіту можуть вказувати на те, що SARS-CoV-2 може викликати латентну і безсимптомну інфекцію [102].

Також були проведені дослідження, які виявили наявність вірусу в зразках слізної рідини у пацієнтів з підтвердженням COVID-19, взятих у різні проміжки часу [103, 104].

Важливо відзначити, що мазки з кон'юнктиви могли мати недостатньо слізного матеріалу для виявлення вірусу в зразках, що може пояснювати низьку частоту позитивних результатів [105].

Відповідно, виникає питання про вплив кількості слізної рідини на результати досліджень виявлення вірусу, а також якості та вплив імунного

захисту на реплікацію SARS-CoV-2. Ефективність проникнення вірусу в клітину-хазяїна залежить від трьох чинників: інвазивності вірусу [106], вірусних рецепторів на мембрані клітини-хазяїна [107] та імунного статусу хазяїна [108, 109].

Захисні особливості ока проти SARS-CoV-2. Одним з важливих захисних компонентів очної поверхні є слізна плівка, що представляє особливий інтерес. Слізна плівка володіє проти-вірусними властивостями і, цілком ймовірно, що вона може інактивувати віруси, які потрапили на поверхню ока.

Слізна плівка містить такі важливі компоненти як лізоцим (LYZ), лактоферин (LTF; лактоферин) і ліпокалін-1 (LCN1), які разом складають від 70 до 85% всіх білків сльози, а також трансферин (ТФ), альбумін (ALB), секреторний ІgА (CD79А) і ліпофілін (PLP1) [110].

Лактоферин сльози становить 25% від загальної кількості білків сльози з середньою концентрацією 1.42 мг/мл у здорових людей [111]. Як багатофункціональний білок, лактоферин також проявляє ефективність у боротьбі з вірусною інфекцією. Зокрема, він запобігає проникненню вірусу в клітину-хазяїна, що відбувається або шляхом його зв'язування з рецепторами клітин гепарансульфатних глікозаміногліканів, або шляхом прямої взаємодії з вірусними частинами [112]. Багато досліджень виявили активність лактоферину проти інших поширених вірусних частин, включаючи цитомегаловірус (CMV), вірус простого герпесу (HSV), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту С (HCV), поліовірус (PV), вірус паратифу (PIV), вірус папіломи людини (ВПЛ) [113]. Крім того, противірусна дія лактоферину може бути частково пов'язана з його імуномодуючими ефектами [114], що включають активацію інтерферону (IFN)-альфа, підвищення активності NK-лімфоцитів, стимуляцію дозрівання попередників Т-лімфоцитів у компетентні Т-хелпери, індукцію диференціювання незрілих В-лімфоцитів у ефективні антиген-презентуючі клітини і стимуляцію відповіді антитіл [115]. Представлені дані підтверджують ключову роль лактоферину в забезпеченні гомеостатичного балансу очної поверхні і вказують на багатофункціональність цієї молекули, починаючи від відновлення цілісності епітелію та закінчуючи антибактеріальними та противірусними властивостями. Однак, старіння, а також наявність дисфункціональної

очної поверхні при хворобі сухого ока, корелює з низьким рівнем лактоферину, тим самим підвищуючи ризик розвитку очної інфекції [116].

Є дані, що лактоферин бере участь в імунній відповіді хазяїна проти інвазії коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), посилюючи активність NK-клітин, стимулюючи агрегацію й адгезію нейтрофілів, а також інгібуючи зв'язування SARS-CoV з його вхідним рецептором, ангіотензин-конвертуючим ферментом-2 (ACE2), запобігаючи тим самим адгезії SARS-CoV до його рецепторів прикріплення, гепарансульфатпротеогліканів (HSPG) [113, 117]. На сьогоднішній день даних щодо взаємозв'язку лактоферину і SARS-CoV-2 немає. Секреторний ІgА – це ще один важливий проти-мікробний агент слізної рідини, який має як проти-мікробний, так і противірусний ефект [117]. У зразках сльози пацієнтів з підтвердженим COVID-19 у 35.7% були виявлені ІgА до SARS-CoV-2, спрямовані проти основного поверхневого антигену вірусу, білка S1. При цьому очні прояви у вигляді легкого почервоніння очей були тільки у одного пацієнта. Отримані результати свідчать про наявність певної відповіді слизової оболонки проти вірусу SARS-CoV-2 в очах пацієнтів з COVID-19 [118].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Багатьма дослідженнями було доведено, що SARS-CoV-2 виявляється в слізній рідині пацієнтів з COVID-19 як при наявності очних симптомів, так і без них. Це вказує на той факт, що око не тільки може бути вхідними воротами інфекції, але й може бути одним із способів передачі вірусу.

Захисні імунні компоненти нормальної очної поверхні мають певні механізми для боротьби з вірусом, однак при пошкодженні очної поверхні і нестабільності слізної плівки захисні механізми знижуються, що може збільшувати ризик зараження COVID-19. Хвороба сухого ока вже є глобальною проблемою, а у зв'язку з постійним носінням захисних масок може й прогресувати. Точних досліджень, які показують пряму кореляцію між порушенням нормальної функції слізної плівки і сухим оком з одного боку, і підвищеним ризиком передачі коронавірусу з іншого, на даний момент немає. Але з огляду на очевидне зниження при хворобі сухого ока імунних захисних механізмів очної поверхні, яка є вразливим місцем для проникнення вірусу, ця область заслуговує подальшого вивчення.

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 15-21 February; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Internet]. Feb 18, 2020. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

3. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020 Sep; 133: 155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
4. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020 Aug; 192: 152–160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039
5. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020 Jun; 220: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
6. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 May 22: 1413–1414. doi: 10.1002/jmv.25938
7. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020 Apr 26: 10.1111/aos.14445. doi: 10.1111/aos.14445
8. Xuan D. Wang Guangfa of Peking University Hospital disclosed the treatment situation on Weibo, suspected of causing infection without wearing goggles. bjnews.com.cn. [Internet]. 2020 Jan 23. Available from: <http://www.bjnews.com.cn/news/2020/01/23/678189.html>
9. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol*. 2020 Aug; 55(4): e125–e129. doi: 10.1016/j.cjco.2020.03.003
10. Khavandi S, Tabibzadeh E, Naderan M, Shoard S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020 Jun; 43(3): 211–212. doi: 10.1016/j.clae.2020.04.010
11. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context. *J Fr Ophtalmol*. 2020 May; 43(5): 389–391. doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.002
12. Scalinci SZ, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*. 2020; 20: e00774. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00774
13. Schnichels S, Rohrbach JM, Bayyoud T, Thaler S, Ziemssen F, Hurst J. Kann SARS-CoV-2 das Auge infizieren? – Ein Überblick über den Rezeptorstatus in okularem Gewebe. *Ophthalmologe*. 2020 Jun 24: 1–4. doi: 10.1007/s00347-020-01160-z
14. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020 April 26:681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
15. Zhang BN, Wang Q, Liu T, Dou SQ, Qi X, Jiang H, et al. A special on epidemic prevention and control: analysis on expression of 2019-nCoV related ACE2 and TMPRSS2 in eye tissues. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2020 Jun 11; 56 (6): 438–446. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20200310-00170
16. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020 Jul; 18(3): 360–362. doi: 10.1016/j.jtos.2020.03.010
17. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020 Mar; 92(6): 589–594. doi: 10.1002/jmv.25725
18. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May; 138(5): 575–578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
19. Aiello F, Gallo Afflitto G, Mancino R, Li JP, Cesareo M, Giannini C, et al. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2020 May 18. 34: 1206–1211. doi: 10.1038/s41433-020-0926-9
20. Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Prevalence of Dry Eye Disease and its Risk Factors in Visual Display Terminal Users: The Osaka Study. *American journal of ophthalmology*. 2013; 156(4): 759–766. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.040
21. Nakamura S, Kinoshita S, Yokoi N, Ogawa Y, Shibuya M, Nakashima H, et al. Lacrimal Hypofunction as a New Mechanism of Dry Eye in Visual Display Terminal Users. *PLoS One*. 2010; 5(6): e11119. doi: 10.1371/journal.pone.0011119
22. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med*. 1993 Feb 25; 328(8): 584. doi: 10.1056/nejm199302253280817
23. Greenhalgh T, Schmid MB, Czypionka T, Bassler D, Gruer L. Face masks for the public during the covid-19 crisis. *BMJ* 2020; 369: m1435. doi: 10.1136/bmj.m1435
24. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan HK, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020; 26: 676–680. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2

25. Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, Farley WJ, Henriksson JT, Bergmanson JPG, et al. Entrapment of Conjunctival Goblet Cells by Desiccation-Induced Cornification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 May; 52(6): 3492–3499. doi: 10.1167/iovs.10-5782
26. Pelegriño FCA, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Low humidity environmental challenge causes barrier disruption and cornification of the mouse corneal epithelium in mice via a c-jun N-terminal kinase 2 (JNK2) pathway. *Exp Eye Res*. 2012 Jan; 94(1): 150–156. doi: 10.1016/j.exer.2011.11.022
27. Giannaccare G, Vaccaro S, Mancini A, Scoria V. Dry eye in the COVID-19 era: how the measures for controlling pandemic might harm ocular surface. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Nov; 258(11): 2567–2568. doi: 10.1007/s00417-020-04808-3
28. Zhang X, Jeyalatha MV, Qu Y, He X, Shangkun Ou S, Bu J, et al. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul; 18(7): 1398. doi: 10.3390/ijms18071398
29. Zhang X, Volpe EA, Gandhi NB, Schaumburg CS, Siemasko KF, Pangelinan SB, et al. NK Cells Promote Th-17 Mediated Corneal Barrier Disruption in Dry Eye. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36822. doi: 10.1371/journal.pone.0036822
30. Jameson JM, Sharp LL, Witherden DA, Havran WL. Regulation of skin cell homeostasis by gamma delta T cells. *Front Biosci*. 2004 Sep 1; 9: 2640–51. doi: 10.2741/1423
31. MacLeod AS, Havran WL. Functions of skin-resident $\gamma\delta$ T cells. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Jul; 68(14): 2399–2408. doi: 10.1007/s00018-011-0702-x
32. Dua HS, Gomes JA, Donoso LA, Laibson PR. The ocular surface as part of the mucosal immune system: conjunctival mucosa-specific lymphocytes in ocular surface pathology. *Eye*. 1995; 9 (Pt 3): 261–7. doi: 10.1038/eye.1995.51
33. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Experimental Eye Research*. 2020; 197: 108115. doi: 10.1016/j.exer.2020.108115
34. Tavazzi S, Origgi R, Anselmi M, Corvino A, Colciago S, Fagnola M, et al. Effects of Aqueous-Supplementing Artificial Tears in Wearers of Biweekly Replacement Contact Lenses vs Wearers of Daily Disposable Contact Lenses. *Clin Optom (Auckl)*. 2020 Jun 25; 12: 75–84. doi: 10.2147/opto.s249078
35. Alves M, Novaes P, de Morraye MA, Reinach PS, Rocha EM. Is dry eye an environmental disease? *Arq Bras Oftalmol*. 2014; 77(3). doi: 10.5935/0004-2749.20140050
36. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul; 15(3): 276–283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008
37. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern. *Am Acad Ophthalmol*. 2019; 126(11): 286–334. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.023
38. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136(2): 318–326. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00218-6
39. Jie Y, Xu L, Wu Y, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye*. 2009; 23: 688–693. doi: 10.1038/sj.eye.6703101
40. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clinical and Experimental Optometry*. 2015; 98(1): 45–53. doi: 10.1111/cxo.12210
41. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017 Jul; 15(3): 438–510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011
42. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2001 Mar; 45(Suppl 2): S203–10. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00203-4
43. Marinova E, Dabov D, Zdravkov Y. Ophthalmic complaints in face-mask wearing: prevalence, treatment, and prevention with a potential protective effect against SARS-CoV-2. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2020; 34(1): 1323–1335. doi: 10.1080/13102818.2020.1838323
44. Pflugfelder SC, Corrales RM, de Paiva CS. T helper Cytokines in Dry Eye Disease. *Exp Eye Res*. 2013 Dec; 117: 10.1016/j.exer.2013.08.013. doi: 10.1016/j.exer.2013.08.013
45. Awisi-Gyau D, Begley CG, Situ P, Simpson TL. Changes in Corneal Detection Thresholds After Repeated Tear Film Instability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Oct; 60(13): 4234–4240. doi: 10.1167/iovs.19-27802
46. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and Anti-inflammatory Forms of Interleukin-1 in the Tear Fluid and Conjunctiva of Patients with Dry-Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(10): 2283–2292.
47. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Dec; 45(12): 4293–301. doi: 10.1167/iovs.03-1145.

48. Corrales RM, Villarreal A, Farley W, Stern ME, Li DQ, Pflugfelder SC. Strain-related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. *Cornea*. 2007 Jun; 26(5): 579-84. doi: 10.1097/ICO.0b013e318033a729
49. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 β , TNF- α and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2006 Apr; 82(4): 588–596. doi: 10.1016/j.exer.2005.08.019
50. Roda M, Corazza I, Reggiani MLB, Pellegrini M, Taroni L, Giannaccare G, et al. Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels-A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020 May; 21(9): 3111. doi: 10.3390/ijms21093111
51. VanDerMeid KR, Su SP, Ward KW, Zhang JZ. Correlation of tear inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases with four dry eye diagnostic tests. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Mar 21; 53(3): 1512-8. doi: 10.1167/iovs.11-7627
52. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jan; 44(1): 124-9. doi: 10.1167/iovs.02-0581
53. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec; 21(23): 9271. doi: 10.3390/ijms21239271
54. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Mol Vis*. 2013; 19: 1247-1257.
55. Flanagan JL, Willcox MDP. Role of lactoferrin in the tear film. *Biochimie*. 2009; 91(1): 35-43. doi: 10.1016/j.biochi.2008.07.007
56. Boukes RJ, Boonstra A, Breebaart AC, Reits D, Glasius E, Luyendyk L, et al. Analysis of human tear protein profiles using high performance liquid chromatography (HPLC). *Doc Ophthalmol*. 1987 Sep-Oct; 67(1-2): 105-13. doi: 10.1007/BF00142704
57. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun; 80(6): 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
58. Moshirfar M, West WB Jr, Marx DP. Face Mask-Associated Ocular Irritation and Dryness. *Ophthalmol Ther*. 2020 Sep; 9(3): 397–400. doi: 10.1007/s40123-020-00282-6
59. White DE. Blog: MADE: A new coronavirus-associated eye disease. [Internet]. The Healio Network. June 22, 2020. Available from: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20200622/blog-a-new-coronavirus-associated-eye-disease>
60. Boccardo L. Self-reported symptoms of mask-associated dry eye: A survey study of 3,605 people. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021 Jan 20: 101408. doi: 10.1016/j.clae.2021.01.003
61. Nichols JJ, Mitchell GL, King-Smith PE. Thinning Rate of the Precorneal and Prelens Tear Films. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jul; 46: 2353-2361. doi: 10.1167/iovs.05-0094
62. Koh S, Tung C, Kottaiyan R, Zavislan J, Yoon G, Aquavella G. Effect of Airflow Exposure on the Tear Meniscus. *J Ophthalmol*. 2012; 2012: 983182. doi: 10.1155/2012/983182
63. Contini C, Gallenga CE, Neri G, Maritati M, Conti P. A new pharmacological approach based on remdesivir aerosolized administration on SARS-CoV-2 pulmonary inflammation: A possible and rational therapeutic application. *Med Hypotheses*. 2020 Nov; 144: 109876. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109876
64. Versura P, Nanni P, Bavelloni A, Blalock WL, Piazzini M, Roda A, et al. Tear proteomics in evaporative dry eye disease. *Eye*. 2010; 24: 1396–1402. doi: 10.1038/eye.2010.7
65. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, de Paiva CS, Corrales RM, Gao J, et al. Desiccating Stress Induces T Cell-Mediated Sjögren's Syndrome-Like Lacrimal Keratoconjunctivitis. *J Immunol*. 2006; 176(7): 3950-3957. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.3950
66. Zhang X, Chen W, de Paiva CS, Volpe EA, Gandhi NB, Farley WJ, et al. Desiccating Stress Induces CD4+ T-Cell-Mediated Sjögren's Syndrome-Like Corneal Epithelial Apoptosis via Activation of the Extrinsic Apoptotic Pathway by Interferon- γ . *Am J Pathol*. 2011 Oct; 179(4): 1807–1814. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.030
67. De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher III JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol*. 2009 May; 2(3): 243–253. doi: 10.1038/mi.2009.5
68. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, Rahman HT, Chang VY, Farley WJ, et al. IFN- γ Promotes Goblet Cell Loss in Response to Desiccating Ocular Stress. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(13): 5579.
69. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 22. [Internet]. 2020 Feb 11. **Available from:** https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2
70. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11; 27(3): 325–328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001
71. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20; 382(8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

72. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. [Internet]. 2020 Mar 11. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
73. Petersen E, Hui D, Hamer DH, Blumberg L, Madoff LC, Pollack M, et al. Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr; 93: 205–207. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.052
74. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3): 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
75. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten Ch, Gulyaeva AA, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
76. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006; 66: 193–292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3
77. Seah I, Su X, Lingam G. Revisiting the dangers of the coronavirus in the ophthalmology practice. *Eye (Lond).* 2020 Jul; 34(7): 1155–1157. doi: 10.1038/s41433-020-0790-7
78. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020 May; 94: 44–48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004
79. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16; 181(2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
80. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis G, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology.* 2020; 251(3): 228–248. doi: 10.1002/path.5471
81. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020 Apr; 94(7): e00127–20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
82. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duha EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020 Oct; 18(4): 537–544. doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.007
83. Al-Sharif E, Strianese D, AlMadhi NH, D'Aponte A, dell'Omo R, Benedetto RD, et al. Ocular tropism of coronavirus (CoVs): a comparison of the interaction between the animal-to-human transmitted coronaviruses (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, CoV-229E, NL63, OC43, HKU1) and the eye. *Int Ophthalmol.* 2021 Jan; 41: 349–362. doi: 10.1007/s10792-020-01575-2
84. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2020 Jun; 28(5): 726–734. doi: 10.1080/09273948.2020.1772313
85. Belser JA, Gustin KM, Maines TR, Pantin-Jackwood MJ, Katz JM, Tumpey TM. Influenza virus respiratory infection and transmission following ocular inoculation in ferrets. *PLoS Pathog.* 2012; 8(3): e1002569. doi: 10.1371/journal.ppat.1002569
86. Paulsen F. The human nasolacrimal ducts. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2003; 170(III-XI): 1–106.
87. Paulsen FP, Schaudig U, Thale AB. Drainage of tears: impact on the ocular surface and lacrimal system. *Ocul Surf.* 2003 Oct; 1(4):180–91. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70013-7
88. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013 Mar; 77(1): 144–156. doi: 10.1128/MMBR.00058-12
89. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020 Jul; 24: 91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005
90. Chentoufi AA, Dasgupta G, Nesburn AB, Bettahi I, Binder NR, Choudhury ZS, et al. Nasolacrimal duct closure modulates ocular mucosal and systemic CD4(+) T-cell responses induced following topical ocular or intranasal immunization. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Mar; 17(3): 342–353. doi: 10.1128/CVI.00347-09
91. Lawrenson JG, Buckley RJ. COVID-19 and the eye. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020 Jul; 40(4): 383–388. doi: 10.1111/opo.12708
92. Napoli PE, Nioi M, d'Aloja E, Fossarello M. The Ocular Surface and the Coronavirus Disease 2019: Does a Dual 'Ocular Route' Exist? *J Clin Med.* 2020 May; 9(5): 1269. doi: 10.3390/jcm9051269
93. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One.* 2010; 5(5): e10717. doi: 10.1371/journal.pone.0010717

94. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902
95. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, Se-Thoe SY, Ling AE, Leo YS, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004 Jul; 88(7): 861-863. doi: 10.1136/bjo.2003.035931
96. Valente P, Iarossi G, Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N, et al. Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report. *J AAPOS.* 2020 Aug; 24(4): 212-215. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.05.002
97. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul; 8(7): 687-695. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30193-4
98. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med.* 2020 Apr; 173(3): 242-243. doi: 10.7326/M20-1176
99. Bertoli F, Veritti D, Danese C, Samassa F, Sarao V, Rassu N, et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *J Ophthalmol.* 2020; 2020: 4827304. doi: 10.1155/2020/4827304
100. Chen Z, Yuan G, Duan F, Wu K. Ocular Involvement in Coronavirus Disease 2019: Up-to-Date Information on Its Manifestation, Testing, Transmission, and Prevention. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 569126. doi: 10.3389/fmed.2020.569126
101. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020 Jun; 104(6): 748-751. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304
102. Xie HT, Jiang SY, Xu KK, Liu X, Xu B, Wang L, et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. *Eye Vis (Lond).* 2020; 7: 23. doi: 10.1186/s40662-020-00189-0
103. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, Wang L, Rao P, Young BE, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology.* 2020 Jul; 127(7): 977-979. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.026
104. Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Sep; 19: 100735. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100735
105. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med.* 2020 Jul; 59(1): 137-140. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.060
106. Maginnis MS. Virus–Receptor Interactions: The Key to Cellular Invasion. *J Mol Biol.* 2018 Aug 17; 430(17): 2590–2611. doi: 10.1016/j.jmb.2018.06.024
107. Roychoudhury S, Das A, Sengupta P, Dutta S, Roychoudhury S, Choudhury AP, et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Dec; 17(24): 9411. doi: 10.3390/ijerph17249411
108. Vetter P, Eberhardt CS, Meyer B, Murillo PAM, Torriani G, Pigny F, et al. Daily Viral Kinetics and Innate and Adaptive Immune Response Assessment in COVID-19: a Case Series. *mSphere.* 2020 Nov-Dec; 5(6): e00827-20. doi: 10.1128/mSphere.00827-20
109. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020 May 28; 181(5): 1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
110. Laurie GW, Olsakovsky LA, Conway BP, McKown RL, Kitagawa K, Nichols JJ. Dry eye and designer ophthalmics. *Optom Vis Sci.* 2008 Aug; 85(8): 643. doi: 10.1097/OPX.0b013e318181ae73
111. Rusciano D, Pezzino S, Olivieri M, Cristaldi M, Gagliano C, Lupo G, et al. Age-Related Dry Eye Lactoferrin and Lactobionic Acid. *Ophthalmic Res.* 2018 Jul; 60(2): 94-99. doi: 10.1159/000489093
112. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62: 2576. doi: 10.1007/s00018-005-5372-0
113. Vagge A, Senni C, Bernabei F, Pellegrini M, Scordia V, Traverso CE, et al. Therapeutic Effects of Lactoferrin in Ocular Diseases: From Dry Eye Disease to Infections. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep; 21(18): 6668. doi: 10.3390/ijms21186668
114. Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017; 8: 1438. doi: 10.3389/fimmu.2017.01438
115. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(17): 1956-1973. doi: 10.2174/138161209788453202
116. D'Souza S, Tong L. Practical issues concerning tear protein assays in dry eye. *Eye Vis (Lond).* 2014; 1: 6. doi: 10.1186/s40662-014-0006-y

117. Sun CB, Wang YY, Liu GH, Liu Z. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Front Public Health*. 2020; 8: 155. doi: 10.3389/fpubh.2020.00155
118. Caselli E, Soffritti I, Lamberti G, D'Accolti M, Franco F, Demaria D, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgA Response in Tears of COVID-19 Patients. *Biology (Basel)*. 2020 Nov; 9(11): 374. doi: 10.3390/biology9110374

УДК 617.764.1-008.811.4-06:[616.98:578.834.1

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА СЛЕЗНОЙ ПЛЕНКИ НА ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВ SARS-COV-2 И НА ДАЛЬНЕЙШИЕ РИСКИ ЗАРАЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ СУХОГО ГЛАЗА

Проценко Е. С., Ремнёва Н. А., Панченко Н. В.

Резюме. SARS-CoV-2 – новый коронавирус, который стал причиной глобальной пандемии COVID-19 во всем мире, клиническими проявлениями которой могут быть не только респираторный синдром и системные проявления, а также глазные симптомы. Многими исследованиями было доказано наличие экспрессии ACE2, а также TMPRSS2 в эпителии конъюнктивы и роговицы, а также выявления РНК SARS-CoV-2 в слезной жидкости инфицированных пациентов, что говорит о тропности тканей глаза к вирусу и возможной передаче его через глазную поверхность. В связи с введением защитных противоэпидемических мероприятий, таких как защитные маски, началось быстрое увеличение и прогресс болезни сухого глаза, который приводит к снижению иммунных механизмов глазной поверхности, и может потенциально увеличивать риски передачи вируса SARS-CoV-2. В данном исследовании была обработана и представлена научному сообществу информация последних научных данных мировой литературы касательно влияния качества слезной пленки на защитные свойства против SARS-COV-2 и на дальнейшие риски заражения COVID-19 при болезни сухого глаза. Был проведен обзор механизмов защиты здоровой глазной поверхности и возможные пути борьбы с вирусом SARS – COV – 2. А также были показаны потенциальные причины увеличения поражения глазной поверхности во время пандемии. За счет ношения защитных масок происходит дополнительное рассеивание воздуха вокруг глаз и ускоренное испарение слезной жидкости, которая сопровождается ее истончением и разрывом, что способствует прогрессированию распространенности болезни сухого глаза. Данное состояние глазной поверхности было определено термином «MADE» – сухой глаз, ассоциируемый с ношением маски. Болезнь сухого глаза, в свою очередь, является многофакторным заболеванием глазной поверхности, которая приводит к нестабильности слезной пленки, гиперосмолярному стрессу и каскаду воспалительных реакций. Это инициирует повреждение поверхности глаза, нарушение иммунного статуса, патологический апоптоз клеток конъюнктивы и роговицы, и потерю основной функции защиты. Таким образом, учитывая очевидное снижение при болезни сухого глаза иммунных защитных механизмов глазной поверхности, которая является уязвимым местом для проникновения вируса, эта область заслуживает дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: слезная пленка, сухой глаз, конъюнктивит, COVID-19, коронавирус.

UDC 617.764.1-008.811.4-06:[616.98:578.834.1

The Effect of Tear Film Quality on Protective Properties against SARS-CoV-2 and on Further Risks of Infection in Dry Eye Disease

Protsenko E. S., Remnyova N. A., Panchenko N. V.

Abstract. SARS-CoV-2 is a new coronavirus causing global pandemic COVID-19 throughout the world, the clinical manifestations of which may include not only respiratory syndrome and systemic manifestations, but also eye symptoms.

The purpose of the study. This study processed and presented to the scientific community the latest scientific evidence from the world literature regarding the effect of tear film quality on protective properties against SARS-CoV-2 and on further risks of COVID-19 infection in dry eye disease.

Many studies have proven the presence of ACE2 as well as TMPRSS2 expression in the conjunctival and corneal epithelium and detection of SARS-CoV-2 RNA in the tear fluid of infected patients, which indicates the ocular tissue tropism to the virus and its possible transmission through the ocular surface. The detection of SARS-CoV-2 in conjunctival or tear samples may depend on viral load and secretion, as well as on sampling time during the course of the disease. It has been suggested that SARS-CoV-2 is prone to exist on the surface of the eye in the early stages of conjunctivitis, and the viral load decreases after a few days. However, cases of virus detection without conjunctivitis may indicate that SARS-CoV-2 can cause latent and asymptomatic infection.

With the introduction of protective anti-epidemic measures such as protective masks, the rapid increase and progression of dry eye disease has begun, which leads to decreased ocular surface immune mechanisms, and could potentially increase the risks of SARS-CoV-2 virus transmission.

The mechanisms of protection of the healthy ocular surface and possible ways to combat SARS-CoV-2 were reviewed. And the potential causes of increased ocular surface infections during a pandemic were also shown. Through wearing of protective masks, there is additional dispersion of air around the eyes and accelerated evaporation of tear fluid with its thinning and rupture, which contributes to the progression of the prevalence of dry eye disease. The information confirmed by research has already appeared in the literature. This ocular surface condition has been defined by the term “MADE” – dry eye associated with wearing a mask. Dry eye disease, in turn, is a multifactorial ocular surface disease that results in tear film instability, hyperosmolar stress, and a cascade of inflammatory responses. This initiates ocular surface damage, impaired immune status, pathological apoptosis of conjunctival and corneal cells, and loss of basic protective function.

Conclusion. Thus, given the obvious decrease in the immune defense mechanisms of the ocular surface in dry eye disease, which is a vulnerable place for virus penetration, this area deserves further in-depth study.

Keywords: tear film, dry eye, conjunctiva, COVID-19, coronavirus.

ORCID and contributionship:

Elena S. Protsenko: 0000-0001-6998-9783^{A,B,D,F}

Natalia A. Remnyova: 0000-0002-6027-2601^{A,B,D}

Natalia V. Panchenko 0000-0002-1867-8341^{A,B,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Natalia V. Panchenko

V. N. Karazin Kharkiv National University,
Department of General and Clinical Pathology
4, Svobody Sq., Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380931641145, e-mail: natali.panch91@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.065

УДК 616.24-002.5-006

Филенко Б. М., Ройко Н. В., Черняк В. В.,
Проскурня С. А., Прилуцький О. К., Винник Н. І.

ТУБЕРКУЛЬОЗ І РАК ЛЕГЕНЬ: ОСОБЛИВОСТІ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

За епідеміологічними даними виявлено взаємозв'язок туберкульозу та підвищеного ризику розвитку раку легень. Частота поєднаних форм карциноми легень і туберкульозу складає від 1% до 16%.

У неопластичній трансформації беруть участь декілька факторів, одним з яких є інфекційні агенти. Проте патофізіологічні механізми взаємозв'язку хронічного запалення, яке виникає при туберкульозі, та розвитку раку легень до кінця не з'ясовані. Запальна реакція супроводжується вивільненням медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини, інтерферон-гамма, інтерлейкіни, що призводять до пошкодження легеневої тканини. В процесі пошкодження позаклітинного матриксу також приймають участь матричні металопротеїнази, які можуть сприяти розвитку ремоделювання легень під час туберкульозу. Встановлено, що ураження легень туберкульозом супроводжується вираженою гіпоксією, яка стимулює активацію ядерного фактора NF- κ B. Крім того, процес регенерації також є фактором розвитку раку легень. Відновлення тканин пов'язане з клітинною проліферацією, під час якої помилки в хромосомній реплікації можуть призвести до подальших мутацій ДНК. Роль, яку можуть відігравати рубці в патогенезі пухлинного процесу, неясна. Але неоангіогенез, який є обов'язковою ланкою відновлення тканин, має вирішальне значення для росту пухлини. Кілька досліджень свідчать про те, що рак легень після туберкульозу не має бронхіального походження, а скоріше виникає із рубцевої тканини.

Посилена клітинна проліферація під час процесу відновлення при хронічному запаленні може призвести до метаблазії та дисплазії, що розцінюються як передракові стани.

Цитогенетичний аналіз раку легень та диспластичних уражень бронхів показав, що при цих патологіях часто спостерігається делеція короткого плеча на 3-й хромосомі. Встановлено, що критичним геном на короткому плечі 3-ї хромосоми є FHIT, який кодує малу мРНК і невеликий однойменний білок, що бере участь в процесах апоптозу та регуляції транскрипції. За деякими повідомленнями джерелом розвитку раку легень можуть бути булавоподібні клітини в яких виникають

мутації під впливом різних екзо- та ендогенних чинників, в тому числі і хронічного запалення.

Підводячи підсумки, можна стверджувати, що хронічне запалення, пневмосклероз, порушення імунологічного контролю і міжклітинних регуляторних взаємодій сприяють накопиченню генетичних перебудов та мутацій, що ведуть до злоякісної трансформації.

Ключові слова: пошкодження, хронічне запалення, мутація, рубець, морфологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках ініціативно-пошукової роботи «Закономірності морфогенезу органів, тканин судинно-нервових утворів в нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників». № держ. реєстрації 0118U004457.

Вступ. Туберкульоз (ТБ) є найпоширенішою причиною смертності серед інфекційної патології в світі, рівень якої сягає понад 1,8 мільйона на рік. Близько третини світового населення є здоровими носіями *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), з якого приблизно у 10% врешті-решт розвивається активна хвороба. За епідеміологічними даними виявлено взаємозв'язок туберкульозу та підвищеного ризику розвитку раку легень [1]. Вважається, що швидкість розвитку бронхогенної карциноми вища у хворих із виявленим туберкульозним ураженням легень, ніж у осіб без ураження органів дихання. Крім того, останнім часом все частіше реєструється поєднання раку легень та туберкульозу, особливо у чоловіків після 40 років, що підтверджує їх патогенетичний зв'язок [2].

Рак легень – значна проблема охорони здоров'я, оскільки є найпоширенішою злоякісною пухлиною у світі, від якої помирають близько 1,6 млн. людей щороку. Карцинома даної локалізації займає перше місце серед злоякісних пухлин у чоловіків, а у жінок – третє, після раку молочної залози та кишечника [3]. Приблизно 85% випадків складає недрібноклітинний рак легень, основними гістологічними варіантами якого є аденокарцинома, плоскоклітинний рак і крупноклітинний рак [4, 5]. Рак легень може бути діагностований одночасно з туберкульозом легень або розвиватися згодом. Зазвичай, карцинома даної локалізації виявляється в перші п'ять років після діагностики

туберкульозу і спостерігається найчастіше у курців [6], але може виникати і в більш пізні терміни [7]. Частота поєднаних форм карциноми легень і туберкульозу складає від 1% до 16%. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, залишається відкритим питання про форми туберкульозу, які сприяють канцерогенезу та лімфогенне метастазування раку легень в уражені туберкульозом лімфовузли [8, 9].

Враховуючи значний вплив туберкульозу і раку легень на здоров'я населення та їх соціально-економічне значення, зв'язок цих двох захворювань може мати несприятливі наслідки, а тому потребує поглибленого вивчення. Дослідження взаємозв'язку між цими захворюваннями матиме вирішальне значення у лікуванні туберкульозу, скринінгу раку легень, а також розумінні канцерогенезу.

Основна частина. У неопластичній трансформації беруть участь декілька факторів, одним з яких є інфекційні агенти, до яких *Mbt* включено не було, оскільки, патофізіологічні механізми взаємозв'язку хронічного запалення, яке виникає при туберкульозі та розвитку раку легень до кінця не з'ясовані [10, 11]. Однак, існує безліч клінічних та експериментально-морфологічних доказів того, що хронічна запальна реакція сприяє розвитку та прогресуванню раку за допомогою різних механізмів – пошкодження ДНК легеневого епітелію, викликаного вільними радикалами, прозапальною та імуносупресивною дією цитокінів [12].

У гранульомах під час активного ТБ інтенсивна запальна реакція проти мікобактерій може спричиняти пошкодження тканин. *Mbt* викликає вивільнення медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерферон-гамма, інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-2 та ІЛ-12, викликаючи запалення легеневої тканини, яке можна розцінювати як ініціатор або промотор раку [13]. В процесі пошкодження позаклітинного матриксу легеневої тканини приймають участь також матричні металопротеїнази (ММП), які можуть сприяти розвитку ремоделювання легень під час туберкульозу. Встановлено, що ураження легень туберкульозом супроводжується вираженою гіпоксією. Відтворення гіпоксії в умовах культури *in vitro* призвело до підвищення рівня ММП-1 у клітинах, інфікованих *Mbt*, за допомогою активації ядерного фактора NF- κ B. Ці дослідження вказують на важливу роль ММП-1 у прогресуванні ураження легень під час туберкульозу [14].

Крім того, процес регенерації, що характеризується продукцією ФНП- β , ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-3 та ІЛ-13 та високим рівнем активності фібробластів, які синтезують компоненти позаклітинного матриксу і сприяють розвитку фіброзу, також є фактором роз-

витку раку легень. Відновлення тканин пов'язане з клітинною проліферацією, під час якої помилки в хромосомній реплікації можуть призвести до подальших мутацій ДНК. Деякі прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин та ІЛ-6, можуть також впливати безпосередньо на епітеліальні клітини, регулюючи експресію антиапоптотичних генів через ядерний фактор «каппа-бі» (NF- κ B) шлях. Роль, яку можуть відігравати рубці в патогенезі пухлинного процесу, неясна [2, 13]. Але неоангіогенез, який є обов'язковою ланкою відновлення тканин, має вирішальне значення для росту пухлини [15].

Кілька досліджень свідчать про те, що рак легень після туберкульозу не має бронхіального походження, а скоріше виникає із рубцевої тканини. Крім того встановлено, що верхні частки легень зазвичай уражаються порівняно частіше за інші [16]. Виявлено також суперечливі дані про гістологічні варіанти раку легень, пов'язаних з туберкульозом. Деякі дослідження свідчать, що більшість неоплазій легень, діагностованих одночасно з ТБ були представлені плоскоклітинним раком [2], але в рубцях виявляли зазвичай аденокарциноми [17]. За іншими даними туберкульоз асоціюється лише з аденокарциномою [6].

Крім того, посилена клітинна проліферація під час процесу відновлення при хронічному запаленні може призвести до метаплазії та подальших змін, таких як дисплазії, що розцінюються як передракові стани. В свою чергу, метаплазія слизової оболонки бронха сприяє проникненню інших екзогенних канцерогенних чинників, включаючи хімічні канцерогени та різні полутанти повітря, бактеріальні і вірусні інфекції, що можуть викликати хронічне запалення або порушують мікробіоз слизової оболонки [18, 19, 20].

Деякі вчені припускають, що L форми *Mbt* (*Mbt*-L) можуть відігравати важливу роль у патогенезі раку легень [21]. Нещодавні дослідження показали, що ген *trpb64*, характерний для *Mbt*-L, був виявлений у зразках тканин туберкульозу, раку легень та при їх поєднанні. Однак, його наявність не залежала від гістологічних варіантів раку, розмірів пухлини, тощо. Повідомляється, що для тканин раку легень, інфікованих *Mbt*-L, характерна вища експресія крихкого білка тріади гістидину (FHIT – fragile histidine triad), ніж у незаражених тканинах. Тому, припускають, що *Mbt*-L може брати участь у розвитку раку легень шляхом модифікації гена, пов'язаного з раком [22].

Цитогенетичний аналіз раку легень та диспластичних уражень бронхів показав, що при цих патологіях часто спостерігається делеція короткого плеча на 3-й хромосомі (3p). Тому припускають, що зміни в генах 3p можуть мати значення при

передпухлинних ураженнях бронхів і створювати умови або бути початковою стадією у розвитку злоякісних пухлин. Встановлено, що критичним геном на 3p є FHIT, який кодує малу мРНК і невеликий однойменний білок, що бере участь в процесах апоптозу та регуляції транскрипції. Точка розриву перериває третій інтрон гену FHIT, таким чином інактивуючи один з двох його алелів. Крихість цього гена може призвести до його перебудови, індукованої різними канцерогенами навколишнього середовища [23]. Таким чином, втрата FHIT в бронхіальній тканині вказує на генетичні зміни, пов'язані з ранніми етапами канцерогенезу. Виявлення експресії FHIT імуногістохімічним методом у тканинах з передраковими змінами та злоякісних пухлинах може надати важливу діагностичну та прогностичну інформацію. Подальше вивчення функції FHIT дасть змогу зрозуміти його роль в регуляції проліферації, диференціюванні, інвазії та інших процесах.

Нещодавно за допомогою масивного секвенування ДНК було виявлено, що у деяких випадках аденокарциноми легень присутні різноманітні гени мікобактерій, інтегровані в ДНК неопластичних клітин [13]. За поодинокими повідомленнями у хворих на туберкульоз легень асоційованого з раком легень було виявлено мутацію рецептора епідермального фактора росту (EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor) в клітинах аденокарциноми та відмічалась погана клінічна реакція на лікування інгібітором тирозинкінази EGFR, особливо у чоловіків [24]. Експериментальні дослідження підтверджують факт взаємозв'язку між ТБ та мутацією EGFR у пацієнтів з аденокарциномою легень [25].

За деякими повідомленнями джерелом розвитку раку легень можуть бути булавоподібні клітини (клітини Клара), які розташовуються в термінальних і респіраторних бронхіолах та зонах бронхіолоальвеолярних переходів. В результаті виникнення мутацій в булавоподібних клітинах під впливом різних екзо- та ендогенних чинників, в тому числі і хронічного запалення, можлива ініціація неопластичного процесу з розвитком периферійної аденокарциноми [26].

У розвитку раку легень на фоні туберкульозу також важливе значення має активність і трива-

лість хронічного запального процесу та клініко-морфологічна форма вторинного туберкульозу.

За недавніми дослідженнями встановлено, що післятуберкульозні зміни в легенях характеризувались склеротичними змінами легеневої тканини з наявністю поодиноких гранульом і порожнин різної форми та розміру, які були вистелені епітеліальними клітинами. Останні, вочевидь, і були джерелом розвитку раку. Крім того, в бронхах, що прилягали до туберкульозно зміненої тканини легень відмічалась метаплазія призматичного епітелію на багатошаровий плоский, що теж могло бути джерелом злоякісного новоутворення. Карцинома на фоні рубця була представлена аденокарциномою та плоскоклітинним раком різного ступеня диференціювання. Пухлинний вузол при туберкуломі був пов'язаний з її фіброзною капсулою та представлений такими ж гістологічними варіантами. Проте, при фіброзно-кавернозному туберкульозі відмічалось формування плоскоклітинного раку, причому, необхідно зазначити, що у більшості випадків виникнення його було пов'язано зі стінкою каверни з активним запальним процесом. Крім того, було встановлено, що виражені туберкульозні зміни в лімфовузлах створювали гірші умови для метастазування [2, 27].

Підводячи підсумки, можна стверджувати, що хронічне запалення, пневмосклероз, порушення імунологічного контролю і міжклітинних регуляторних взаємодій сприяють накопиченню генетичних перебудов та мутацій, що ведуть до злоякісної трансформації.

Заключення. Зв'язок між туберкульозом та раком легень очевидний, але залишаються невідомими молекулярні механізми, за допомогою яких туберкульоз сприяє розвитку неопластичного процесу в легенях. Основною гіпотезою залишається індукований вплив хронічного запалення, що створює умови для мутації ДНК, посиленої клітинної проліферації, ангіогенезу та порушення диференціювання.

Перспективи подальших досліджень. Поглиблене вивчення патогенетичних та морфологічних особливостей раку легень асоційованого з туберкульозом з урахуванням клінічних та імуногістохімічних даних.

References

1. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 2017; 216 (suppl. 6): 629-635. PMID: 29112747. PMCID: PMC5791742. doi: 10.1093/infdis/jix362
2. Boyko MG, Boyko DM, Filenko BM. Histotopographic features of squamous cell lung cancer with keratinization against cicatrix. *The world of medicine and biology.* 2014; 2(44): 103-105.
3. Ho JC-m, Leung C-C. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer. *Lung Cancer.* 2018; 122: 83-87. PMID: 30032851. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.030

4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO *Classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2015. 413 p.
5. Gasyuk Y, Filenko B. Histochemical polymorphism of keratin pearls in squamous cell carcinoma of the lung. *Canadian Scientific Journal*. 2014; 1(2): 18-24.
6. Liang HY, Li XL, Yu XS, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*. 2009; 125(12): 2936-2944. PMID: 19521963. doi: 10.1002/ijc.24636
7. Gorlitzer M, Arulanantham A, Jayarajah U, Dharmasiri R, Jeyanthakumar R, Siriwardena KN, et al. Squamous Cell Carcinoma in the Post Tuberculosis Lung after 30 Years of Treatment Completion. *Case Reports in Surgery*. 2020; 2020. PMID: 32082689. PMCID: PMC7011466. doi: 10.1155/2020/8570212
8. Opanasenko MS, Konik BM, Levanda LI, Zagaba LM. Poyednannya tuberkulozu i raku legen: stan problemy i klinichnyy vygodok [The combination of tuberculosis and lung cancer: the state of the problem and the clinical case]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2016; 3: 68-70. [Ukrainian]
9. Raznatovskaya EN, Prosvetov YuV, Pysarenko TD. Aktualnost problemy sochetannogo techeniya tuberkuleza y raka legkykh [Relevance of the problem of the combined course of tuberculosis and lung cancer]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*. 2015; 13(2): 42-43. [Russian]
10. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(19): 1348-55. PMID: 19759364. doi: 10.1093/jnci/djp288
11. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009; 10(4): 321-2. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70096-8
12. Engels EA. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8(4): 605-15. PMID: 18402527. doi: 10.1586/14737140.8.4.605
13. Molina-Romero C, Arrieta O, Hernández-Pando R. Tuberculosis and lung cancer. *Salud Publica Mex*. 2019; 61: 286-291. PMID: 31276345. doi: 10.21149/10090
14. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *European Respiratory Review*. 2018; 27: 170077. PMID: 29491034. PMCID: PMC6019552. doi: 10.1183/16000617.0077-2017
15. Filenko BN, Royko NV, Proskurnya SA. Neoangiogenesis parameters and their significance in keratinizing squamous cell lung cancer. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2018; 18 (62): 177-181.
16. Ahmed F, Yasin H, Mohamed HE. A case of lung adenocarcinoma originating from an old posttraumatic scar in a young patient. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2019; 2019. PMID: 31093394. PMCID: PMC6476109. doi: 10.1155/2019/8395389
17. Varol Y, Varol U, Unlu M, Kayaalp I, Ayranci A, Dereli MS, et al. Primary lung cancer coexisting with active pulmonary tuberculosis. *The International J Tuberc Lung Disease*. 2014; 18(9): 1121-1125. PMID: 25189563. doi: 10.5588/ijtld.14.0152
18. Plotnikov VP, Perminova IV, Chernykh EE, Laptev SP. A case of concurrent lung cancer and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberc Lung Diseases*. 2019; 97(1): 35-40. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-35-40
19. Li R, Zhou R, Zhang J. Function of PM2.5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases (Review). *Oncol Lett*. 2018; 15: 7506-7514. PMID: 29725457. PMCID: PMC5920433. doi: 10.3892/ol.2018.8355
20. Kovaleva OV, Romashin D, Zborovskaya IB, Davydov MM, Shogenov MS, Gratchev A. Human Lung Microbiome on the Way to Cancer. *J Immunol Research*. 2019; 2019: 1394191. PMID: 31485458. PMCID: PMC6710786. doi: 10.1155/2019/1394191
21. Wang H. Mycobacterium tuberculosis L. *Chin J Tubercul Respirat*. 2002; 25: 579-580.
22. Abudurehman M, Simayi R, Aimuroula H, Yan X-Y, Hu R, Ma Y, et al. Association of Mycobacterium tuberculosis L-form mpb64 gene and lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23: 113-120.
23. Croce CM, Sozzi G, Huebner K. Role of FHIT in Human Cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17(5): 1618-1624. PMID: 10334551. doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1618
24. Chang CH, Lee CH, Ho CC, Wang JY, Yu CJ. Gender-based impact of epidermal growth factor receptor mutation in patients with nonsmall cell lung cancer and previous tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(4): e444. PMID: 25634180. PMCID: PMC4602966. doi: 10.1097/MD.0000000000000444
25. Nalbandian A, Yan BS, Pichugin A, Bronson RT, Kramnik I. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control. *Oncogene*. 2009; 28(17): 1928-38. PMID: 19330024. doi: 10.1038/onc.2009.32
26. Demura SA, Kogan EA, Goryachkyna VL. Khronycheskye zaboлевanyya, predrak y rak legkykh, assotsyyrovanyye s patolohyey bulavovydneykh kletok respyratornykh y termynalnykh bronkhyol [Chronic diseases, precancer

and lung cancer associated with the pathology of the clavate cells of the respiratory and terminal bronchioles]. *Arkhyv patologyy*. 2018; 5: 63-68. [Russian]. PMID: 30335064. doi: 10.17116/patol20188005163

27. Savenkov YuF, Koshak YuF, Maltsev IO, Korpusenko IV, Bakulin PYe. Gistomorfologichni osoblyvosti poyednanykh form tuberkulozu ta raku legen [Histomorphological peculiarities of common forms of tuberculosis and cancer of the lung]. *Medychni perspektyvy*. 2017; 22(1): 61-68. [Ukrainian]. doi: 10.26641/2307-0404.2017.1.100904

УДК 616.24-002.5-006

ТУБЕРКУЛЕЗ И РАК ЛЕГКИХ: ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**Филенко Б. Н., Ройко Н. В., Черняк В. В.,
Проскурня С. А., Прилуцкий О. К., Винник Н. И.**

Резюме. По эпидемиологическим данным выявлена взаимосвязь туберкулеза и повышенного риска развития рака легких. Частота сочетанных форм карциномы легких и туберкулеза составляет от 1% до 16%.

В неопластической трансформации участвуют несколько факторов, одним из которых являются инфекционные агенты. Однако патофизиологические механизмы взаимосвязи хронического воспаления, которое возникает при туберкулезе, и развития рака легких до конца не выяснены. Воспалительная реакция сопровождается высвобождением медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли, интерферон-гамма, интерлейкины, приводящие к повреждению легочной ткани. В процессе повреждения внеклеточного матрикса также принимают участие матричные металлопротеиназы, которые могут способствовать развитию ремоделирования легких во время туберкулеза. Установлено, что поражение легких туберкулезом сопровождается выраженной гипоксией, которая стимулирует активацию ядерного фактора NF-κB. Кроме того, процесс регенерации также является фактором развития рака легких. Восстановление тканей связано с клеточной пролиферацией, во время которой ошибки в хромосомной репликации могут привести к дальнейшим мутациям ДНК. Роль, которую могут играть рубцы в патогенезе опухолевого процесса, неясна. Но неоангиогенез, который является обязательным звеном восстановления тканей, имеет решающее значение для роста опухоли. Ряд исследований свидетельствуют о том, что рак легких после туберкулеза не имеет бронхиального происхождения, а скорее возникает из рубцовой ткани.

Усиленная клеточная пролиферация в процессе восстановления при хроническом воспалении может привести к метаплазии и дисплазии, которые расцениваются как предраковые состояния.

Цитогенетический анализ рака легких и диспластических поражений бронхов показал, что при этих патологиях часто наблюдается делеция короткого плеча на 3-й хромосоме. Установлено, что критическим геном на коротком плече 3-й хромосомы является FHIT, кодирующий малую мРНК и небольшой одноименный белок, участвующий в процессах апоптоза и регуляции транскрипции. По некоторым сообщениям источником развития рака легких могут быть булавовидные клетки в которых возникают мутации под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов, в том числе и хронического воспаления.

Подводя итоги, можно утверждать, что хроническое воспаление, пневмосклероз, нарушения иммунологического контроля и межклеточных регуляторных взаимодействий способствуют накоплению генетических перестроек и мутаций, ведущих к злокачественной трансформации.

Ключевые слова: повреждение, хроническое воспаление, мутация, рубец, морфология.

UDC 616.24-002.5-006

Tuberculosis and Lung Cancer: Features of Carcinogenesis

**Filenko B. M., Roiko N. V., Cherniak V. V.,
Proskurnya S. A., Prylutskyi O. K., Vynnyk N. I.**

Abstract. Epidemiological data have shown an association between tuberculosis and an increased risk for the development of lung cancer. It is believed that the rate of development of bronchogenic carcinoma is higher in patients with pulmonary tuberculosis than in the individuals without respiratory disease. The incidence of co-existent lung cancer and tuberculosis is accounted from 1% to 16%.

Several factors are involved in neoplastic transformation, one of which is infectious agents, though correlation between tuberculosis-related chronic inflammation and the development of lung cancer is not fully understood.

The intense inflammatory response to mycobacteria, which is characterized by the release of inflammatory mediators such as tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukins, that occurred in granulomas

during the active tuberculosis can cause damage to the lung tissue. Matrix metalloproteinases, which can promote lung remodeling in tuberculosis, are also involved in the process of damage to the extracellular matrix of the lung tissue.

In addition, the regeneration process contributes to the development of fibrosis, which is also a factor for the development of lung cancer. The role that scars can play in the pathogenesis of the tumor process is unclear. However, neoangiogenesis, which is a necessary part of tissue regeneration, is crucial for tumor growth. Several studies show that post-tuberculosis lung cancer is not of bronchial origin, but rather arises from the scar tissue. Moreover, enhanced cell proliferation during the recovery process in chronic inflammation can lead to metaplasia and subsequent changes, such as dysplasia, which are regarded as precancerous conditions.

Recent studies have shown that the mpb64 gene, characteristic of Mbt-L, has been detected in the tuberculosis tissue specimens, lung cancer tissue specimens, and co-existence of both.

Cytogenetic analysis of lung cancer and dysplastic lesions of the bronchi showed that in these pathologies a deletion of the short arm on chromosome 3 is often noted, the critical gene on which is FHIT. The latter encodes a small mRNA and a small protein of the same name, involved in the processes of apoptosis and regulation of transcription.

According to some reports, lung cancer may arise from the claviform cells as a result of mutations under the influence of various exogenous and endogenous factors, including chronic inflammation.

Recent studies have found that scar carcinoma was represented by adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of varying degrees of differentiation. The tumor nodule in tuberculoma was associated with its fibrous capsule and represented by the same histological variants. However, in fibrocavernous tuberculosis, the formation of squamous cell carcinoma was noted, and, notably, in most cases, its occurrence was associated with active inflammatory process in the cavity wall.

Conclusion. It can be stated that chronic inflammation, pneumosclerosis, disrupted immunological control and intercellular regulatory interactions contribute to the accumulation of genetic rearrangements and mutations leading to malignant transformation.

Keywords: damage, chronic inflammation, mutation, scar, morphology.

ORCID and contributionship:

Borys M. Filenko: 0000-0002-8659-2267^{D,E,F}

Nataliia V. Roiko: 0000-0001-7478-0773^{A,B}

Valentyna V. Cherniak: 0000-0003-4594-565X^{D,E}

Sergiy A. Proskurnya: 0000-0003-2675-9843^{B,D}

Oleksii K. Prylutskyi: 0000-0002-1717-5347^{E,F}

Nataliia I. Vynnyk: 0000-0002-1596-0958^A

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Borys M. Filenko

Poltava State Medical University,
Department of Pathological Anatomy with Autopsy
23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380996208870, e-mail: borysfylenko@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.071

УДК 611.714/.716.018

Хмара Т. В., Ризничук М. О., Кузняк Н. Б.,

Мельничук С. П., Батрановська С. О., Заморський І. І.

ОНТОЛОГІЯ ВАРІАНТІВ БУДОВИ ТА ВАД РОЗВИТКУ ЧЕРЕПА. ЧАСТИНА ІІ. СПАДКОВІ СИНДРОМИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Уроджені аномалії трапляються у 2-3% усіх дітей і близько 1% із них мають спадкові синдроми або чисельні вади розвитку. Приблизно 30% від загального числа випадків, мають щілину губи або піднебіння.

Черепно-лицеві аномалії є важливою проблемою педіатрії. Вони входять до числа основних причин дитячої смертності та захворюваності. Черепно-лицеві аномалії, в основному, впливають на розвиток черепа, зокрема кісток лицевого черепа. Ці вади варіюють від легких до тяжких, які можуть бути небезпечними для життя і вимагають негайного хірургічного втручання.

Огляд хворих із уродженою патологією черепа набуває важливого практичного значення, оскільки правильний діагноз часто може бути встановлений лише при врахуванні всіх стигм та вад розвитку.

Черепно-лицеві синдроми можна поділити на декілька груп. Найчастіше вони супроводжуються передчасним зрощенням швів черепа (краніосиностозом) та синдромами, які супроводжуються щілинами. Найбільш частими синдромами в цій групі є: синдром Крузона, синостоз швів, мікросомія, аномалії головного мозку та серединні щілини обличчя.

Ці порушення розвитку можуть призвести до різних наслідків для здоров'я: структурної перебудови дихальних шляхів, зміни зовнішнього вигляду, зміни структурно-функціональної організації головного мозку, органів слуху та зору, змін прикусу, мови та порушень психічного розвитку цих пацієнтів.

Уроджені вади черепа можуть бути спричинені генетичними мутаціями та шкідливими факторами навколишнього середовища.

На основі проведеного аналізу джерел літератури дано коротку характеристику найбільш поширених спадкових синдромів, які супроводжуються деформаціями мозкового і лицевого черепа, вказано тип успадкування та мутацію гена, який викликає дані порушення.

Ключові слова: уроджені вади розвитку, стигми, череп, спадкові синдроми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафебри анатомії людини імені М. Г. Туркевича і кафебри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

Вступ. Природжені дефекти є основною причиною дитячої смертності та становлять до 21% останньої. Вони також займають 5 місце серед причин скорочення потенційної тривалості життя до 65 років і є основною причиною непрацездатності.

Показники частоти уроджених вад розвитку (УВР) значною мірою залежать від того, що саме відносять до УВР, оскільки точного визначення цього терміну не існує, і в тератологічних роботах (особливо експериментальних) нерідко як УВР описують уроджені пухлини, внутрішньоутробно розвинуті некрози, розлади кровообігу, дистрофічні процеси і навіть мацерацію. Саме тому важливо, одразу зрозуміти, що під терміном «уроджена вада розвитку» мають на увазі стійкі морфологічні зміни органу або усього організму, які виходять за межі варіації їх будови. До цього поняття не слід відносити постнатальні порушення пропорції чи розміри органів, які є проявом ендокринних порушень [1]. Більшість структурних аномалій спостерігають у 2-3% новонароджених, крім того у 2-3% дітей аномалії виявляють упродовж перших 5 років життя, що в сумі складає 4-6%. Генетичні чинники, такі як хромосомні аномалії та генні мутації, зумовлюють приблизно 15% УВР; екзогенні чинники оточення спричиняють близько 10% аномалій; комбінація генетичних чинників і чинників оточення (мультифакторне успадкування) – 20-25%; багатоплідна вагітність викликає 0,5-1% УВР [1].

Діагностичні та терапевтичні методи дозволили краще ідентифікувати УВР та знизили смертність у пацієнтів. Внаслідок збільшення тривалості життя УВР сьогодні є головним питанням охорони здоров'я через ресурси, необхідні для надання багатопрофільної допомоги [2].

Огляд хворих із уродженою патологією черепа набуває особливого значення, тому що правильний діагноз часто може бути встановлений лише при врахуванні всіх стигм та уроджених аномалій. Діагностика спадкових синдромів здійснюється на основі даних детального обстеження хворого і його родичів та максимально повного розкриття фенотипових змін. Виникнення патології відбувається під час пренатального онтогенезу – порушується нормальний ембріональний і фетальний розвиток під впливом екзо- та ендогенних чинників, до яких особливо чутливий організм у критичні періоди. Наслідками дії різноманітних енд- та екзогенних чинників є порушення процесів росту і розвитку організму і виникнення УВР як самостійної одиниці або виникнення спадкових синдромів, як сукупності певних симптомів.

Мета дослідження – описати сучасну діагностику найбільш поширених спадкових синдромів із уродженими вадами і/або стигмами черепа.

Результати дослідження. На основі проведеного аналізу джерел наукової літератури, вибрано спадкові синдроми, які мають у своєму складі УВР мозкового і/або лицевого черепа. Коротко дана їх клінічна та генетична характеристики.

Аненцефалія (anencephaly; OMIM 206500) – зумовлена недорозвиненням переднього відділу нервової трубки та пов'язаних із нею структур і характеризується відсутністю великого мозку, кісток склепіння черепа і м'яких тканин. Передня черепна ямка зазвичай вкорочена, турецьке сидло сплющено. При аненцефалії досить часто трапляється порушення розвитку структур заднього мозку, виражена гіпоплазія надниркових залоз й аплазія нейрогіпофізу. Аненцефалія несумісна з життям, що пов'язано з відсутністю структур головного мозку, які відповідають за основні функції життєзабезпечення в організмі людини і керують вегетативними функціями в ньому. Аненцефалія може бути наслідком незавершеного процесу формування склепіння черепа (краніошизу).

Залежно від ураження кісток основи черепа виділяють 3 групи аненцефалії: а) голоакранія – ураження потиличної кістки із змінами великого отвору; б) голоакранія поєднана з рахісизмом – ураження потиличної кістки та хребтового стовпа; в) мероакранія – дефекти черепа без змін великого отвору.

Аненцефалія трапляється з частотою 1:1000 [3]. Викликана гомозиготною мутацією в гені *TRIM36* на хромосомі 5q22. Тип успадкування – спорадичні випадки, можливо – автосомно-рецесивний.

Гіперостоз лобовий (лат. *Hyperostosis frontalis interna*; синдром Морган'ї-Мореля-Стюарта; Morgagni-Stewart-Morel syndrome

(OMIM 144800)) – синдром лобового гіперостозу, метаболічна краніопатія по класичному опису включає в себе триаду симптомів: потовщення внутрішньої пластинки лобової кістки, ожиріння, гіпертрихоз. Основним проявом синдрому, без якого він не існує як такий, є потовщення внутрішньої пластинки лобової кістки (гіперостоз).

Характерно ожиріння по центральному типу, тобто рівномірне ожиріння із жировим фартухом на животі. Серед хворих із синдромом Морган'ї-Стюарта-Мореля виявлено наступні ендокринні порушення: цукровий діабет I та/або 2 типу, галакторею, порушення менструальної функції, гіперпролактинемія. Найчастіше трапляється в жінок. Тип успадкування – автосомно-домінантний [4].

Дизостоз нижньощелепний (син.: дизостоз отомандибулярний, синдром Тріччера-Коллінза; Treacher Collins syndrome (OMIM 154500)) – це уроджене порушення розвитку черепно-лицевої ділянки, яке характеризується двобічною симетричною ото-нижньощелепною дисплазією без аномалій кінцівок, і пов'язано з рядом дефектів ділянок голови і шиї.

У дітей відзначається характерний лицевий дизморфізм із двобічною симетричною гіпоплазією виличних кісток, підчонамкового краю (80% випадків) і нижньої щелепи (78%) (ретрогнатія, ретрогенія), що призводить до аномалії прикусу, також трапляється апертогнатія (так званий "відкритий прикус"). Переважна гіпоплазія м'яких тканин відзначається у ділянці виличної кістки, підчонамкового краю і щоках. До особливостей також відносяться складні порушення скронево-нижньощелепного суглоба, що призводить до обмеженої можливості відкриття рота різного ступеня тяжкості, антимоногоїдного розрізу очей (89%) і колобоми нижніх повік між зовнішньою і середньою третьою (69%), що супроводжується відсутністю вій на зовнішній третині нижньої повіки. Піднебіння має готичну форму й іноді трапляється щілина піднебіння (28%). Часто відзначається аномалія зовнішнього вуха, наприклад, мікродія або аномалія, атрезія зовнішнього слухового ходу й аномалії розвитку слухових кісточок (60%), що викликає кондуктивну туговухість.

Розумові здібності, як правило, нормальні. Через вузькі верхні дихальні шляхи і обмежене відкривання рота в дошкільному віці можуть виникати труднощі з диханням і харчуванням. До менш поширених ознак відноситься енхондрома і/або передкозелкові фістули, аномалії будови хребта і серця, а також двобічні комісуральні щілини.

Синдром викликається мутаціями в гені *TCOF1* (5q32), або в генах *POLR1C* (6p21.1) або *POLR1D* (13q12.2). Тип успадкування – автосомно-домінантний [5].

Дизостоз черепно-лицевий (OMIM 155000; Maxillofacial dysostosis; син.: синдром Петерс-Хевельса) – характеризується передньо-заднім вкороченням верхньої щелепи, антимонголоїдним розрізом очей, незначною деформацією вušних раковин, різкою затримкою мови, а також нечіткою і нечленороздільною мовою. Успадковується за автосомно-домінантним типом.

Краніосиностоз (лат. *Craniosynostosis*; син. краніостеноз) – передчасне заростання одного або більше швів, що обмежує ріст черепа в тому чи іншому напрямку і призводить до його деформації. Це найбільш часта УВР черепа. Краніосиностоз може бути первинним або вторинним, пов'язаним із будь-яким захворюванням, зокрема гіпертиреозом, рахітом. Переважно краніосиностоз трапляється в ділянці стрілового шва, в результаті чого череп збільшується в передньо-задньому і зменшується в поперечному напрямках. Голова звужена, з виступаючим чолом і потилицею (скафоцефалія). З іншими УВР поєднується рідко. Порушення психічного розвитку трапляється у 9% хворих [6]. Тип успадкування автосомно-домінантний. Можливо існування автосомно-рецесивних форм. Розрізняють декілька форм:

- а) краніосиностоз простий – ізольоване передчасне заростання одного з швів черепа;
- б) краніосиностоз складний – ізольоване передчасне заростання двох і більше швів черепа;
- в) краніосиностоз синдромний – передчасне заростання швів черепа при синдромах Аперта, Карпентера [6].

Виділено вісім синдромів **краніосиностозу**: краніосиностоз I-VIII та Джексона-Вейса синдром (Jackson-Weiss syndrome; син.: *craniosynostosis, midfacial hypoplasia, and foot abnormalities*; OMIM 123150).

Краніосиностоз I (craniosynostosis 1; CRS1; OMIM 123100) – це ізольований краніосиностоз, який виникає за рахунок передчасного закриття вінцевих і стрілових швів та супроводжується скафоцефалією, доліхо- і оксифалією. Розумовий розвиток не порушений. Виникає внаслідок гетерозиготної мутації в гені *TWIST1* на хромосомі 7p21. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Краніосиностоз-2 (CRS2; OMIM 604757) викликаний мутацією в гені *MSX2* на хромосомі 5q35.

Краніосиностоз-3 (CRS3; OMIM 615314) спричинений мутацією в гені *TCF12* на хромосомі 15q21.

Краніосиностоз-4 (CRS4; OMIM 600775) викликається мутацією в гені *ERF* на хромосомі 19q13.

Сприйнятливості до **краніосиностозу-5 (CRS5; OMIM 615529)** зумовлена зміною гена *ALX4* на хромосомі 11p11.

Краніосиностоз-6 (CRS6; OMIM 616602) викликається мутацією в гені *ZIC1* на хромосомі 3q24. Сприйнятливості до **краніоси-**

ностозу-7 (CRS7; OMIM 617439) зумовлена зміною гена *SMAD6* на хромосомі 15q22.

Джексона-Вейса синдром – це краніосиностоз, який супроводжується гіпоплазією середньої частини обличчя, шкірною синдактилією другого і третього пальців стопи, короткою широкою плесневою кісткою. Синдром Джексона-Вейса викликаний гетерозиготною мутацією в гені *FGFR2*. Тип успадкування – автосомно-домінантний [7].

Отвір тім'яний збільшений (син.: синдром Боннера, лат. *Foramen parietalium permagnum*) – спадкова аномалія розвитку тім'яних кісток, яка характеризується локальними дефектами цих кісток різної величини, розташованими у пристріловій (парасагітальній) зоні; дефекти можуть бути одно- і двобічні; розмір отвору досягає 3,5×3,0 см. Рентгенологічно виявляються дефекти тім'яних кісток, округлої або овальної форми, біля ламбдоподібного шва і приблизно на відстані 1,0 см обабіч стрілового шва. Тип успадкування – автосомно-домінантний [1].

Синдром Аперта (Apert; acrocephalosyndactyly, type I; ACS1; OMIM 101200) – характеризується краніосиностозом вінцевих швів із формуванням брахіцефалії або акроцефалії, гіпоплазією середньої третини обличчя і симетричною синдактилією кінцівок. Нерідко у пацієнтів виявляють УВР головного мозку, а саме: дистопію мигдалин мозочка, стеноз яремного отвору, арахноїдальні кісти в ділянці задньої черепної ямки, мальформації мозолистого тіла і / або лімбічних структур. Викликаний гетерозиготною мутацією в гені *FGFR2* на хромосомі 10q26. Тип успадкування – автосомно-домінантний [8, 9, 10].

Синдром Голденхара (син.: півлицева мікростомія; Goldenhar syndrome; OMIM 164210) – черепно-лицеві аномалії верхньої щелепи, тім'яної і виличної кісток, які мають менший розмір і сплюснуті. У таких пацієнтів є асиметрія лиця, недорозвиток верхньої щелепи, порушення слуху, привушні вирости (додаткові вušні раковини), сплюснення виличних кісток, аномалії внутрішнього і середнього вуха, аномалії хребців, аномалії вušних раковин (частіше однібічні), аж до недорозвитання, атрезія (зарощення) зовнішнього слухового ходу, мікрогнатія, порушення грудного вигодовування, порушення мови, щілина піднебіння і/або верхньої губи, вади очей (пухлини і дермоїди очного яблука) і хребтового стовпа (злиття і щілина хребта). У 50% випадків трапляються такі аномалії серця як тетрада Фалло, дефект міжшлуночкової перегородки, відкрита артеріальна протока, коарктація аорти. У 25% випадків виявляється розумова відсталість. Тип успадкування – спорадичні випадки, у деяких випадках – автосомно-домінантний [11].

Синдром Карпентера (Carpenter; acrocephalopolysyndactyly type II; OMIM 201000; Carpenter-2 – OMIM 614976) – характеризується краніосиностозом і полісиндактилією стоп (преаксіальна полідактилія і синдактилія стоп); УВР серця; затримкою росту, розумовою відсталістю, гіпогеніталізмом та ожирінням. Окрім того, можуть траплятися УВР головного мозку, аномалії ротової порожнини і зубів, соха valga, genu valgum, гідронефроз, передчасне статеве дозрівання і втрата слуху. Синдром Карпентера-1 викликаний гомозиготною мутацією в гені *RAB23* на хромосомі 6p11. Синдром Карпентера-2, при якому ознаки синдрому Карпентера поєднуються з транспозицією внутрішніх органів (*situs inversus*) викликається мутацією в гені *MEGF8*. Тип успадкування – автосомно-рецесивний [12].

Синдром Крузона (Crouzon syndrome; син.: craniofacial dysostosis, type I; CFD1; OMIM 123500) – характеризується краніосиностозом вінцевого, сагітального і ламбдоподібного швів, гіпертелоризмом, хибним екзофтальмом (за рахунок малих розмірів очних ямок) і розбіжною косоокістю, носом у формі дзьоба, гіпоплазією середньої третини обличчя. УВР ЦНС трапляються у пацієнтів із цим синдромом рідше, ніж при синдромі Аперта. Вони включають аномалію Кіарі 1-го типу і прогресуючу гідроцефалію. Стеноз яремних отворів у поєднанні зі звуженням яремних вен трапляється в 60% випадків, а зрощення шийних хребців у 22% хворих. Приблизно у половини – кондуктивна приглухуватість. Викликаний гетерозиготною мутацією в гені *FGFR2* на хромосомі 10q26. Тип успадкування – автосомно-домінантний [13, 14].

Синдром Потоцького-Шаффера (Potocki-Shaffer; OMIM 601224) – характеризується черепно-лицевими аномаліями (брахіцефалія, мікроцефалія, високий і широкий лоб, короткий фільтр, мікрогнатія, блефарофімоз, епікант, широкий кінчик носа, опущені кути рота), нейросенсорною втраченою слуху, короткою шиєю, мікропенією, затримкою психічного розвитку, розумовою відсталістю, множинними екзостозами. Тип успадкування – автосомно-домінантний [15].

Синдром П'єра-Робена (Pierre-Robin; OMIM 261800) – характеризується порушенням розвитку першої зябрової дуги з максимальним ураженням нижньої щелепи, як наслідок – недорозвинення нижньої щелепи, вторинна щілина піднебіння і глосптоз, що призводять до небезпечного для життя обструктивного апное і ускладнень щодо харчування в неонатальному періоді [6].

Синдром Пфайфера (Pfeiffer; acrocephalosyndactyly, type V; ACS5; OMIM 101600) – рідкісний генетичний розлад, що характеризується краніостенозом та має автосомно-домінантний

тип успадкування. Симптоми включають черепно-лицеві аномалії (брахіцефалію, акроцефалію, краніосиностоз за рахунок передчасного закриття вінцевого шва, гіпертелоризм, гіпоплазію середньої третини обличчя), аномалії кистей і стоп (часткова синдактилія II і III пальців кисті; II, III і IV пальців стопи; широкі великі пальці кистей і гіпертрофія великих пальців стопи). Синдром поділяють на три типи:

Тип I характеризується класичним зовнішнім виглядом, що виявляється краніосиностозом, широкими великими пальцями кисті і стопи, синдактилією, гіпоплазією середньої третини обличчя, а також нормальним розумовим розвитком. Дана форма сумісна з життям.

Тип II – череп у вигляді «трилисника», проптоз очних яблук, широкі великі пальці кисті, різні аномалії внутрішніх органів, анкілоз ліктьового суглоба і тяжкі мальформації центральної нервової системи. Дана форма зазвичай супроводжується ранньою летальністю.

Тип III – краніосиностоз, виражений проптоз очних яблук, відсутність форми черепа у вигляді «трилисника», анкілоз ліктьового суглоба, різні аномалії внутрішніх органів. При цьому відзначаються тяжкі неврологічні порушення з несприятливим прогнозом і ранньою смертністю.

Викликаний гетерозиготними мутаціями в гені *FGFR1* на хромосомі 8 або в гені *FGFR2* на хромосомі 10. Тип успадкування – автосомно-домінантний [10, 16].

Синдром Рітшера-Шинцеля (Ritscher-Schinzel; RTSC1; краніоцеребеллокардіальна дисплазія OMIM 220210) – характеризується черепно-лицевими аномаліями, УВР серця і аномаліями розвитку мозочка. Характеризується виступаючою потилицею, брахіцефалією, виступаючим лобом, низько посадженими вухами, колобомою, гіпертелоризмом, монголоїдним розрізом очей, втисненням переніссям і мікрогнатією, щілиною піднебіння. Серед УВР серця трапляються дефекти межпередсердної і міжшлуночкової перегородок, стеноз аорти. Також виявляються УВР ЦНС: мальформація Денді-Уокера, гіпоплазія черв'яка мозочка, кісти задньої черепної ямки і дилатація шлуночків. У хворих відзначається затримка психомоторного розвитку. Цей синдром спричинений гомозиготною мутацією в гені *WASHC5* на хромосомі 8q24. RTSC2 (OMIM 300963), викликаний мутацією в гені *CCDC22* на хромосомі Xp11; і RTSC3 (OMIM 619135), викликаний мутацією в гені *VPS35L* на хромосомі 16p12. Тип успадкування – автосомно-рецесивний [17].

Синдром Сетре-Чотзена (Saethre-Chotzen; acrocephalosyndactyly, type III; ACS3; ACS III; OMIM 101400) – єдиний з описаних вище

синостозів, який характеризується асиметрією черепа та обличчя. Основні прояви включають: краніосиностоз, птоз верхніх повік, високе чоло з низькою лінією росту волосся, брахідактилію і шкірну синдактилію.

З лицевих стигм є сплюснення кореня носа, ніс може бути довгим, тонким, із загостреним або гачкуватим кінчиком. Верхня щелепа у таких хворих часто недорозвинена, що разом із високим чолом формує сплюснений лицевий профіль. Готичне піднебіння іноді із щілиною. Аномалії зубів включають надкомплектні зуби, гіпоплазію емалі та порушення розвитку дентину, що призводять до стоншення і звуження коренів. Деформації кінцівок включають часткову шкірну синдактилію між II і III пальцями кисті або стопи. Також трапляється брахідактилія, клинодактилія і роздвоєння кінцевих фаланг.

Викликаний гетерозиготною мутацією в гені *TWIST1* на хромосомі 7p21. Тип успадкування – автосомно-домінантний [18, 19].

Висновки

1. Спектр уроджених аномалій лицевого і мозкового відділів черепа – різний, починаючи від доброякісних й безсимптомних, і до аномалій,

які можуть потенційно викликати фатальну нестабільність.

2. Вади розвитку кісток черепа виникають під дією різноманітних внутрішніх (спадковість, гормональні порушення, біологічна неповноцінність статевих клітин тощо) та зовнішніх (іонізуюче випромінювання, вірусна інфекція, недостатнє забезпечення зародка киснем, вплив деяких хімічних речовин, амніотичні перетяжки тощо) факторів.
3. Різні черепно-лицеві аномалії є результатом недорозвинення першої і другої вісцеральних дуг, із яких утворюються кістки лицевого черепа і орган слуху на 2-му місяці внутрішньоутробного розвитку.
4. Уроджені вади розвитку черепа можна розділити на типові (самостійні нозологічні форми) і атипові (комбіновані з іншими аномаліями чи захворюваннями).

Перспективи подальших досліджень.

Вивчення морфологічних передумов можливого виникнення УВР кісток лицевого і мозкового відділів черепа може бути підґрунтям для розробки та обґрунтування нових способів їх хірургічної корекції.

References

1. Prylutskyi OK. Morfo-funktsionalna anatomiya cherepa [Morphofunctional anatomy of the skull]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk ukrayinskoï medychnoï stomatologichnoï akademiyi*. 2013; 2(42): 282-286. [Ukrainian]
2. Corsello G, Giuffrè M. *Congenital Malformations and Syndromes: Early Diagnosis and Prognosis*. Springer-Verlag; 2012. 31 p.
3. Johnson CY, Honein MA, Flanders DW, Howards PP, Oakley GP Jr, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012; 94(11): 857-63. doi: 10.1002/bdra.23086
4. Nallegowda M, Singh U, Khanna M, Yadav SL, Choudhary AR, Thakar A. Morgagni Stewart Morel syndrome – additional features. *Neurol India*. 2005; 53(1):117-9. doi: 10.4103/0028-3886.15078
5. Algerian A, Gilardino MS. Treacher Collins Syndrome. *Clin Plast Surg*. 2019 Apr; 46(2): 197-205. doi: 10.1016/j.cps.2018.11.005
6. Rollnick BR, Kaye CI. Oculo-auriculo-vertebral anomaly. In: Buyse MD. *Birth Defects Encyclopedia*. Center for Birth Defects Information Services. Dover, MA; 1990. p. 1272-1274.
7. Cohen MM Jr. Jackson-Weiss syndrome. *Am J Med Genet*. 2001 May 15; 100(4): 325-9. PMID: 11343324. doi: 10.1002/ajmg.1271
8. Siminel MA, Neamțu CO, DiȚescu D, ForȚoiu MC, Comănescu AC, Novac MB, et al. Apert syndrome – clinical case. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58(1): 277-280. PMID: 28523332
9. Khelkar PC, Kadam AN, Karjodkar FR, Sansare KP. Apert's syndrome: A rare craniofacial disorder. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2020 Oct-Dec; 38(4): 430-433. PMID: 33402629. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_434_20
10. Wong GB, Kakulis EG, Mulliken JB. Analysis of fronto-orbital advancement for Apert, Crouzon, Pfeiffer, and Saethre-Chotzen syndromes. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Jun; 105(7): 2314-23. PMID: 10845283. doi: 10.1097/00006534-200006000-00002
11. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr*. 2017 Oct; 13(5): 405-415. doi: 10.1007/s12519-017-0048-z
12. Lodhia J, Rego-Garcia I, Koipapi S, Sadiq A, Msuya D, Spaendonck RV, et al. Carpenter syndrome in a patient from Tanzania. *Am J Med Genet A*. 2020 Dec 24. doi: 10.1002/ajmg.a.62015
13. Lu X, Forte AJ, Steinbacher DM, Alperovich M, Alonso N, Persing JA. Cranial Fossa Development in Differing Subtypes of Crouzon Syndrome. *J Craniofac Surg*. 2020 May/Jun; 31(3): 673-677. PMID: 32049910. doi: 10.1097/SCS.00000000000006181

14. Lu X, Sawh-Martinez R, Forte AJ, Wu R, Cabrejo R, Wilson A, et al. Classification of Subtypes of Crouzon Syndrome Based on the Type of Vault Suture Synostosis. *J Craniofac Surg*. 2020 May/Jun; 31(3): 678-684. PMID: 32068731. doi: 10.1097/SCS.00000000000006173
15. Trajkova S, Di Gregorio E, Ferrero GB, Carli D, Pavinato L, Delplancq G, et al. New Insights into Potocki-Shaffer Syndrome: Report of Two Novel Cases and Literature Review. *Brain Sci*. 2020 Oct 28; 10(11): 788. PMID: 33126574. PMCID: PMC7693731. doi: 10.3390/brainsci10110788
16. Wilson AT, Den Ottelander BK, De Goederen R, Van Veelen MC, Dremmen MHG, Persing JA, et al. Intracranial hypertension and cortical thickness in syndromic craniosynostosis. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jul; 62(7): 799-805. PMID: 32060907. doi: 10.1111/dmcn.14487
17. Sargar KM, Radmanesh A, Herman TE, Siegel MJ. 3-C Ritscher-Schinzel syndrome with spinal subarachnoid cyst. *J Perinatol*. 2015 Mar; 35(3): 233-4. PMID: 25712599. doi: 10.1038/jp.2014.220
18. Pelc A, Mikulewicz M. Saethre-Chotzen syndrome: Case report and literature review. *Dent Med Probl*. 2018 Apr-Jun; 55(2): 217-225. PMID: 30152628. doi: 10.17219/dmp/91050
19. Den Ottelander BK, Van Veelen MC, De Goederen R, Van De Beeten SD, Dremmen MH, Loudon SE, et al. Saethre-Chotzen syndrome: long-term outcome of a syndrome-specific management protocol. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Jan; 63(1): 104-110. doi: 10.1111/dmcn.14670

УДК 611.714/.716.018

ОНТОЛОГИЯ ВАРИАНТОВ СТРОЕНИЯ И ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЧЕРЕПА. ЧАСТЬ II. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

**Хмара Т. В., Ризничук М. А., Кузняк Н. Б.,
Мельничук С. П., Батрановская С. А., Заморский И. И.**

Резюме. Врожденные аномалии встречаются у 2-3% всех детей, и около 1% из них имеют наследственные синдромы или многочисленные пороки развития. Примерно 30% от общего числа случаев имеют расщелину губы или неба. Черепно-лицевые аномалии являются важной проблемой педиатрии. Они входят в число основных причин детской смертности и заболеваемости. Черепно-лицевые аномалии, в основном, влияют на развитие черепа, в частности костей лицевого черепа. Эти пороки варьируют от легких до тяжелых, которые могут быть опасными для жизни, и требуют немедленного хирургического вмешательства.

Осмотр больных с врожденной патологией черепа имеет большое практическое значение, поскольку правильный диагноз часто может быть установлен только при учете всех стигм и пороков развития. Черепно-лицевые синдромы можно разделить на несколько групп. Чаще всего они сопровождаются преждевременным сращением швов черепа (краниосиностоз) и синдромами, которые сопровождаются расщелинами. Наиболее частыми синдромами в этой группе являются: синдром Крузона, синостоз швов, микросомия, аномалии головного мозга и срединные расщелины лица.

Эти нарушения развития могут привести к различным последствиям для здоровья: структурной перестройке дыхательных путей, изменению внешнего вида, нарушению структурно-функциональной организации головного мозга, органов слуха и зрения, изменению прикуса, речи и нарушению психического развития этих пациентов. Врожденные пороки черепа могут быть вызваны генетическими мутациями и вредными факторами окружающей среды.

На основе проведенного анализа источников литературы дано краткое описание наиболее распространенных наследственных синдромов, сопровождающихся деформациями мозгового и лицевого черепа, указано тип наследования и мутацию гена, который вызывает данные нарушения.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, стигмы, череп, наследственные синдромы.

UDC 611.714/.716.018

Ontology of Variants of the Structure and Malformations of the Skull. Part II. Hereditary Syndromes

**Khmara T. V., Ryznychuk M. O., Kuzniak N. B.,
Melnychuk S. P., Batranovska S. O., Zamorskii I. I.**

Abstract. Congenital abnormalities occur in 2-3% of all children and about 1% have hereditary syndromes or multiple malformations. About 30% of all cases have a cleft lip or palate. Genetic factors such as chromosomal abnormalities and gene mutations cause about 15% of congenital abnormalities; exogenous environmental factors cause about 10% of defects; a combination of genetic and environmental factors (multifactorial inheritance) cause 20-25%; multiple pregnancy causes 0.5-1% of congenital abnormalities.

Craniofacial anomalies represent an important pediatric problem. They are among the leading causes of infant mortality and morbidity. Craniofacial anomalies mainly affect the development of the skull and facial

bones. These defects range from mild to severe, which can be life-threatening and require immediate surgical intervention. Examination of patients with congenital cranial pathology is of particular importance, since a correct diagnosis can often be established only by taking into consideration all stigmas and malformations. The onset of pathology occurs during ontogenesis: normal embryonic development is disturbed under the influence of exogenous and endogenous factors, to which the body is particularly sensitive during critical periods. The consequences of various endogenous and exogenous factors are disruption of growth and development of the organism and occurrence of congenital malformations as an independent unit or occurrence of hereditary syndromes as a set of certain symptoms.

Craniofacial syndromes can be divided into several groups. They are most often accompanied by premature fusion of cranial sutures (craniosynostosis) and syndromes with cleft formation. The most frequent syndromes in this group are: Crouzon syndrome, suture synostosis, microsomia, cerebral anomalies and midface clefts. These developmental disorders can lead to a variety of health consequences, namely affecting these patients' respiratory health, appearance, brain development, hearing, vision, bite, speech, and mental development. Congenital malformations of the skull bones can be related to genetic mutations and environmental factors.

Conclusion. Based on the analysis of the literature, a brief clinical characterization of the most common hereditary syndromes accompanied by cerebral and facial skull deformities is given, the type of inheritance and the gene mutation that causes these disorders are indicated.

Keywords: congenital malformations, stigmas, skull, hereditary syndromes.

ORCID and contributionship:

Tatiana V. Khmara: 0000-0001-8023-5181^{D,F}

Mariana A. Ryznychuk: 0000-0002-3632-2138^C

Nataliia B. Kuzniak: 0000-0002-4020-7597^A

Svitlana P. Melnychuk: 0000-0003-4328-590X^E

Svitlana O. Batranovska: 0000-0003-2822-7314^F

Igor I. Zamorskii: 0000-0003-0947-6729^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tatiana V. Khmara

Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,

Human Anatomy Department

1a, Aksenina St., apt. 16, Chernivtsi 58001, Ukraine

tel: +380997516550, e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТОКСИЧНІ МОДЕЛІ ПАРКІНСОНІЗМУ: ІСТОРІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Дніпровський державний медичний університет, Україна

В даній оглядовій статті представлено інформацію про історію досліджень дисфункцій екстрапірамідної системи, сучасні уявлення про етіологію та діагностику хвороби Паркінсона, як найпоширенішого захворювання з групи екстрапірамідних розладів. На теперішній час не розроблено концепції ефективної терапії для хворих з дисфункцією екстрапірамідної системи, однак доведено, що ймовірність розвитку хвороби значною мірою залежить від генетичної схильності та рівня забруднення навколишнього середовища. На ранніх стадіях захворювання проходить повільно і безсимптомно, однак поступово більше половини хворих на хворобу Паркінсона вмирають, а інші потребують стороннього догляду. За прогнозами фахівців, найближчим часом хвороба Паркінсона стане проблемою значної частини людей, адже вже сьогодні нею хворіє все більше людей працездатного віку. За таких умов великого значення набуває достовірність та рання діагностика хвороби, що гарантує своєчасне та максимально ефективне лікування.

Методами сучасної терапії не вдається зупинити прогресуючу загибель дофамінергічних нейронів чорної субстанції, однак традиційне лікування дозволяє досягти симптоматичного полегшення. На теперішній час відомо, що ймовірність розвитку хвороби Паркінсона залежить від генетичної схильності та рівня техногенного навантаження на довкілля. Дослідники вважають, що патологічний розвиток хвороби Паркінсона в головному мозку починається в нижніх структурах стовбура мозку з залученням каудально-ростральних ядер, а також залученням кортико-базальних гангліїв – мозочкових шляхів. Патологічний процес впливає на висхідні шляхи та поступово переходить на середній мозок, безпосередньо на чорну субстанцію, поширюється звідти та послаблює мезокортекс і неокортекс. Пошкодження в стовбурі мозку призводять до дезорганізації кортико-базальних гангліїв та мозочкових шляхів з наступним утворенням альтернативних шляхів для компенсації початкових порушень на ранніх стадіях хвороби. При хворобі Паркінсона утворюються внутрішньоклітинні тільця Леві і нейрити, сформовані білком альфа-синуклеїном, які виявляються в аутопсійному матеріалі у більшості хворих.

Незадовільні результати діагностичної оцінки та методів лікування хвороби Паркінсона, як правило, пов'язано з недостатнім розумінням патогенезу хвороби Паркінсона. Вивчення біологічних основ і патогенезу хвороби Паркінсона є важливим завданням цілого комплексу наукових досліджень дисфункцій екстрапірамідної системи.

В роботі також розглянуто питання створення токсичних моделей хвороби Паркінсона *in vivo* та *in vitro*, які допомагають відтворити патогенез хвороби для ранньої діагностики та розробки нових способів лікування нейродегенеративних захворювань. В токсичних моделях паркінсонізму активно досліджуються не тільки дефіцит моторних функцій таких як: брадікінезія, тремор, порушення постави, а також вивчаються немоторні симптоми – порушення сну, нейропсихіатричні та когнітивні аномалії.

Ключові слова: екстрапірамідна система, моделі паркінсонізму, хвороба Паркінсона, тремор, тільця Леві.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах НДР кафедри фізіології ДДМУ «Механізми компенсаторно-адаптивних реакцій центральної і периферичної нервової системи за нормальних та змінених умов», № держ. реєстрації 0119U00957.

Вступ. Проблема дисфункції екстрапірамідної системи та її лікування цікавить вчених-медиків та практикуючих лікарів протягом тривалого часу. Томас Сиденгам у 1686 р. вперше детально описав клініку ураження екстрапірамідної системи, давши їй назву хорея Сиденгама [1]. Пізніше у 1817 р. Джеймс Паркінсон коротко та лаконічно описав клініку нейродегенеративних захворювань, як мимовільний тремтливий рух, зі зменшеною м'язовою силою, в ділянках, що не задіяні в рухових діях зі схильністю нахилити тулуб вперед і переходити від ходьби до бігу [2]. Джордж Хантінгтон у 1872 р. виявив і описав спадковий характер хореєформних гіперкінезів у родинах американців. Його дослідження спадкового характеру даного захворювання було підтверджено вченими різних країн, а подальші відкриття вчених генетиків розширили поняття про патогенез захворювань екстрапірамідної системи [3].

У 1885 р. Жан-Мартен Шарко розширив опис клінічної картини хвороби Паркінсона (ХП) та додав уточнення про симптоматику хвороби. Нові дані про ХП отримали широке розповсюдження серед медиків. Хвороба Паркінсона була відокремлена від інших дисфункцій, а пізніше симптоматика, що характеризується тремором отримала загальну назву синдром паркінсонізму, лікування якого проводили антихолінергічними препаратами [4]. Перше хірургічне лікування екстрапірамідних захворювань було здійснено на базі Військово-медичної академії у Санкт-Петербурзі науковцями кафедри нервових хвороб під керівництвом Бехтерева В. М. у 1897 р. [5].

У 1920-х роках були опубліковані роботи Мінора Л., в яких описано сімейний есенціальний тремор. В подальших дослідженнях Мінора Л. відкрив триаду симптомів, які описують характер сімейного есенціального тремору: тремор, довголіття та велика кількість нащадків [6]. Давиденков С. тривалий час вивчав питання нервово-м'язових порушень та заснував наукову школу нейрогенетики дегенеративних захворювань. Він першим описав лопатково-перонеальну аміотрофію і спадкову міоклонічну дистонію [7]. Коновалов М. в 40-х роках при дослідженні прогресуючих дегенеративних захворювань відкрив взаємозв'язок між дисфункцією печінки та патологією нервової системи, він вперше описав гепатоцеребральну дистрофію, відому як Хвороба Вільсона-Коновалова [8].

Мета роботи – провести аналіз джерел сучасної літератури вітчизняних і зарубіжних дослідників з історії досліджень дисфункцій екстрапірамідної системи, висвітлити сучасні уявлення про етіологію та діагностику ХП. З'ясувати перспективи застосування токсичних моделей для відтворення хвороби Паркінсона.

Основна частина. В опрацьованих наукових роботах особлива увага приділяється дослідженням етіології, діагностиці та розробці нових способів лікування нейродегенеративних захворювань. Синдромокомплекс, який включає ригідність різного ступеню, та такі симптоми як: брадикінезія, тремор, порушення постави, значні обмеження в ході отримало загальну назву – паркінсонізм. Паркінсонізм характерний при нейродегенеративних захворюваннях, травмах головного мозку, специфічних реакціях на ліки, порушеннях метаболізму та впливу токсичних речовин. Однак, найчастіше синдром паркінсонізму відносять до хвороби Паркінсона [2].

Темпи прогресування ХП залежать від багатьох факторів: віку пацієнта до моменту початку захворювання, клінічної форми, своєчасності і адекватності фармакотерапії та наявності супутніх захворювань. При паркінсонізмі прогноуються наступні варіанти темпу прогресування хвороби:

1) швидкий темп, при якому зміна стану відбувається протягом 2 або менше років; 2) помірний темп, при якому зміна стану відбувається протягом 3–5 років; 3) повільний темп із зміною стадій протягом більш ніж 5 років [9].

Діагностують паркінсонізм за клінічною картиною, однак традиційними діагностичними методами важко остаточно підтвердити ХП [10]. Експериментально доведено, що патологічний розвиток ХП в головному мозку починається в нижніх структурах стовбура мозку з залученням каудально-ростральних ядер. Патологічний процес поступово переходить на середній мозок, безпосередньо на чорну субстанцію, поширюється звідти та послабляє мезокортекс і неокортекс [11]. Пошкодження в стовбурі мозку призводять до дезорганізації кортико-базальних гангліїв та мозочкових шляхів з наступним утворенням альтернативних шляхів для компенсації початкових порушень на ранніх стадіях хвороби [12].

Функціонування мозочка в кінцевому підсумку стає дезадаптивним і індукує клінічні рухові симптоми у пацієнтів з ХП [13, 14]. Посмертні та *in vivo* дослідження також вказують на пошкодження норадренергічних та дофамінергічних нейронів в чорній субстанції з формуванням моторного дефіциту [15–17].

Проте, через компенсаторні механізми базальних гангліїв, таламічного ядра і мозочка клінічні симптоми моторного дефіциту не проявляються до тих пір, поки не порушується 50–70% дофамінергічних нейронів в значній частині чорної субстанції і рівень дофаміну в стріатумі не знижується приблизно на 80% [18, 19]. Припускається, що в формуванні дегенеративних процесів беруть участь дофамінергічна та недопамінергічна системи [20]. Нейрозапальні процеси також залучаються до немоторних симптомів ХП, оскільки підвищення рівня маркерів запалення в спинномозковій рідині пов'язано з наступною симптоматикою: депресія, тривога, втома та порушення когнітивних функцій у пацієнтів [21]. Більшість випадків ХП є спорадичними, відкриття генів пов'язаних зі спадковими формами захворювання, що кодує альфа-синуклеїн, DJ-1, PINK-1, LRRK2 допомагають розкрити сутність молекулярного механізму патогенезу захворювання [22–25].

За допомогою методів функціональної нейровізуалізації (позитивно-емісійної томографії) було виявлено, що початок моторних симптомів за ХП спостерігається за умови зниження рівня дофаміну в стріатумі на 60–80% [26]. Для ранньої діагностики хвороби Паркінсона перспективним є пошук біомаркерів [27, 28]. Однак, етіологія хвороби досліджена недостатньо, відповідно моделі на тваринах допомагають розкрити механізми

симптоматики ХП та розробити нові терапевтичні стратегії лікування хвороби [23]. Створення легковідтворюваних і доступних для широкого кола дослідників моделей синдрому паркінсонізму допомагають найбільш точно відтворити етіологію і патогенез ХП, що є одним з основних завдань неврології на сучасному етапі розвитку науки з огляду на неухильне зростання частоти захворювання [29].

Найбільш відомі моделі для відтворення паркінсонізму: МФТП, паракватова, ротенонова, 6-гідроксидопамина (6-OHDA) та інші. Вперше для дослідження патогенезу та визначення способів лікування хвороби Паркінсона була використана резерпінова модель. Ця модель дала потужний поштовх пошуку методів лікування хвороби медикаментозними засобами. На основі резерпінової моделі паркінсонізму були розроблені методи лікування хвороби з застосуванням леводопи, бромкриптину тощо, але з подальшим розвитком токсиніндукованих та генетичних моделей від резерпінової моделі паркінсонізму відмовилися. Основною причиною стала недостатньо точна відтворюваність нейродегенеративного процесу при ХП [30, 31].

У 1982 році було синтезовано потужний дофаміновий нейротоксин – 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП), після його застосування розвивалися незворотні і важкі симптоми ХП [32]. Високо ліпофільна речовина – МФТП легко перетинає гематоенцефалічний бар'єр за внутрішньовенного введення і перетворюється ферментом моноаміноксидазою в активний токсичний метаболіт 1-метил-4-феніл-2,3-дигідропіридій іон – MPP⁺. Метаболіт MPP⁺ вибірково всмоктується в дофамінові нейрони транспортером DA (DAT) і незворотньо інгібує комплекс I мітохондріального дихального ланцюга.

Слід відзначити, що сприйнятливості до МФТП залежить від активності MAO-B. Миші, зазвичай, не стійкі до впливу токсину, натомість щури стійкі до препарату МФТП, в цей же час люди піддаються інтоксикації при досить низьких дозах токсину [20, 33]. На теперішній час МФТП найчастіше використовують для моделювання паркінсонічних симптомів [15–18, 34].

Викликає певний інтерес модель ХП на основі токсину – паракват, який використовували в сільському господарстві, як гербіцид. Дослідження паркінсонізму з використанням паракватової моделі показали, що токсин викликає набряк мозку, субарахноїдальний крововилив, викликає селективну дисфункцію в дофамінергічних нейронах чорної субстанції та пошкоджує норадренергічні нейрони в блакитній плямі, що згодом знижує концентрацію дофаміну в головному мозку [35–38].

Наступна модель паркінсонізму заснована на використанні ротенону. Токсин порушує функцію мітохондрій аналогічно з MPP⁺, ця речовина помірно токсична для людини і дуже нестабільна, з коротким періодом напіврозпаду в навколишньому середовищі. У гризунів, особливо у щурів, систематична інфузія ротенону індукує прогресуючу нейродегенерацію дофамінових нейронів, асоційовану з внутрішньоклітинними мультиформними α -синуклеїновими імунореактивними агрегатами (IP) та протеасомні порушення [39]. Ротенонова модель паркінсонізму відтворює у тварин поведінкові особливості, подібні до ХП. Недоліком ротенонової моделі ХП є нестабільне відтворювання симптоматики та відносно висока смертність тварин від гострої інтоксикації, не пов'язаної з ураженням центральної нервової системи.

Великий науковий і практичний інтерес викликали дані про те, що серед різних факторів, які здатні спровокувати ХП є запалення в мозку. Так, ліпополісахарид (ЛПС), що виробляється грамнегативними бактеріями, є сильним індуктором запалення. Ін'єкція ЛПС в чорну субстанцію або стріатум нерідко викликає запалення в мозку і індукує нейродегенерацію дофамінових (ДА) нейронів. Така властивість ЛПС дозволяє використовувати його в якості інструменту для створення моделі паркінсонізму. Ліпополісахаридна модель відтворює клінічну симптоматику, аналогічну ХП, індукує брадикінезію і втрату дофамінергічних нейронів в чорній субстанції [40–42].

Практичне застосування в створенні моделей ХП має штучний аналог дофаміну – 6-Гідроксидопамін (6-OHDA), який спочатку використовувався в сільському господарстві для знищення бур'янів, однак виявився шкідливим для людини та навколишнього середовища. В теперішній час токсин обмежено застосовують тільки в наукових дослідженнях для створення моделі ХП. Препарат 6-OHDA знижує концентрацію норадреналіну в мозку, селективно руйнує симпатичні адренергічні нервові закінчення та викликає симптоматику паркінсонізму [43–46].

Заключення та перспективи подальших досліджень. Відповідно до проведеного аналізу літературних джерел встановлено, що недостатнє розуміння етіології захворювання є основною перешкодою розвитку сучасних методів лікування. На теперішній час причини загибелі дофамінергічних нейронів при ХП не відомі, однак доведено, що поєднання генетичної схильності та факторів навколишнього середовища підвищують ймовірність розвитку хвороби. Діагностують паркінсонізм за клінічною картиною, однак традиційні діагностичні методи не підтверджують ХП на ранніх етапах розвитку хвороби. Використання на тваринах

різних моделей ХП допомагає відтворити синдром паркінсонізму *in vivo* і *in vitro*, що сприяє найбільш точному відтворенню етіології і патогенезу ХП. Моделі ХП підходять для вивчення різних симптоматичних комплексів паркінсонізму, які визнаються

релевантними при хворобі Паркінсона. Таким чином, фундаментальні комплексні дослідження механізмів дисфункції екстрапірамідної системи є важливим і соціально значущим завданням неврологічної науки.

References

1. Van der Merwe PL, Kalis NN. Sydenham's chorea-analysis of 27 patients and a review of the literature. *S Afr Med J*. 1997 Jun; 87(Suppl 3): 157-60.
2. Keener AM, Bordelon YM. Parkinsonism. *Semin Neurol*. 2016 Aug; 36(4): 330-4. PMID: 27643900. doi: 10.1055/s-0036-1585097
3. Kalyan B. Bhattacharyya. The story of George Huntington and his disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Jan-Mar; 19(1): 25-28. PMID: 27011624. PMCID: PMC4782548. doi: 10.4103/0972-2327.175425
4. Ma YL, Li ZP. Jean-Martin Charcot, discovery and nomenclature of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*. 2019 Jun 28; 49(1): 14-18. doi: 10.3760/cma.j.issn.0255-7053.2019.01.003
5. Bozhkova E. Vladimir Mikhailovich Bekhterev. *Lancet Neurol*. 2018 Sep; 17(9): 744. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30336-8
6. Vein AA. Lazar Solomonovich Minor (1855-1942). *J Neurol*. 2011 Jul; 258(7): 1371-1372. PMID: 21286742. PMCID: PMC3132283. doi: 10.1007/s00415-011-5918-z
7. Marco M. Sergei Davidenkov, the father of Soviet neurogenetics. *Neurosciences and History*. 2018; 6(1): 21-27.
8. Zileli M, Sharif S, Fornari M, Ramani P, Jian F, Fessler R, et al. History of Spinal Neurosurgery and Spine Societies. *Neurospine*. 2020 Dec; 17(4): 675-694. PMID: 33401848. doi: 10.14245/ns.2040622.311
9. Yakhno NN. Sovremennye podkhody k lekarstvennomu lecheniyu bolezny Parkynsona [Modern approaches to the medicinal treatment of Parkinson's disease]. *Klynycheskaya farmakologyya y terapiya*. 1994; 3-4: 92-97. [Russian]
10. Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct; 30(12): 1591-601. PMID: 26474316. doi: 10.1002/mds.26424
11. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol*. 2003 Aug; 24: 197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9
12. Quartarone A, Cacciola A, Milardi D, Ghilardi MF, Calamuneri A, Chillemi G, et al. New insights into cortico-basal-cerebellar connectome: clinical and physiological considerations. *Brain*. 2020; 143: 396-406. PMID: 31628799. doi: 10.1093/brain/awz310
13. Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, Bostan AC, Strick PL, Doya K, et al. Consensus paper: towards a systems-level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia and cortex. *Cerebellum*. 2017; 16: 203-229. PMID: 26873754. PMCID: PMC5243918. doi: 10.1007/s12311-016-0763-3
14. Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*. 2013; 136: 696-709. PMID: 23404337. PMCID: PMC7273201. doi: 10.1093/brain/awz360
15. Fearnley J., Lees, A. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991; 114: 2283-2301. PMID: 1933245. doi: 10.1093/brain/114.5.2283
16. Pat S, Gerhard L. Golgi study of human locus coeruleus in normal brains and in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993; 19: 519-523. PMID: 8121544. doi: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00480.x
17. Shin E, Rogers J, Devoto P, Björklund A, Carta M. Noradrenaline neuron degeneration contributes to motor impairments and development of L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2014 Jul; 257: 25-38. PMID: 24747357. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.011
18. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med*. 2010; 16: 653-661. PMID: 20495568. doi: 10.1038/nm.2165
19. Alberio T, Lopiano L, Fasano M. Cellular models to investigate biochemical pathways in Parkinson's disease. *FEBS J*. 2012; 279: 1146-1155. PMID: 22314200. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08516.x
20. Ahlskog J. E. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20: 271-282. PMID: 15580550. doi: 10.1002/mds.20362
21. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease -associations with depression, fatigue and cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2013; 33: 183-189. PMID: 23911592. doi: 10.1016/j.bbi.2013.07.007
22. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2007; 2: 183-94.
23. Terzioglu M., Galter D. Parkinson's disease: genetic versus toxin-induced rodent models. *FEBS Journal*. 2008; 275: 1384-1391. PMID: 18279376. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06302.x

24. Slomynskyy PA, Myloserdova OV, Popova SN. Analiz deletsyy mutatsyy v gene PARK2 pry ydyopatycheskoj formy bolezny Parkinsona [Analysis of the deletion of mutation in the Park2 gene with an idiopathic form of Parkinson's disease]. *Genetyka*. 2003; 2: 223-228. [Russian]
25. Ross OA, Braithwaite AT, Farrer MJ. *Genetics of Parkinson's disease. Parkinson's disease: molecular and therapeutic insights from model systems*. Eds R Nass, S Przedborski. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 9-33. doi: 10.1016/B978-0-12-374028-1.00002-6
26. Levyn O, Fedorova N. *Bolezn Parkinsona* [Parkinson's disease]. Monografiya. 2-e yzd. M: MEDpress-inform; 2012. 352 p. [Russian]
27. Ershova M, Yvanova E, Yllaryoshkyn S. Bolezn Parkinsona y neyrotroficheskiy gomeostaz [Parkinson's disease and neurotrophic homeostasis]. *Nervnye bolezni*. 2018; 1: 3-9. [Russian]. doi: 10.24411/2071-5315-2018-11991
28. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan P, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14(6): 401-16. PMID: 23674053. doi: 10.1038/nrn3505
29. Pasquini J, Ceravolo R, Qamhawi Z, Lee JY, Deuschl G, Brooks DJ, et al. Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain*. 2018; 141: 811-21. PMID: 29365117. doi: 10.1093/brain/awx376
30. Leão A, Sarmiento-Silva A, Santos J, Ribeiro A, Silva R. Molecular, Neurochemical, and Behavioral Hallmarks of Reserpine as a Model for Parkinson's Disease: New Perspectives to a Long-Standing Model. *Brain Pathol*. 2015 Jul; 25(4): 377-90. PMID: 25726735. doi: 10.1111/bpa.12253
31. Ikram H, Haleem D. Repeated treatment with a low dose of reserpine as a progressive model of Parkinson's dementia. *Pak J Pharm Sci*. 2019. Mar; 32(2): 555-562.
32. Langston J, Ballard P, Tetrud J, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983; 219: 979-980. PMID: 6823561. doi: 10.1126/science.6823561
33. Sedelis M, Hofe K, Auburger G, Morgan S, Huston J, Schwarting R. MPTP susceptibility in the mouse: behavioral, neurochemical, and histological analysis of gender and strain differences. *Behav Genet*. 2000; 30: 171-182. PMID: 11105391. doi: 10.1023/A:1001958023096
34. Betarbet R, Sherer T, Greenamyre J. Animal models of Parkinson's disease. *BioEssays* 2002; 24(4): 308-18. PMID: 11948617. doi: 10.1002/bies.10067
35. Chia S, Tan E, Chao Y. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2464. PMID: 32252301. PMCID: PMC7177377. doi: 10.3390/ijms21072464
36. Tanner C, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat and Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect*. 2011; 119: 866-872. PMID: 21269927. PMCID: PMC3114824. doi: 10.1289/ehp.1002839
37. Kang M, Gil S, Koh H. Paraquat induces alternation of the dopamine catabolic pathways and glutathione levels in the substantia nigra of mice. *Toxicol Lett*. 2009; 188: 148-152. PMID: 19446248. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.03.026
38. Sandström J, Broyer A, Schilt C, Greggio C, Fournier M, Do KQ, et al. Potential mechanisms of development-dependent adverse effects of the herbicide paraquat in 3D rat brain cell cultures. *Neurotoxicology*. 2017; 60: 116-124. PMID: 28467894. doi: 10.1016/j.neuro.2017.04.010
39. Betarbet R, Canet-Aviles R, Sherer T, Mastroberardino P, McLendon C, Kim J, et al. Intersecting pathways to neurodegeneration in Parkinson's disease: effects of the pesticide rotenone on DJ-1, alpha-synuclein, and the ubiquitin-proteasome system. *Neurobiol Dis*. 2006; 22: 404-420. PMID: 16439141. doi: 10.1016/j.nbd.2005.12.003
40. Boyko A, Gladkova Z, Kuznetsova T, Ponomarev V. Modelirovaniye sindroma parkynsonizma u kryss vvedeniyem lipopolysakharyda [Simulation of Parkinsonism Syndrome in Rats by the introduction of lipopolysaccharide]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsynskogo unyversyteta*. 2018; 16(6): 690-696. [Russian]. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-690-696
41. Zhou H. Triptolide protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage induced by lipopolysaccharide intranigral injection. *Neurobiol Dis*. 2005; 18 (3): 441-449. PMID: 15755670. doi: 10.1016/j.nbd.2004.12.005
42. Hunter RL. Intrastratial lipopolysaccharide injection induces parkinsonism in C57/B6 mice. *J Neurosci Res*. 2009; 87(8): 1913-1921. PMID: 19224579. PMCID: PMC2692550. doi: 10.1002/jnr.22012
43. Tieu K. A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011; 1(1): a009316. PMID: 22229125. PMCID: PMC3234449. doi: 10.1101/cshperspect.a009316
44. Karymova O, Morozova A, Zorkyna Y, Zubkov E, Ushakova V, Abramova O, et al. Prodepressivnyy effekt levodopy v modeli 6-OHDA-yndutsirovannogo gemyparkynsonizma u kryss [The depressive effect of Levodopa in the model of 6-OHDA-induced hemiparkinsonism in rats]. *Almanakh klinicheskoy meditsyny*. 2020; 48(1): 22-33. [Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-005

45. Perlberg V, Lambert J, Butler B, Felfli M, Valabrègue R, Privat A, et al. Alterations of the nigrostriatal pathway in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease evaluated with multimodal MRI. *PLoS One*. 2018 Sep 6; 13(9): e02025. PMID: 30188909. PMCID: PMC6126820. doi: 10.1371/journal.pone.0202597
46. Vieira J, Bassani T, Santiago R, Guaita G, Zanolini J, Cunha C, et al. Anxiety-like behavior induced by 6-OHDA animal model of Parkinson's disease may be related to a dysregulation of neurotransmitter systems in brain areas related to anxiety. *Behav Brain Res*. 2019 Oct 3; 371: 111981. PMID: 31141725. doi: 10.1016/j.bbr.2019.111981

УДК 616.8-00:616.858

ТОКСИЧНЫЕ МОДЕЛИ ПАРКИНСОНИЗМА: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ярошенко Д. С.

Резюме. В данной обзорной статье представлена информация об истории исследований дисфункций экстрапирамидной системы, современные представления об этиологии и диагностике болезни Паркинсона, как самого распространенного заболевания из группы экстрапирамидных расстройств. В настоящее время не разработаны концепции эффективной терапии для больных с дисфункцией экстрапирамидной системы, однако доказано, что вероятность развития болезни в большой мере зависит от генетической предрасположенности и уровня загрязнения окружающей среды. На ранних стадиях заболевание проходит медленно и бессимптомно, однако постепенно более половины больных болезнью Паркинсона умирают, а другие нуждаются в постороннем уходе. По прогнозам специалистов, в ближайшее время болезнь Паркинсона станет проблемой значительной части людей, ведь уже сегодня ею болеет все больше людей трудоспособного возраста. При таких условиях большое значение приобретает достоверная и ранняя диагностика болезни, что гарантирует своевременное и максимально эффективное лечение.

Методами современной терапии не удастся остановить прогрессирующую гибель дофаминергических нейронов черной субстанции, однако традиционное лечение позволяет достичь симптоматического облегчения. В настоящее время известно, что вероятность развития болезни Паркинсона зависит от генетической предрасположенности и уровня техногенной нагрузки на окружающую среду.

Исследователи считают, что патологическое развитие болезни Паркинсона в головном мозге начинается в нижних структурах ствола мозга с вовлечением каудально-ростральных ядер, а также вовлечением кортико-базальных ганглиев-мозжечковых путей. Патологический процесс влияет на восходящие пути и постепенно переходит на средний мозг, непосредственно на черную субстанцию, распространяется оттуда и ослабляет мезокортекс и неокортекс. Повреждения в стволе мозга приводят к дезорганизации кортико-базальных ганглиев и мозжечковых путей с последующим образованием альтернативных путей для компенсации начальных нарушений на ранних стадиях болезни. Также при болезни Паркинсона образуются внутриклеточные тельца Леви и нейриты, сформированные белком альфа-синуклеином, которые обнаруживаются в аутопсийном материале большинства больных.

Неудовлетворительные результаты диагностической оценки и методов лечения болезни Паркинсона, как правило связаны с недостаточным пониманием патогенеза болезни Паркинсона. Изучение биологических основ и патогенеза болезни Паркинсона является важной задачей целого комплекса научных исследований дисфункции экстрапирамидной системы.

В работе также рассмотрены вопросы создания токсических моделей болезни Паркинсона *in vivo* и *in vitro*, которые помогают воссоздать патогенез болезни для ранней диагностики и разработки новых способов лечения нейродегенеративных заболеваний. В токсичных моделях паркинсонизма активно исследуются не только дефицит моторных функций таких как: брадикинезия, тремор, нарушение осанки, а также изучаются немоторные симптомы – нарушение сна, нейропсихиатрические и когнитивные аномалии.

Ключевые слова: экстрапирамидная система, модели паркинсонизма, болезнь Паркинсона, тремор, тельца Леви.

UDC 616.8-00:616.858

Toxic Models of Parkinson's Disease: History and Prospects

Yaroshenko D. S.

Abstract. The review article presents data on the history of research of extrapyramidal system dysfunctions, modern ideas about the etiology and diagnosis of Parkinson's disease, as the most common disease of the group of extrapyramidal disorders. Currently, no concept of effective therapy for patients with extrapyramidal system dysfunction has been developed, but it has been proven that the probability of developing the

disease largely depends on the genetic predisposition and the level of environmental pollution. In the early stages, the disease is slow and asymptomatic, but gradually more than half of patients with Parkinson's disease die, and others need outside care. According to experts, in the near future, Parkinson's disease will become a problem for a significant part of people, because today it affects more and more people of working age. Under such conditions, reliable and early diagnosis of the disease is of great importance, which guarantees timely and most effective treatment. Modern therapies fail to stop the progressive death of the dopaminergic neurons of the substantia nigra, but traditional treatment can achieve symptomatic relief. Currently, it is known that the probability of developing Parkinson's disease depends on the genetic predisposition and the level of man-made environmental stress.

The researchers consider that the pathological development of Parkinson's disease in the brain begins in the lower structures of the brain stem with the involvement of the caudal-Rostral nuclei, as well as the involvement of the cortico-basal ganglia-cerebellar pathways. The pathological process affects the ascending pathways and gradually passes to the midbrain, directly to the black substance, spreads from there and weakens the mesocortex and neocortex. Injuries in the brain stem lead to disorganization of the cortico-basal ganglia and cerebellar pathways, followed by the formation of alternative pathways to compensate for the initial disorders in the early stages of the disease. In addition, in Parkinson's disease, intracellular Lewy bodies and neurites formed by the protein alpha-synuclein are created, which are found in the autopsy material of most patients.

Poor results of diagnostic evaluation and treatment of Parkinson's disease are usually associated with a lack of understanding of the pathogenesis of Parkinson's disease. The study of the biological basis and pathogenesis of Parkinson's disease is an important task of a whole complex of scientific studies of extrapyramidal system dysfunction.

Conclusion. The article discusses the creation of toxic models of Parkinson's disease in vivo and in vitro, which help to recreate the pathogenesis of the disease for early diagnosis and the development of new ways to treat neurodegenerative diseases. In toxic models of Parkinsonism, not only deficits of motor functions such as bradykinesia, tremor, and posture disorders are actively studied, but also non-motor symptoms such as sleep disorders, neuropsychiatric and cognitive abnormalities.

Keywords: extrapyramidal system, models of Parkinson's disease, tremor, Lewy bodies.

ORCID and contributionship:

Denys S. Yaroshenko: 0000-0001-8359-2766 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Denys S. Yaroshenko

Dnipro State Medical University,

Department of Physiology

9, Vernadsky St., Dnipro 49044, Ukraine

tel: +380997255217, e-mail: derg77s@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.085

УДК 618.36-056.5

Зелінка-Хобзей М. М., Тарасенко К. В.

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТ У ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Зниження частоти виникнення прееклампсії є важливою проблемою сучасного акушерства, так як вона залишається однією з основних причин материнської і перинатальної захворюваності та смертності. Особливо ця проблема є гострою у вагітних із супутнім ожирінням, оскільки ці жінки складають групу високого ризику по виникненню прееклампсії. Плацентарна ішемія призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції і, як результат, до виникнення гестаційного ендотеліозу, що є провідною патогенетичною ланкою у патогенезі прееклампсії.

Метою роботи було вивчення гістоморфологічних особливостей плацент жінок із фізіологічною масою тіла, із супутнім ожирінням II ступеня, при прееклампсії та на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК), спрямованого на запобігання виникненню прееклампсії у вагітних жінок із супутнім ожирінням II ступеня.

Матеріали та методи. Досліджувалось 25 плацент від жінок із фізіологічною масою тіла та із ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком прееклампсії. Сформовано 5 досліджуваних груп: I групу склали жінки з ожирінням II ступеня, вагітність яких ускладнилась прееклампсією; до II групи увійшли жінки з фізіологічною масою тіла, вагітність яких супроводжувалась розвитком прееклампсії; III група – жінки з ожирінням II ступеня, які застосовували лікувально-профілактичний комплекс; IV група – жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували лікувально-профілактичний комплекс, та контрольна група. Проводилася комплексна оцінка структурних особливостей плацент: макроскопічна діагностика, органометрія та оглядова гістологія.

Результати та висновки. Встановлено домінуючі та клінічно значущі гістологічні параметри структури патологічно зміненої тканини плацент від жінок, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком прееклампсії. Патоморфологічні зміни у тканині досліджуваних плацент, ступінь їх вираже-

ності свідчать про значне порушення плацентарного кровотоку, що ініціює розвиток процесів адаптації і компенсації з фактом недостатності компенсаторно-приспосувальних реакцій. У плацентах від жінок із супутнім ожирінням II ступеня на фоні застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу (ацетилсаліцилова кислота, L-аргінін, препарати кальцію) та напівсинтетичного діосміну з метою профілактики виникнення прееклампсії, відмічалися інволютивно-дистрофічні процеси та помірно виражені компенсаторно-приспосувальні реакції в межах гестаційної норми без фіксування патологічних морфологічних змін в плацентарній тканині. Відсутність виникнення прееклампсії пов'язаної із дисфункцією ендотелію у вагітних жінок із супутнім ожирінням II ступеня, вагітність, яких проходила на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу, доводить свою ефективність та доцільність для використання у даної когорти пацієнток.

Ключові слова: прееклампсія, плацента, ендотеліальна дисфункція, ожиріння, лікувально-профілактичний комплекс.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота являє собою фрагмент науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології №1 Полтавського державного медичного університету «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях», № державної реєстрації 0117U005253.

Вступ. Прееклампсія (ПЕ) залишається однією з основних причин материнської і перинатальної захворюваності та смертності [1]. Причини розвитку ПЕ пов'язують з плацентарною ішемією, яка виникає внаслідок порушення інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій міометрія. Гіпоксія плаценти призводить до розвитку системної ендотеліальної дисфункції (ЕД), запальної відповіді, поліорганної недостатності. Основа

для розвитку ПЕ закладається на ранніх стадіях вагітності і характеризується системним гестаційним ендотеліозом, що є провідною ланкою патогенезу ПЕ [2, 3].

Доведена динаміка змін матково-плацентарного кровотоку (МПК) у вагітних з ПЕ дозволяє визначити наступні патофізіологічні моменти. Пусковим механізмом виникнення даної патології вагітності є пошкодження ендотелію судин у прегравідарному періоді, що спричинюють такі фактори, як артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність, куріння, токсичний вплив тощо. Ці фактори, в свою чергу, індукують порушення процесів плацентації у вигляді сповільнення першої (зниження МПК у першій половині II триместру вагітності) та другої (обмеження приросту об'єму МПК наприкінці II та протягом III триместру вагітності) хвиль інвазії цитотрофобласту [4, 5].

У пацієнок із ожирінням васкулярні порушення та гемодинамічні зміни розвиваються рано і тим самим підвищують ризик розвитку ПЕ. Уже в ранні терміни вагітності при ожирінні має місце інсулінорезистентність та гіперліпідемія, які сприяють перекисному окисненню ліпідів з порушенням балансу вазоактивних компонентів та провокуванням ЕД [6, 7]. Тому вивчення особливостей плацентарних змін при ПЕ та вдосконалення розуміння механізмів розвитку даної акушерської патології саме у жінок із супутнім ожирінням, як групи високого ризику по розвитку ПЕ, являється актуальним та визначає потребу в розробці нових об'єктивних методик раннього формування груп вагітних високого ризику по виникненню ПЕ. Методи адекватної профілактики дають можливість впровадити ефективну тактику ведення вагітних, цілеспрямовано направлену на зниження проявів ЕД.

Мета роботи - вивчити гістоморфологічні особливості плацент жінок із фізіологічною масою тіла, із супутнім ожирінням II ступеня, при прееклампсії та на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК), спрямованого на запобігання виникнення прееклампсії у вагітних жінок із супутнім ожирінням.

Матеріал та методи дослідження. Відповідно до поставленої мети дослідження нами проводилось вивчення гістоморфологічних особливостей плацент жінок із фізіологічною масою тіла та жінок із ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ. У дослідженні взяли участь 25 вагітних віком від 23 до 40 років, середній вік складав $29,5 \pm 4,6$ років. Сформовано 5 досліджуваних груп по 5 жінок у кожній групі. I групу склали жінки з ожирінням II ступеня, вагітність яких ускладнилась ПЕ; до II групи увійшли жінки з фізіологічною масою тіла, вагітність яких супроводжувалась розвитком ПЕ; III група – жін-

ки з ожирінням II ступеня, які застосовували ЛПК; IV група – жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК. Групу контролю (V група) склали жінки без акушерської та соматичної патології. Середній термін гестації становив $39,3 \pm 1,3$ тижні. Забір тканини плаценти здійснювався в пологовому відділенні КП «Міського клінічного пологового будинку Полтавської міської ради».

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Комплексна оцінка структурних особливостей плацент включала макроскопічну діагностику, органомерію і оглядову гістологію. Після родорозрішення та макроскопічного дослідження послідів із парацентральної частини плацент вирізали фрагменти тканини, які фіксували у 10% розчині забуференого нейтрального формаліну для подальшого проведення гістологічного дослідження. За загально прийнятою методикою, після підготовки парафінових зрізів товщиною 4-5 мкм, їх депарафінування та зневоднення, проводили фарбування гематоксиліном та еозином. Ущільнення та зневоднення тканин, фіксованих у формаліні, досягалось проведенням через спирти зі зростаючою концентрацією, хлороформ і заливкою в парафін. При гістологічному дослідженні додатково використовувалось забарвлення MSB (Martius-Scarlett-Blue) за модифікацією Зербіно-Лукашевич для виявлення фібрину та фібриноїдних сполук та забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном для виявлення сполучної тканини.

Оцінювали зрілість ворсинчастого дерева, характер ангиогенезу, наявність виражених синцитіокапілярних мембран і синцитіальних вузликів в термінальних ворсинах, а також наявність клітинних острівців. Зрілість ворсинчастого дерева оцінювали за відповідністю терміну гестації. Характер ангиогенезу оцінювали за превалюванням процесів розгалуженого або нерозгалуженого ангиогенезу відповідного терміна гестації. Розгалужений ангиогенез характеризується численними розгалуженими термінальними ворсинами, що мають безліч дрібних капілярів і синцитіальних вузликів. Нерозгалужений ангиогенез характеризується переважанням дрібних ниткоподібних термінальних ворсин з довгими широкими капілярними петлями. Синцитіальні вузлики розцінювалися як виражені при виявленні їх в 7 і більше ворсин в полі зору мікроскопа ($\times 20$). Синцитіокапілярні мембрани розцінювалися як виражені при виявленні їх у 7 і більше ворсин в полі зору мікроскопа ($\times 20$). Ознака клітинних

острівців, що представляють собою скупчення позаворсинчастого трофобласта, вважалася позитивною при наявності 5 острівців в препараті.

Мікроскопічні дослідження отриманих препаратів проводили з використанням світлового мікроскопа «Olympus BX 41» (Японія) з цифровою фотокамерою.

Обстежувані вагітні жінки із фізіологічною масою тіла спостерігались у лікарів жіночих консультацій згідно Наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 року. Оскільки вагітні жінки із ожирінням складають групу ризику по виникненню преєклампсії їх вагітність велась згідно клінічного протоколу з акушерської допомоги «Предиктори, профілактика, діагностика та лікування гіпертензивних розладів вагітності», розробленого робочою групою у складі ведучих спеціалістів України у сфері акушерства (дата складання 01.11.2018 року), що передбачає призначення вагітним групи ризику ацетилсаліцилової кислоти 100 мг/добу,

починаючи з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності, препаратів кальцію 1 г/добу з 20-го тижня вагітності та включення до раціону харчування морських продуктів із високим вмістом поліненасичених жирних кислот [8].

Вагітні із ожирінням, які погодились приймати патогенетично обґрунтований комплекс профілактичних заходів спрямованих на профілактику ПЕ, вживали комбінацію препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну за схемою: з 12 по 16, з 22 по 26, та з 32 по 36 тижні вагітності. Доза діосміну, форма випуску якого таблетована, складала 600 мг на добу, спосіб введення пероральний. L-аргінін використовувався у вигляді сиропу для перорального застосування, по 5 мл 3 рази на добу.

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні оцінки стану плацент виконано співставлення гістологічної структури плацент контрольної та досліджуваних груп, які наведені в **табл. 1**.

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика гістологічних показників плацент жінок досліджуваних груп

Гістологічні показники	I група (n=5)	II група (n=5)	III група (n=5)	IV група (n=5)	Контрольна група (n=5)
Підвищене випадіння фібриноїда в міжворсинчастому просторі	2 (40%)	2 (40%)	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)
Патологія ворсин:					
фіброз СВ	1 (20%)	–	–	–	–
фіброз ВСК	4 (80%)	2 (40%)	1 (20%)	4 (80%)	–
фіброз ТВ	2 (40%)	1 (20%)	–	–	–
Ангіоматоз термінальних ворсин	4 (80%)	5 (100%)	1 (20%)	4 (80%)	–
Виражені синцитіокапілярні мембрани	4 (80%)	4 (80%)	–	4 (80%)	–
Проліферація термінальних ворсин, їх капілярів	3 (60%)	1 (20%)	–	1 (20%)	–
Дилатація та повнокрів'я вен стовбурових ворсин	–	–	–	1 (20%)	–
Виражені синцитіальні вузлики	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	3 (60%)
Клітинні острівці	1 (20%)	–	1 (20%)	1 (20%)	–
Незрілі ворсини	1 (20%)	–	–	–	–
Ішемічний інфаркт	1(20%)	1(20%)	–	1 (20%)	–
Геморагічний інфаркт	–	1(20%)	–	–	–
Тромбоз капілярів термінальних ворсин	1(20%)	–	–	–	–
Відкладення солів кальцію	–	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	–
Патологія децидуальних клітин:					
дистрофія	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	–
некробіоз	1 (20%)	–	1 (20%)	–	–

При макроскопічному вивченні плацент жінок контрольної групи виявлено, що плаценти були переважно овальної та круглої форми, додаткові долі відсутні, середня маса плацент склала $484,0 \pm 17,81$ г, площа материнської поверхні плацент дорівнювала $281,2 \pm 9,09$ см². Під час аналізу маси та площі материнської поверхні плацент жінок групи контролю можна стверджувати, що вони відповідали параметрам гестаційної норми

(**табл. 2**). Плодова поверхня плацент гладка, блискуча, сірувато-білуватого забарвлення з добре вираженим малюнком розгалужень судин. Материнська поверхня характерної структури, губчатої консистенції, середньодольчаста, борозни різної глибини. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Прикріплення пупкового канатика в 4 (80%) випадках було центральним і в 1 (20%) випадку – парацентральним.

Таблиця 2 – Органометричні параметри плацент жінок

Групи жінок	Термін вагітності (тижні)	Маса плацент (г)	Площа материнської поверхні (см ²)	Лінійні параметри (см)
I група (n=5)	36,9	390,0±12,75	227,0±5,91	16,8x14,3x2,1
II група (n=5)	37,6	419,0±14,31	242,6±8,29	17,2x15,3x2,5
III група (n=5)	39,6	479,0±18,84	277,8±9,98	17,8x15,9x3,2
IV група (n=5)	37,8	457,6±11,01	266,4±6,87	17,4x15,5x2,8
V група (n=5)	39,8	484,0±17,81	281,2±9,09	17,8x16,4x3,5

При гістологічному вивченні препаратів плаценти контрольної групи спостерігалися відповідність ступеня дозрівання ворсинчастого дерева терміну гестації, а також помірно виражені компенсаторно-приспосувальні (наявність в 3 (60%) випадках виражених синцитіальних вузликів) та інволютивно-дистрофічні процеси (підвищене відкладення фібриноїда в міжворсинчастому просторі у 2 (40%) плацентах та в стромі ворсин середнього калібру в одному із випадків).

В I та II групах жінок (перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ) переважали плаценти округлої і овальної форм з центральним по 2 (40%) і парацентральною по 3 (60%) випадки прикріпленням пуповини. Середня маса плацент у жінок I групи склала 390,0±12,75 г з площею материнської поверхні 227,0±5,91 см², II групи – 419,0±14,31 г, площа материнської поверхні становила 242,6±8,29 см², що собою відображає значне зниження органометричних параметрів порівняно з показниками контрольної групи (табл. 2) [9, 10]. Плодова поверхня плацент у більшості випадків була шорсткою, сіруватого забарвлення, набрякла з помірно контурованим малюнком розгалужень судин. Материнська поверхня характерної структури, губчастої консистенції, дрібно- та середньодольчаста, з ділянками ішемізованої жовтуватосірого забарвлення тканини в краєвих відділах, борозни її нерівномірно виражені. При дослідженні гістологічних препаратів плаценти I-ї групи основні структурні зміни реєструвалися у ворсинчастому хоріоні. Визначалося переважання ознак розгалуженого ангиогенезу в термінальних ворсинах хоріона. В міжворсинчастому просторі 40% плацент I та II груп мало місце підвищене відкладення фібриноїдних мас (міжворсинчастий фібриноїд), різних за розмірами та формою. Мав місце фіброз ворсин: стовбурових ворсин (СВ) – 1 (20%) (рис. 1), ворсин середнього калібру (ВСК) – 4 (80%), термінальних ворсинах (ТВ) – 2 (40%) плацент від жінок з ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ. У 2 (40%) випадках плацент II групи відмічався фіброз ворсин середнього калібру (рис. 2) та в одній з плацент (20%) – фіброз термінальних ворсин. В міжворсинчастому просвіті на межі з шаром децидуальних клітин базальної оболонки однієї з плацент II групи спостерігалося осеред-

кове відкладення солів кальцію. Дані порушення плацентарного кровотоку ініціювали розвиток процесів адаптації і компенсації у плацентарній тканині. Проліферація термінальних ворсин і їх капілярів (рис. 5) діагностована в 3 плацентах (60%) I групи та в 1 (20%) плаценті II групи, визначалися осередки проліферації синцитія з утворенням виражених синцитіальних вузликів у 100% плацент I та II груп (рис. 11). У той же час виявляли незрілі та «юні» ворсини без синцитіальних вузликів в одному із випадків I групи – явище дисоційованого дозрівання ворсин, як показник невідповідності ступеня дозрівання ворсинчастого дерева терміну гестації. У 80% плацент I та II груп мали місце виражені синцитіокапілярні мембрани (рис. 6), що характеризують обмінні процеси у ворсинах хоріону. В одній з плацент I групи зустрічалися скупчення позаворсинчастого трофобласту – клітинні островці. Дисциркуляторні порушення у вигляді вогнищевих ішемічних інфарктів з некротизованими термінальними ворсинами хоріона в центрі та значним відкладенням фібриноїда по периферії (рис. 7) зустрічалися в одній (20%) з плацент I групи з вираженою компенсаторно-приспосувальною реакцією у вигляді ангиоматозу в стромі ворсин (рис. 8), котрий зустрічався у 100% випадків II групи та у 4 плацентах (80%) I групи. В одній з плацент жінок II групи мав місце геморагічний інфаркт міжворсинчастого простору та вогнищевий ішемічний інфаркт термінальних ворсин з осередковим тромбозом капілярів в останніх (рис. 4). При порівнянні вище перелічених даних з групою контролю описаної патології в останній не виявлено. В плацентах жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ в базальній оболонці знайдені дистрофічні та некробіотичні зміни децидуальних клітин зі значним переважанням вказаних патологічних змін в плацентах I групи, дистрофія децидуальних клітин спостерігалася в 3 (60%) випадках та некробіоз в одній плаценті (20%).

Макроскопічно плаценти III групи були округлої та овальної форми без додаткових доль. Середня маса плацент у жінок III групи склала 479,0±18,84 г з площею материнської поверхні 277,8±9,98 см², IV групи – 457,6±11,01 г, площа материнської поверхні становила 266,4±6,87 см².

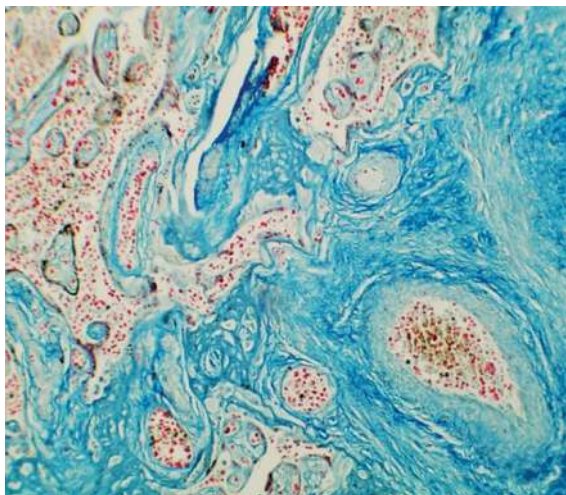


Рис. 1. Плацента жінки з ожирінням та ПЕ. Фіброз стовбурової ворсини. Забарвлення MSB (ОКГ). Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

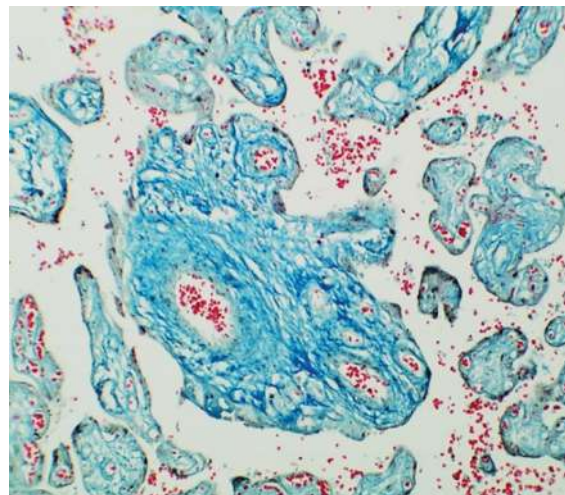


Рис. 2. Плацента жінки з ПЕ. Фіброз ворсини середнього калібру. Забарвлення MSB (ОКГ). Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

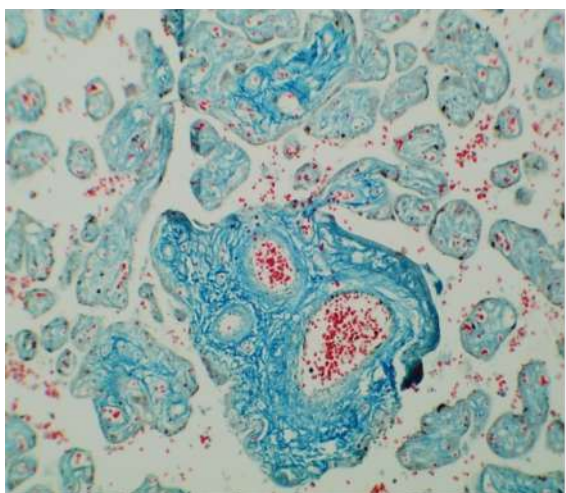


Рис. 3. Плацента жінки з ожирінням, що не приймала ЛПК. Фіброз ворсини середнього калібру та термінальних ворсин. Забарвлення MSB (ОКГ). Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 10$

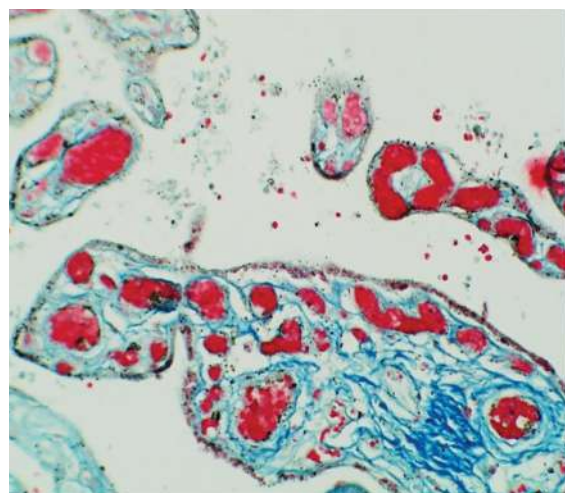


Рис. 4. Плацента жінки з ожирінням та ПЕ. Тромбоз капілярів термінальних ворсин. Забарвлення MSB (ОКГ). Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 40$

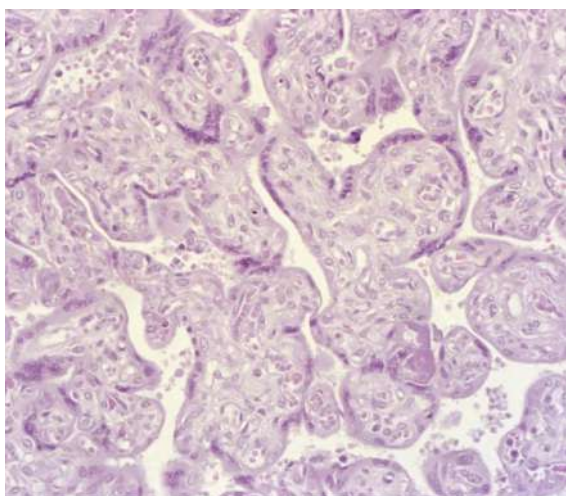


Рис. 5. Плацента жінки з ожирінням та ПЕ. Проліферація термінальних ворсин і їх капілярів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

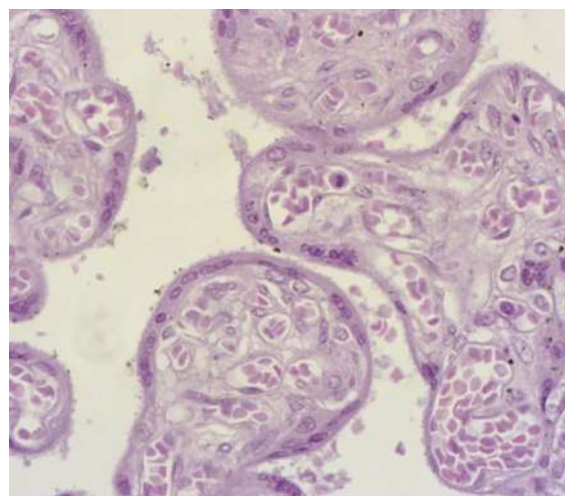


Рис. 6. Плацента жінки з ожирінням та ПЕ. Ворсини з вираженими синцитіокапілярними мембранами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 40$

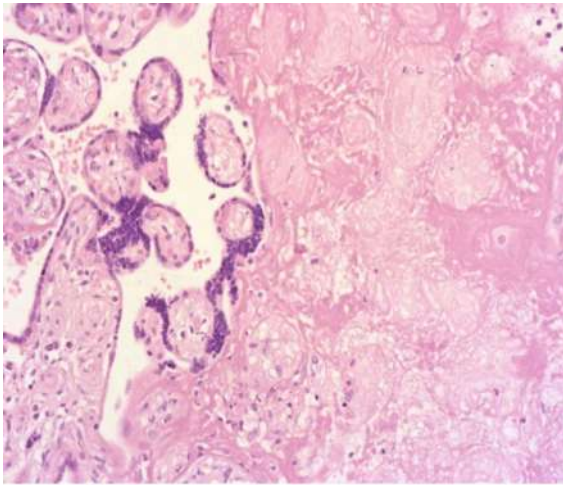


Рис. 7. Плацента жінки з ожирінням та ПЕ. Вогнищевий ішемічний інфаркт ворсин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

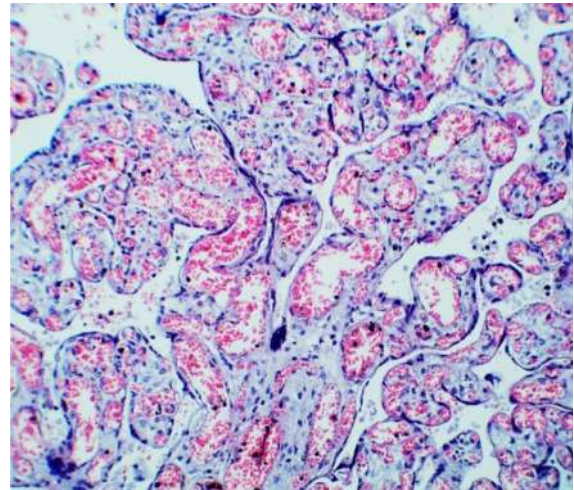


Рис. 8. Плацента жінки з ожирінням та ПЕ. Ангіоматоз стромы термінальних ворсин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

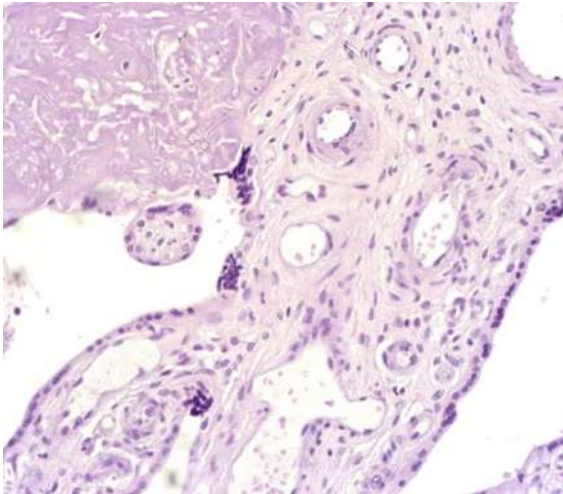


Рис. 9. Плацента жінки з ожирінням, що не приймала ЛПК. Відкладення міжворсинчастого фібриноїда. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

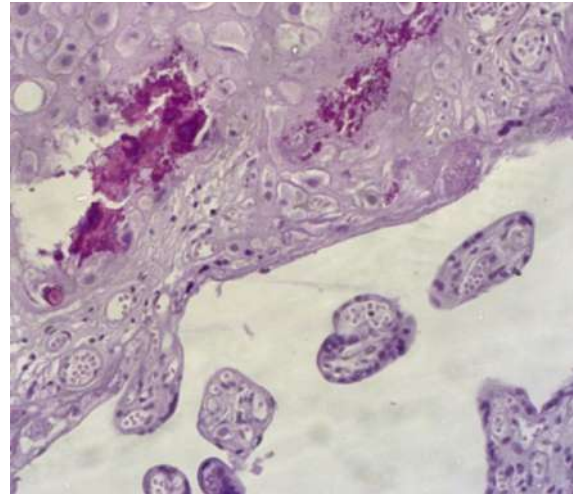


Рис. 10. Плацента жінки з ожирінням, що приймала ЛПК. Відкладення солів кальцію в базальній оболонці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

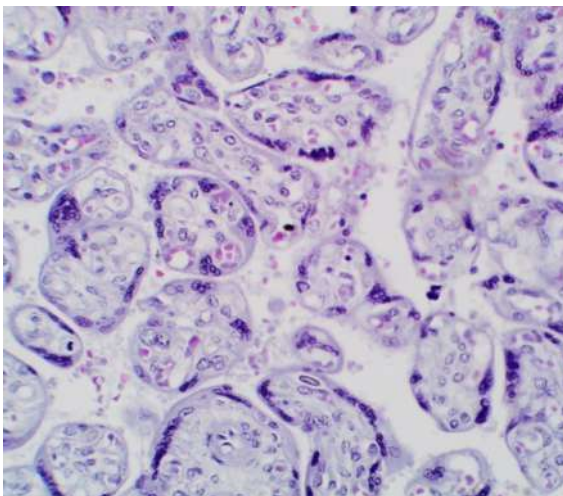


Рис. 11. Плацента жінки з ожирінням та ПЕ. Ворсини з вираженими синцитіальними вузликами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

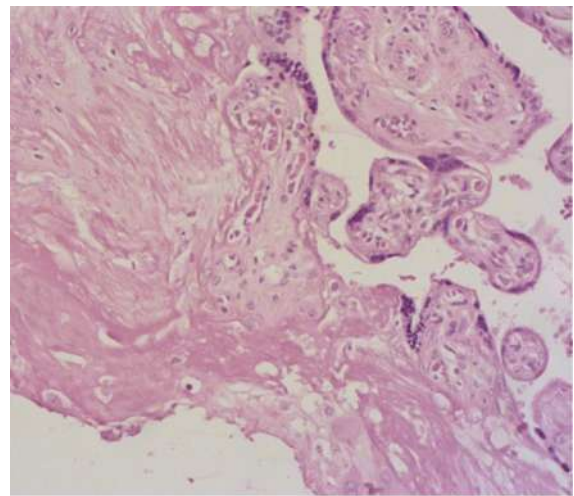


Рис. 12. Плацента жінки з ожирінням, що не приймала ЛПК. Дистрофія та некробіоз децидуальних клітин базальної оболонки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 200$

Аналізуючи органоетричні параметри плацент групи жінок з ожирінням, які приймали ЛПК (III група), можна стверджувати, що вони були близькими до параметрів гестаційної норми (табл. 2). На противагу даній категорії жінок, у плацентах досліджуваних жінок IV групи, які не застосовували ЛПК, відзначалося значне зниження органоетричних параметрів порівняно з показниками групи контролю. Плодова поверхня та тканина материнської поверхні плацент від жінок III групи макроскопічно була схожою до морфологічних показників плацент групи контролю. Плодова поверхня плацент від жінок з ожирінням, які не приймали ЛПК, у більшості випадків була шорсткою, сіруватого забарвлення, набрякла з помірно контурованим малюнком розгалужень судин та за своїми морфологічними характеристиками була схожою до показників плацент від жінок I групи, вагітність яких була ускладнена розвитком ПЕ. Материнська поверхня була характерної структури, губчатої консистенції, дрібно- та середньодольчаста, як і в плацентах I групи жінок, з ділянками ішемізованої жовтувато-сірого забарвлення тканини в краєвих відділах, борозни її нерівномірно виражені. Прикріплення пупкового канатика в більшості випадків було парацентральним і в 2 (40%) випадках – центральним, порівну у плацентах III та IV груп. В міжворсинчастому просторі 60% плацент III та IV груп мало місце підвищене відкладення різного за розмірами та формою міжворсинчастого фібриноїда (рис. 9). Фіброз ворсин середнього калібру та термінальних ворсин (рис. 3) відмічався в 4 (80%) плацентах від жінок, які не приймали ЛПК, та в одній з плацент (20%) III групи. В базальній оболонці 60% плацент III групи та однієї з плацент IV групи спостерігалася осередкове відкладення солів кальцію (рис. 10). Вище описані морфологічні зміни в тканині плацент з великою ймовірністю можна розглядати як прояви інволютивно-дистрофічних процесів. Компенсаторно-приспосувальні реакції у вигляді ангіоматозу в стромі термінальних ворсин та синцитіокапілярні мембрани, як показник обмінних процесів у ворсинах хоріона, зустрічалися з однаковою частотою (80% випадків), як і у плацентах жінок з ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ (I група). На відмінно від жінок IV групи, у плацентах жінок з ожирінням, які приймали ЛПК (III група) лише в одному випадку (20%) спостерігався ангіоматоз в стромі термінальних ворсин. Проліферація термінальних ворсин і їх капілярів діагностована в 1 плаценті (20%) лише IV групи. В 100% випадків III та IV груп визначалися осередки проліферації синцитія з утворенням виражених синцитіальних вузликів. В обох групах з однаковою частотою – в 20% плацент спостерігалася скупчення позаворсинчастого тро-

фобласту – клітинні острівці. Із всіх досліджуваних груп плацент жінок лише в одному із випадків IV групи було виявлено дилатацію та різко виражене повнокрів'я вен стовбурових ворсин, що являється одним з показників дисциркуляторного порушення плодового кровообігу. Вогнищевий ішемічний інфаркт з некротизованими термінальними ворсинами хоріона в центрі та значним відкладенням фібриноїда по периферії зустрічався в плацентах IV групи, як і в плацентах від жінок з ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ (I група), в одному із випадків, що становило 20%. В плацентах жінок з ожирінням, які не застосовували ЛПК, та жінок з ожирінням, які під час вагітності приймали ЛПК в базальній оболонці спостерігалися дистрофічні та некробіотичні зміни децидуальних клітин з переважанням вказаних патологічних змін в плацентах IV групи (рис. 12), дистрофія децидуальних клітин спостерігалася в 40% випадках. В плацентах III групи дистрофія та некробіоз децидуальних клітин були виявлені лише в одній з плацент (20%).

У плацентах жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, встановлені домінуючі та клінічно значущі гістологічні показники у вигляді вогнищевої проліферації термінальних ворсин і їх капілярів, тотальної проліферації синцитія з утворенням виражених синцитіальних вузликів з одночасною наявністю незрілих та «юних» ворсин, вираженого ангіоматозу стромі термінальних ворсин, великої кількості синцитіокапілярних мембран, фіброзу стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру та термінальних ворсин, осередкового скупчення позаворсинчастого трофобласту, вогнищевих ішемічних інфарктів термінальних ворсин та геморагічного інфаркту міжворсинчастого простору з осередковим тромбозом капілярів ворсин, дистрофічних та некробіотичних змін децидуальних клітин базальної оболонки, що ототожнюється з даними інших авторів [11, 12, 13, 14]. Вище вказані морфологічні зміни у тканині досліджуваних плацент та ступінь їх вираженості свідчать про значне порушення плацентарного кровотоку, що ініціює розвиток процесів адаптації і компенсації. Проте, їхня різка вираженість дозволяє припустити факт недостатності компенсаторно-приспосувальних реакцій в плаценті при ПЕ [12, 15, 16].

Встановлення значного зниження органоетричних параметрів у вигляді низьких значень маси та зменшених розмірів плацент жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений ПЕ, найвірогідніше, свідчить про зниження обсягу ворсинчастого дерева з одночасною реестрацією в ньому порушення

функціонування мікроциркуляторного русла в поєднанні з компенсаторно-приспосувальними реакціями [9, 10, 15].

Органометричні параметри та показники гістологічної структури плацент у жінок з ожирінням II ступеня, які приймали під час вагітності лікувально-профілактичний комплекс, були близькими до параметрів гестаційної норми та майже відповідали показникам жінок з фізіологічною масою тіла з наявністю в плацентарній тканині інволютивно-дистрофічних процесів та помірно виражених компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Висновки

1. Всі випадки ПЕ в незалежності від факту наявності у вагітних ожиріння чи фізіологічної маси тіла супроводжувались рядом гістологічних параметрів структури патологічно зміненої тканини плацент, що собою ініціювали розвиток процесів адаптації і компенсації з фактом недостатності компенсаторно-приспосувальних реакцій та реєструвалися переважно у ворсинчастому хоріоні. Вираженість та об'єм патологічних структурних змін і значне зменшення органометричних параметрів у плацентах від жінок з ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, були на порядок вищими, ніж при ПЕ у жінок з нормальною масою тіла.
2. Морфологічні зміни у плацентах породіль з фізіологічною масою тіла та ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, та жінок з ожирінням II ступеня, які не приймали під час вагітності лікувально-профілактичний комплекс, відрізняються від змін у плацентах породіль з фізіологічною масою тіла та жінок з ожирінням, які прийма-

ли патогенетично обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс (ацетилсаліцилова кислота, L-аргінін, препарати кальцію та напівсинтетичний діосмін), наявністю цілого ряду патологічних гістологічних показників, що собою засвідчують факт наявності гіпоксії плаценти, що призводить до розвитку системної ендотеліальної дисфункції та плацентарної недостатності і, як результат, до цілої низки патологічних процесів у функціональній системі мати-плацента-плід.

3. У плацентах від жінок з ожирінням, які приймали під час вагітності лікувально-профілактичний комплекс, відмічались інволютивно-дистрофічні процеси та помірно виражені компенсаторно-приспосувальні реакції, загалом, в межах гестаційної норми без фіксування патологічних морфологічних змін в плацентарній тканині. Вище вказаний факт доводить ефективність та доцільність призначення лікувально-профілактичного комплексу вагітним жінкам із супутнім ожирінням з метою профілактики прееклампсії.

Перспективи подальших досліджень. Залишається доцільним подальше дослідження фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції при прееклампсії, як патогенетичної ланки розвитку даного ускладнення, особливо у груп високого ризику виникнення до якого входить ожиріння. З метою профілактики виникнення прееклампсії необхідно провести повноцінний аналіз причин та особливостей її розвитку за допомогою комплексного макроскопічного, гістологічного та імуногістологічного дослідження плаценти на різних термінах гестації при різному ступені тяжкості прееклампсії.

References

1. Vashchenko VL, Likhachov VK, Taranovska OO. Perebig vagitnosti ta yiyi zavershennya u zhinok grupy vysokogo ryzyku po vynyknennyu preeklampsii [The course of pregnancy and its completion in women at high risk of preeclampsia]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi*. 2020; 20(1): 106-110. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2077-1096.20.1.106
2. Lipatov IS, Tezikov YuV, Lineva OL. Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya placentarnoy nedostatochnosti i preeklampsii [Pathogenetic mechanisms of the formation of placental insufficiency and preeclampsia]. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 9: 64-71. [Russian]. doi: 10.18565/aig.2017.9.64-71
3. Sidorova IS, Nikitina NA. Osobennosti patogeneza endotelioza pry preeklampsii [Features of the pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 1: 72-78. [Russian]
4. Shatylovyya KL. Systemy maty-platsenta-plid pry preeklampsii [Mother-placenta-fetus system in preeclampsia]. *Vrachebnoe delo*. 2017; 8. [Ukrainian]
5. Zelinka-Khobzey MM, Tarasenko KV. Endotelialna dysfunksiia, yak patohenetychna osnova akusherskykh uskladnen u vahitnykh z ozhyrinniam [Endothelial dysfunction in pregnant women with obesity as pathogenetic basis of maternal and neonatal complications]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2019; 1(2): 34-40. [Ukrainian]
6. Chabanova NB, Mataev SI, Vasil'kova TN. Rol' sistemnogo vospaleniya v razvitii oslozhnenij beremennosti u zhenshin s ozhyreniem [The role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in women with obesity]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 10: 12-17. [Russian]. doi: 10.18565/aig.2017.10.12-18
7. Tarasenko KV, Gromova AM, Pikul KV, Lysenko RB, Nesterenko LA. Pathogenesis of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Wiadomosci lekarskie*. 2018; 71(4): 801-6. PMID: 30099414

8. Predyktory, profilaktyka, diahnostyka ta likuvannya hipertenzynykh rozladiv vahitnosti: Klinichnyy protokol z akusherskoyi dopomohy [Predictors, prevention, diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: clinical protocol on obstetric care]. Data skladannya 01.11. 2018. [Ukrainian]
9. Wubale Y, Tolera A. Gross morphological study of placenta in preeclampsia mothers. *Anatomy Journal of Africa*. 2017; 6(2): 977-981.
10. Medhi B, Tatwade Y. Gross Morphological Changes in Placenta of Hypertensive Pregnancy. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. 2018; 6(5): 2029-2035. doi: 10.21276/sjams.2018.6.5.32
11. Ezeigwe CO, Okafor CI, Eleje GU, Udigwe GO, Anyiam DC. Placental Peripartum Pathologies in Women with Preeclampsia and Eclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2018 Sep 20; 2018: 9462938. PMID: 30327674. PMCID: PMC6171203. doi: 10.1155/2018/9462938
12. Chhatwal J, Chaudhary DN, Chauhan N. Placental changes in hypertensive pregnancy: a comparison with normotensive pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018; 7(9): 3808-3813. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20183799
13. Shanmugasam K, Vaithy A, Samal R, Uma Devi K, Sowmya R. Histopathological study of placental changes associated with pre-eclampsia and eclampsia in a tertiary care centre of Puducherry. *IP Arch Cytol Histopathol Res*. 2019; 4(1): 57-60 doi: 10.18231/2456-9267.2019.0009
14. Sahay B, Talukdar L, Sahay P, Datta D, Chaubey R. Comparative study between histological changes in placenta from pre-eclampsia cases and normal pregnancy with special reference to cytotrophoblastic cell hyperplasia, villous stromal fibrosis and fibrinoid necrosis. *Int J Res Med Sci*. 2016; 4: 4884-4888. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20163785
15. Rana S, Diwan Y, Chauhan RS, Diwan D, Gupta A. Comparative study of histology of placenta in normotensive and hypertensive cases. *J Med Sci Clin Res*. 2017; 5(3): 18635-40. doi: 10.18535/jmscr/v5i3.60
16. Ojha K, Rawal S, Jha A. Placental Pathology in Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. *Nep Med J*. 2018; 1: 32-5. doi: 10.3126/nmj.v1i1.20397

УДК 618.36-056.5

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Зелинка-Хобзей М. Н., Тарасенко К. В.

Резюме. Снижение частоты преэклампсии является важной проблемой современного акушерства так как она остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Особенно эта проблема является острой у беременных с сопутствующим ожирением, поскольку эти женщины составляют группу высокого риска по возникновению преэклампсии. Плацентарная ишемия приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и, как в результате, к возникновению гестационного эндотелиоза, что является ведущим патогенетическим звеном в патогенезе.

Целью работы было изучение гистоморфологических особенностей плацент женщин с физиологической массой тела, с сопутствующим ожирением II степени, при преэклампсии на фоне применения лечебно-профилактического комплекса, направленного на предотвращение возникновения преэклампсии у беременных женщин с сопутствующим ожирением II степени.

Материалы и методы. Проведено исследование 25 плацент от женщин с физиологической массой тела, с ожирением II степени, течение беременности которых было осложнено развитием преэклампсии. Сформировано 5 исследуемых групп: I группу составили женщины с ожирением II степени, беременность которых осложнилась преэклампсией; к II группы вошли женщины с физиологической массой тела, беременность которых сопровождалась развитием преэклампсии; III группы – женщины с ожирением II степени, получавших лечебно-профилактический комплекс; IV группы – женщины с ожирением II степени, не получавших лечебно-профилактический комплекс, и контрольная группа. Проводилась комплексная оценка структурных особенностей плацент: макроскопическая диагностика, органомерия и обзорная гистология.

Результаты и выводы. Установлено доминирующие и клинически значимые гистологические параметры структуры патологически измененной ткани плацент от женщин, течение беременности которых было осложнено развитием преэклампсии. Морфологические изменения в ткани исследуемых плацент, степень их выраженности свидетельствуют о значительном нарушении плацентарного кровотока, что инициирует развитие процессов адаптации и компенсации с фактом недостаточности компенсаторно-приспособительных реакций. В плацентах от женщин с сопутствующим ожирением II степени на фоне применения предложенного лечебно-профилактического комплекса (ацетилсалициловая кислота, L-аргинин, препараты кальция) и полусинтетического диосмина с целью профилактики возникновения преэклампсии, отмечались инволютивно-дистрофические процессы и умеренно выраженные

компенсаторно-приспособительные реакции в пределах гестационной нормы без фиксирования патологических морфологических изменений в плацентарной ткани. Отсутствие возникновения преэклампсии связанной с дисфункцией эндотелия у беременных женщин с сопутствующим ожирением II степени, беременность которых проходила на фоне применения лечебно-профилактического комплекса, доказывает свою эффективность и целесообразность для использования в данной когорте пациенток.

Ключевые слова: преэклампсия, плацента, эндотелиальная дисфункция, ожирение, лечебно-профилактический комплекс.

UDC 618.36-056.5

Histomorphological Characteristics of the Placenta in Women with Obesity and Preeclampsia

Zelinka-Khobzey M. M., Tarasenko K. V.

Abstract. Reducing the incidence of preeclampsia is an important issue in modern obstetrics, as preeclampsia is still remaining one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. This problem is especially relevant for pregnant women with concomitant obesity, since they are at high risk for preeclampsia. Placental ischemia can result in the development of endothelial dysfunction and, as a consequence, can lead to the emergence of gestational endotheliosis, which is a leading pathogenetic segment in the preeclampsia pathogenesis.

The purpose of the study is to investigate the histomorphological features of the placenta in women with physiological body weight and concomitant class II obesity in preeclampsia, who took the therapeutic and prophylactic complex, designed to prevent preeclampsia in pregnant women with class II obesity.

Materials and methods. We studied 25 placenta samples from women with physiological body weight and class II obesity, whose pregnancy was complicated with the development of preeclampsia. 5 study groups were formed: group I consisted of women with class II obesity, whose pregnancy was complicated by preeclampsia; group II included women with physiological body weight, who developed preeclampsia; group III included women with class II obesity, who took the therapeutic and prophylactic complex; group IV involved women with class II obesity who did not receive the therapeutic and prophylactic complex, and group V was the control one. A comprehensive assessment of the structural characteristics of the placenta included macroscopic diagnosis, organometry and examination histology.

Results and discussion. Dominant and clinically significant histological parameters of the structure of pathologically altered placental tissue from women whose pregnancy was complicated by the preeclampsia development have been found out. Pathomorphological changes in the tissue of the studied placentas and their severity indicate a significant impairment of placental circulation that initiates the development of processes of adaptation and compensation along with the lack of compensatory-adaptive reactions.

Conclusion. We have revealed involutive-dystrophic compensatory processes and moderate compensatory responses within the gestational normal limits without fixing pathological morphological changes in placental tissue in placental samples from women with concomitant class II obesity, who received the therapeutic and prophylactic complex (acetylsalicylic acid, L-arginine, calcium preparations) and semisynthetic diosmin in order to prevent preeclampsia; no pathological morphological changes in placental tissue were detected. No cases of preeclampsia associated with endothelial dysfunction in pregnant women with concomitant class II obesity, who received therapeutic and prophylactic complex, proves its effectiveness in managing this cohort of patients.

Keywords: preeclampsia, placenta, endothelial dysfunction, obesity, therapeutic and prophylactic complex.

ORCID and contributionship:

Marta M. Zelinka-Khobzey: 0000-0002-8350-2529 ^{A,B,C,D}

Kostiantyn V. Tarasenko: 0000-0002-7410-4107 ^{A,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Marta M. Zelinka-Khobzey

Poltava State Medical University,

Department of Obstetrics and Gynecology №1

23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine

tel: +380961804036, e-mail: zelinka88@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ КОМПОНЕНТІВ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЧЕРЕЗ 24 ГОДИНИ ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Метою роботи було вивчити особливості ультраструктурної реорганізації компонентів респіраторного відділу легень при експериментальній гострій нирковій недостатності.

Матеріали та методи. Результати отримані в ході експерименту на статевозрілих білих щурах-самцях з використанням електронно-мікроскопічного методу дослідження. Було вивчено особливості ультраструктурної реорганізації компонентів респіраторного відділу легень при експериментальній гострій нирковій недостатності.

Результати та висновки. Виявлено, що зміни дистрофічно-деструктивного характеру присутні уже через 24-год експерименту та проявляються розвитком набрякових явищ у альвеолоцитах I, II типів, альвеолярних макрофагах, ендотеліюцитах гемокапілярів. Також збільшення проникності стінок гемокапілярів супроводжується розвитком інтерстиційного та внутрішньоальвеолярного набряків. Окремі альвеолоцити I типу містили вітрилоподібні випинання периферійної частини. Кількість пластинчастих тілець збільшена, вони різної форми і величини. На поверхні альвеолоцитів II типу відмічаються мікрроворсинки.

Накопичення набрякової рідини в альвеолоцитах I, II типів призводить до розривів плазмолем і виходу внутрішньоклітинних структур у просвіт альвеол. У просвітах гемокапілярів зустрічаються еритроцитарні агрегати, явища адгезії та агрегації лейкоцитів і тромбоцитів. Внаслідок набряку ендотеліюцитів та явищ агрегації формених елементів крові, в окремих місцях можна спостерігати перекриття або різке звуження просвіту гемокапілярів. Базальна мембрана характеризується нечіткими контурами та потовщенням на всьому протязі. Виражені порушення структурної організації компонентів аерогематичного бар'єру легень призводять до виходу формених елементів крові в інтерстиційну тканину та альвеоли. Кількість альвеолярних макрофагів значно збільшена, поряд із дистрофічно-деструктивними змінами зустрічаються окремі клітини з ознаками підвищеної функціональної активності. Ядра таких клітин неправильної форми з інвагінаціями ядерної оболонки, перинуклеарний простір дещо розширений. У цитоплазмі альвеолярних макрофагів відмічається значна кількість

лізосом, вільних рибосом, ліпідних включень. В клітинах наявні фагосоми, які містять різний, у тому числі пластинчастий осміофільний матеріал.

Ключові слова: легені, респіраторний відділ, експериментальна гостра ниркова недостатність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми розвитку змін в органах дихальної, ендокринної, нервової систем при змодельованих патологічних станах та їх корекція», № держ. реєстрації 0117U001758.

Вступ. Причиною синдрому гострого ушкодження легень може бути будь-яке захворювання, при якому у крові накопичується багато бактеріальних токсинів або ендогенних біологічно активних речовин, що провокують запальні реакції. У легеневих капілярах та інтерстиційній тканині збільшується кількість активованих лейкоцитів і тромбоцитів, які виділяють багато протеїназ, простагландинів, продуктів перекисного окиснення ліпідів, лейкотрієнів тощо, що пошкоджує альвеолярний епітелій та епітелій судин. Надходження великої кількості лейкоцитів призводить до інфільтрації паренхіми легень. Біологічно активні речовини різко підвищують судинну проникність, відбувається виражений перехід плазми і еритроцитів в альвеоли та інтерстиційну тканину із розвитком набряку. Виникає гіповентиляція альвеол на фоні значного дефіциту сурфактанту. Знижується еластичність стінки альвеол, що призводить до появи ателектазів, шунтування венозної крові в артеріальне русло, порушення перфузії, дифузії кисню та вуглекислого газу з розвитком гіпоксії, гіперкапнії.

Одним із таких захворювань є гостра ниркова недостатність (ГНН), яка незважаючи на високий рівень розвитку сучасної медицини, залишається актуальною проблемою з високим рівнем смертності, що становить 30-65% [1, 2, 3, 4]. При поєднанні ГНН з синдромом гострого ушкодження легень рівень смертності різко зростає, і наближається до 80% [5, 6, 7, 8]. Саме тому дана проблема є актуальною та потребує уваги науковців.

Метою роботи було вивчити особливості ультраструктурної реорганізації компонентів

респіраторного відділу легень при експериментальній ГНН.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти виконані на 30-и білих статевозрілих щурах-самців з масою тіла 180-220 г. Утримання, виходування та евтаназія відповідали міжнародним вимогам щодо гуманного відношення до тварин відповідно біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України. Усі дослідження здійснювали під знеболенням кетаміном у дозі 40 мг/кг внутрішньом'язово.

ГНН у щурів моделювалась за допомогою внутрішньом'язового введення 50% гліцеролу в дозі 10 мл/кг маси тіла. Змодельована у такий спосіб ГНН за проявами близька до клінічних проявів у людей, і характеризується наростаючою інтоксикацією, різким порушенням клубочкової фільтрації та розладами мікроциркуляції [9].

Забір легеневої тканини для електронномікроскопічного дослідження проводився через 24 год після початку експерименту. При заборі матеріалу дотримані загальноприйняті правила швидкості висікання та атравматичності. Шматочки легеневої тканини розміром 1х1х1 мм, фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду на 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4 протягом 1 години. Потім матеріал відмивали від фіксатора 0,1 М фосфатним буфером (рН-7,4). Дофіксацію проводили в 1% розчині чотириокису осмію з наступною дегідратацією в етиловому спирті зростаючих концентрацій. Після дегідратації тканинні блоки послідовно просочували у сумішах епоксидних смол з абсолютним ацетоном у різних співвідношеннях (по 1 год у кожній), після чого заливали чистою епоксидною смолою з наступною полімеризацією при температурі +56 °С протягом 1 доби.

Зрізи, отримані на ультрамікротомі «Tes1a BS-490», вивчали на електронному мікроскопі «ПЕМ-125К» при збільшеннях від 2000 до 20000 разів.

Результати дослідження та їх обговорення. Електронномікроскопічні дослідження компонентів респіраторного відділу легень через 24 год після моделювання ГНН встановили наявність змін дистрофічно-деструктивного характеру компонентів аерогематичного бар'єру. Зміни аналогічного характеру розвиваються і при інших патологічних станах: при опіковій хворобі, політравмі, сепсисі, панкреатиті, некваліфікованому проведенні штучної вентиляції легень [10, 11, 12, 13, 14].

Для альвеолоцитів I типу характерна поява ознак, що свідчать про виражену гіпергідратацію. Окремі альвеолоцити I типу містили вітрилоподібні випинання периферійної частини, відмічались локальні розриви плазмолем з виходом внутрішньоклітинних органел у просвіт альвеоли. Ядра переважно округлої форми з маргінально розташованим хроматином, ядерна оболонка мала нерівний контур за рахунок інвагінацій, перинуклеарний простір місцями розширений. У мітохондріях просвітлений матрикс та поодинокі редуковані гребені, спостерігалися явища часткової деструкції. Цистерни апарату Гольджі та каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, кількість рибосом значно зменшена. В периферичних ділянках збільшена кількість піноцитозних пухирців (рис. 1).

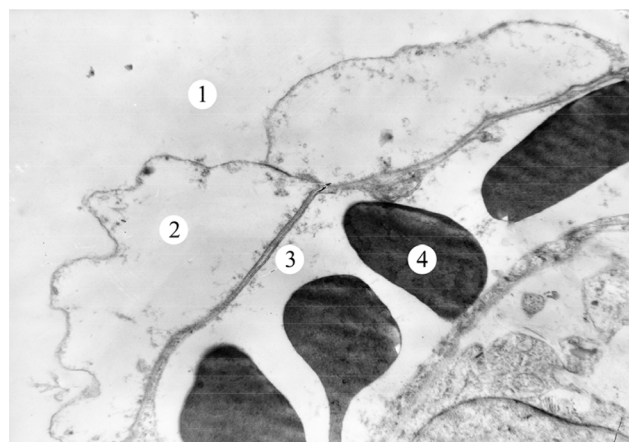


Рис. 1. Респіраторний відділ легень через 24 год після початку експерименту. 3Б.: х6400

Примітки: 1 – просвіт альвеоли; 2 – вітрилоподібні випинання периферійної частини альвеолоцита I типу; 3 – просвіт гемокапіляра; 4 – еритроцит.

В альвеолоцитах II типу також спостерігались ознаки набряку.

Ядра альвеолоцитів II типу переважно збільшені в розмірі, округлої форми та низької електронно-оптичної щільності, проте, траплялись і зменшені за розмірами, з нуклеоплазмою високої електронно-оптичної щільності. Ядерна оболонка утворює інвагінації. Мітохондрії збільшені за об'ємом, з поодинокими дезорганізованими та ушкодженими гребенями. Апарат Гольджі представлений везикулярно розширеними цистернами. Канальці і цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки значно розширені, деформовані, кількість зв'язаних рибосом з мембранами різко зменшена. На окремих ділянках відмічається фрагментація мембран гранулярної ендоплазматичної сітки. Кількість пластинчастих тілець збільшена, вони різної форми і величини. Базальна мембрана потовщена з нечіткими контурами. На поверхні альвеолоцитів II типу відмічаються мікроворсинки.

Накопичення набрякової рідини в альвеолоцитах II типу призводить до розриву плазмолемі і виходу внутрішньоклітинних структур у просвіт альвеоли. Ультраструктурні зміни інтерстицію свідчать про набряк альвеолярної стінки (рис. 2).

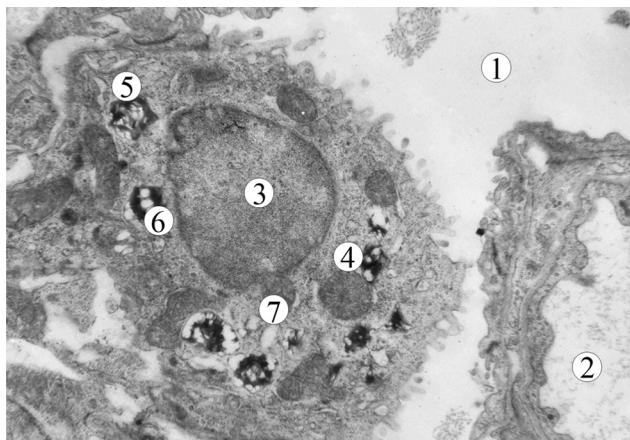


Рис. 2. Альвеолоцит II типу через 24 год після початку експерименту. Зб.: x6400

Примітки: 1 – просвіт альвеоли; 2 – просвіт гемокапіляра; 3 – ядро; 4 – мітохондрія; 5 – пластинчасте тільце; 6 – мультівезикулярне тільце; 7 – гранулярна ендоплазматична сітка.

В гемокапілярах альвеол характерним для даного періоду дослідження є поява еритроцитарних агрегатів та адгезії лейкоцитів, тромбоцитів (рис. 3).

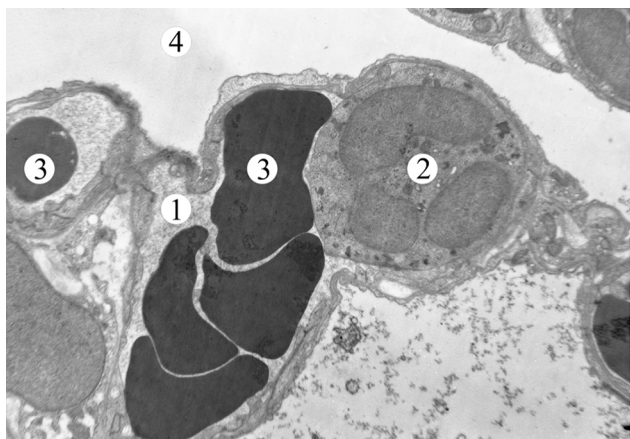


Рис. 3. Ультраструктурна організація гемокапілярів міжальвеолярної перегородки через 24 год після початку експерименту. Зб.: x4800

Примітки: 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – лейкоцит; 3 – еритроцит; 4 – просвіт альвеоли.

Ендотеліоцити містять ядра округлої форми, збільшені за розмірами, гранули хроматину розміщуються переважно вздовж внутрішньої поверхні нуклеолемі, перинуклеарний простір на окремих ділянках значно розширений. Мітохондрії збільшені в об'ємі з матриксом низької електронно-оптичної щільності і дезорганізацією гребенів. Цистерни апарату Гольджі розширені, а каналці грану-

лярної ендоплазматичної сітки фрагментовані. Базальна мембрана кровоносних капілярів була нерівномірною, мала вузькі і потовщені ділянки. Внаслідок набряку ендотеліоцитів та агрегації формених елементів, просвіт деяких гемокапілярів закритий або різко звужений. Виражені порушення структурної організації компонентів аерогематичного бар'єру легень призводять до виходу формених елементів крові в інтерстиційну тканину та альвеоли.

Кількість альвеолярних макрофагів на 24 год експерименту значно збільшена, поряд із дистрофічно-деструктивними змінами зустрічаються окремі клітини з ознаками підвищеної функціональної активності (рис. 4). Ядра таких клітин неправильної форми з інвагінаціями ядерної оболонки, перинуклеарний простір дещо розширений. У апараті Гольджі помірно розширені цистерни, дрібні пухирці та вакуолі. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки гіпертрофовані, на мембранах якої спостерігається багато рибосом, ліпідні включення. Мітохондрії різної величини і форми. У цитоплазмі альвеолярних макрофагів відмічається також значна кількість лізосом і вільних рибосом. В клітинах наявні фагосоми, які містять різний, в тому числі пластинчастий осміофільний матеріал.

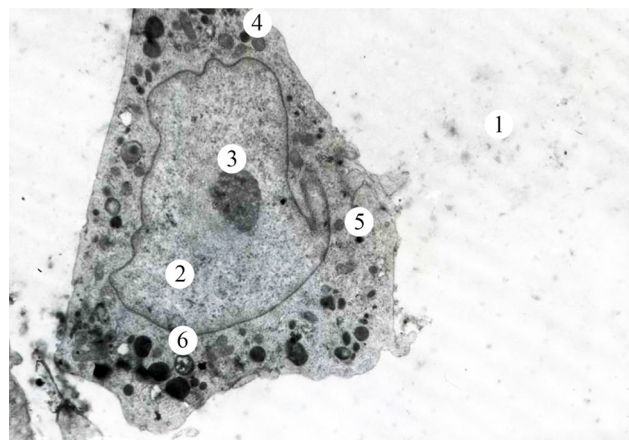


Рис. 4. Ультраструктура альвеолярного макрофага в стані підвищеної функціональної активності через 24 год після початку експерименту. Зб.: x4800

Примітки: 1 – просвіт альвеоли; 2 – ядро; 3 – ядерце; 4 – мітохондрія; 5 – лізосома; 6 – фагосома.

Висновки. Виявлені зміни на 24 год експерименту мають дистрофічно-деструктивний характер та проявляються розвитком набрякових явищ у альвеолоцитах I, II типів, альвеолярних макрофагах, ендотеліоцитах гемокапілярів.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи вираженість ультраструктурних змін, які розвиваються при експериментальній ГНН, доцільне подальше вивчення даної патології в динаміці з метою пошуку можливих методів профілактики та її своєчасної корекції.

References

1. Howrylak JM, Nakahira K. Inflammasomes: Key Mediators of Lung Immunity. *Annu Rev Physiol.* 2017; 79: 471-94. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105229
2. Murtha LA, Schuilga MJ, Mabotuwana NS, Hardy SA, Waters DW, Burgess JK, et al. The processes and mechanisms of cardiac and pulmonary fibrosis. *Front Physiol.* 2017; 12(8): 777.
3. Riviello ED, Buregeya E, Twagirumugabe T. Diagnosing acute respiratory distress syndrome in resource limited settings: the Kigali modification of the Berlin definition. *Curr Opin Critt Care.* 2017; 23: 18-23. doi: 10.1097/MCC.0000000000000372
4. Shankar-Hari M, Fan E, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) phenotyping. *Intensive Care Med.* 2018; 45(4): 516-9. doi: 10.1007/s00134-018-5480-6
5. Domenech P, Perez T, Saldarini A, Uad P, Musso CG. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49: 1211-15. doi: 10.1007/s11255-017-1585-z
6. Ma T, Liu X, Liu Z. Role of asymmetric dimethylarginine in rat acute lung injury induced by acute ischemic kidney injury. *Molecular medicine reports.* 2015; 12: 1923-8. doi: 10.3892/mmr.2015.3619
7. Malek M, Hassanshahi J, Fartootzadeh R, Azizi F, Shahidani S. Nephrogenic acute respiratory distress syndrome: a narrative review on pathophysiology and treatment. *Chinese J Traumat.* 2018; 21: 4-10.
8. Oztay F, Kara-Kisla B, Orhan N, Yanardag R, Bolkent S. The protective effects of prostaglandin E1 on lung injury following renal ischemia-reperfusion in rats. *Toxicology and Industrial Health.* 2016; 32(9): 1684-92. doi: 10.1177/0748233715576615
9. Rodrigo R, Trujillo S, Bosco C. Biochemical and ultrastructural lung damage induced by rhabdomyolysis in the rat. *Exp Biol Med.* 2006; 231: 1430-8. PMID: 16946412
10. Im D, Shi W, Driscoll B. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Fibrosis versus Repair. *Front Pediatr.* 2016; 4: 28. doi: 10.3389/fped.2016.00028
11. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2126-36. doi: 10.1056/NEJMral208707
12. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol.* 2014; 16(1): 27-35. doi: 10.1038/ni.3045
13. Zaiats LM, Kuz UV, Zukov W. Correction of the ultrastructural changes of the respiratory department of the lungs by phosphatidylcholine liposomes due to multiple skeletal trauma with osteosynthesis in the experimental study. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018; 8(8): 293-301.
14. Perl M, Hohmann C, Denk S, Kellermann P, Lu D, Braumüller S, et al. Role of activated neutrophils in chest trauma-induced septic acute lung injury. *Shock.* 2012; 38(1): 98-106. doi: 10.1097/SHK.0b013e318254be6a

УДК 616-092.9+616.24+616.61-008.6+616-08

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ

АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА

ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клищ И. П.

Резюме. Целью работы было изучить особенности ультраструктурной реорганизации компонентов респираторного отдела легких при экспериментальной острой почечной недостаточности.

Материалы и методы. Результаты полученные в ходе эксперимента на половозрелых белых крысах-самцах с использованием электронно-микроскопического метода исследования. Были изучены особенности ультраструктурной реорганизации компонентов респираторного отдела легких при экспериментальной острой почечной недостаточности.

Результаты и выводы. Установлено, что изменения дистрофически-деструктивного характера присутствуют уже через 24 часа эксперимента и проявляются развитием отечных явлений в альвеолоцитах I, II типов, альвеолярных макрофагах, эндотелиоцитах гемокапилляров. Также увеличение проницаемости стенок гемокапилляров способствует развитию интерстициального и внутриальвеолярного отеков. Отдельные альвеолоциты I типа содержали парусообразные выпирания периферической части. Количество пластинчатых телец увеличено, они разной формы и величины. На поверхности альвеолоцитов II типа отмечаются микроворсинки.

Накопление отечной жидкости в альвеолоцитах I, II типов приводит к разрывам плазмолеммы и выходу внутриклеточных структур в просвет альвеол. В просветах гемокапилляров встречаются эритроцитарные агрегаты, явления адгезии и агрегации лейкоцитов и тромбоцитов. В следствии отека эндотелиоцитов и агрегации форменных элементов крови, в отдельных местах можно наблюдать перекрывания или резкое сужение просвета гемокапилляра. Базальная мембрана характеризуется не

четкими контурами и утолщением на всем протяжении. Выраженные нарушения структурной организации компонентов аэрогематического барьера легких приводят к выходу форменных элементов крови в интерстициальную ткань и альвеолы. Количество альвеолярных макрофагов значительно увеличено, наряду с дистрофически-деструктивными изменениями встречаются отдельные клетки с признаками повышенной функциональной активности. Ядра таких клеток неправильной формы с инвагинациями ядерной оболочки, перинуклеарное пространство несколько расширено. В цитоплазме альвеолярных макрофагов отмечается значительное количество лизосом, свободных рибосом, липидные включения. В клетках имеются фагосомы, содержащие разный, в том числе пластинчатый осмиофильный материал.

Ключевые слова: легкие, респираторный отдел, экспериментальная острая почечная недостаточность.

UDC 616-092.9+616.24+616.61-008.6+616-08

Histological Changes in the Components of Aerogematic Barrier in 24 Hours after Modeling of Acute Renal Failure

Klishch I. P.

Abstract. Nowadays, acute renal failure remains one of the most complex problems in modern medicine. Multiple studies have proved that acute renal failure is frequently accompanied by the development of acute lung injury and its most severe form – acute respiratory distress syndrome. According to the literature, lethality in case of acute lung injury or acute respiratory distress syndrome is extremely high and is 30-65%. In case of combination of acute renal failure and acute lung injury or acute respiratory distress syndrome, the most frequently observed in critical patients, lethality reaches 80%.

The purpose of the study was to study the possibility of ultrastructural changes of the respiratory tract in the lungs due to experimental modeling of acute renal failure.

Materials and methods. The experiments were performed on 30 mature white male rats weighting 180-220 grams. Acute renal failure was induced by intramuscular administration of 50% glycerol water solution in dose of 10 ml per 1 kg of body mass. The sampling of lung tissue for electron microscopy study was carried out under the ketamine anaesthesia in 24 hours after beginning of the experiment. The pieces of lung tissue were fixed in 2.5% solution of gluteraldehyde with further postfixation in 1% solution of osmium tetroxide. After dehydration, the material was poured over epon araldite. The cuts, obtained on ultramicrotome "Tesla BS-490", were studied using electron microscope "PEM-125K".

Results and discussion. In 24 hours after the beginning of the experiment, the changes in the alveolocytes of types I and II, endotheliocytes, alveolar macrophages are accompanied by the development of intracellular edema with ultrastructural disorder of organelles. Because of endotheliocytes edema and aggregation of forming blood elements, some blood capillaries lumens are closed or drastically narrowed. In some blood capillaries, we observe disorder of the luminal membrane integrity of endothelial cells accompanied by exit of the intracellular content into the micro blood vessel lumen. The expressed disorders of structural organization of the components of pulmonary aero-hematic barrier cause the exit of forming blood elements into the interstitial tissue and alveoli.

Conclusion. The detected changes in 24 hours of the experiment have a dystrophic-destructive character and are manifested by the development of edema in alveolocytes of types I and II, alveolar macrophages, endotheliocytes of hemocapillaries.

Perspective for further research. Considering the severity of ultrastructural changes that develop in experimental acute renal failure, it would be reasonable to conduct a further study in order to find possible methods of prevention and timely correction.

Keywords: lungs, respiratory part, experimental acute renal failure.

ORCID and contributionship:

Iryna P. Klishch: 0000-0001-6616-1980 ^{A,B,C,D,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Iryna P. Klishch

Ivano-Frankivsk National Medical University,
Pathophysiology Department
2, Hrushevskoho St., Ivano-Frankivsk 76000, Ukraine
tel: +380977635707, e-meil: ira181281@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА НА ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ПРЕД- И ПОСТИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГИБЕЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Учреждение образования
«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Витебск, Республика Беларусь

Цель – изучить влияние хронического токсоплазмоза на изменение уровней пред- и постимплантационной гибели в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 90 самках крыс линии Wistar массой 180-200 г. Самкам крыс интактного контроля перорально вводили 2 мл 0,2 % крахмального геля и случали с самцами. Самок экспериментальных групп заражали инвазионной культурой *Toxoplasma gondii* в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на крысу) и 50 тахизоитов на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на крысу) [8]. На 35-е сутки после заражения самок экспериментальных групп случали с самцами в течение 3-х суток.

Влияние токсоплазм на изменение уровней пред- и постимплантационной гибели оценивали после выведения самок крыс из эксперимента на 42-е, 49-е и 56-е (7-е, 14-е и 21-е сутки после наступления беременности) сутки после заражения.

Результаты. У животных, зараженных в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, наблюдается снижение количества мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов на всех сроках развития токсоплазм в 1,8-2,1 раза по сравнению с контролем.

У самок, зараженных в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела, зафиксировано уменьшение количества мест имплантаций в матке и общего количества эмбрионов на всех сроках развития паразита в 2,2-2,5 раза по сравнению с контрольными показателями.

Наблюдается снижение количества живых эмбрионов к 42-м суткам после заражения в 4,3 раза, к 49-м суткам – в 3,8 раза и к 56-м суткам – в 5,1 раза по сравнению с контролем. При сравнении с результатами, полученными от самок с меньшей дозой заражения, выявлено снижение данного показателя на 42-е сутки после развития токсоплазм в 2,1 раза, на 49-е сутки – в 1,7 раза и на 56-е сутки – в 2,5 раза.

Зафиксировано увеличение количества мертвых эмбрионов в 0,2-0,4 раза в сравнении с интактными показателями и результатами опытных животных, зараженных в дозе 5000 тахизоитов на крысу. Наблюдался рост уровня резорбций на 49-е и 56-е сутки в 1,4 и 1,6 раза в сравнении с

контролем и животными, зараженными в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела.

Заключение. Экспериментальный хронический токсоплазмоз вызывает рост предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов. Зафиксированный эффект инвазии токсоплазмами зависит от дозы заражения и срока развития заболевания.

Ключевые слова: крысы, токсоплазмоз, предимплантационная и постимплантационная гибель, эмбрионы.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней человека» (2019-2023 гг.).

Введение. Токсоплазмоз – паразитарная инвазия, вызываемая *Toxoplasma gondii*. Она может протекать в острой, хронической или латентной форме.

Частота инфицированности токсоплазмами по данным ВОЗ составляет десятки тысяч человек ежегодно. Инвазия токсоплазмами может сопровождаться лимфаденитом, гепатитом, менингоэнцефалитом, пневмонией и миокардитом [1, 2].

Особую опасность токсоплазмоз представляет для беременных женщин и людей с иммунными заболеваниями. В 1923 году чешский ученый I. Yanki доказал пагубное влияние токсоплазмы на организм человека, при этом описав симптомы врожденного токсоплазмоза у погибшего новорожденного ребенка [3].

При беременности паразит проникает в организм плода трансплацентарно. Проникновение токсоплазм в организм плода на более ранних сроках беременности может вызывать спонтанные аборт и тяжелые аномалии развития, а на более поздних сроках заболевание может сопровождаться хориотенитом, гидроцефалией, микроцефалией, внутричерепной кальцификацией, задержкой внутриутробного развития. [4, 5].

В настоящее время патогенезу хронической формы токсоплазмоза при беременности уделяется недостаточно внимания. Данная статья описывает результаты, полученные при инвазии

токсоплазмами в зависимости от дозы заражения и срока развития заболевания при хроническом токсоплазмозе.

Цель исследования – изучить влияние хронического токсоплазмоза на изменение уровней пред- и постимплантационной гибели в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Постановка эксперимента проводилась на 90 самках линии Wistar массой 180-200 г. Исследования проводились на базе вивария «ВГМУ». Манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, нормативной документацией «ВГМУ», требованиями биомедицинской этики.

Животных разделяли на 9 групп по 10 голов в каждой группе. Первые 3 группы животных (1-ая, 2-ая и 3-я) были интактным контролем, которым перорально вводили 2 мл 0,2% крахмального геля и случали с самцами для получения беременности. Самок 4-ой, 5-ой и 6-ой групп заражали инвазионной культурой *T. gondii* в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на крысу), а крыс 7-ой, 8-ой и 9-ой групп – в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на крысу) [8]. На 35-е сутки после инвазии (хронический токсоплазмоз) самок опытных групп случали с самцами в соотношении 1 самец – 2 самки в течение 3-х суток. Наступление беременности у самок определяли по гиперемии наружных половых органов и наличию сперматозоидов в мазке из влагалища.

Выведение самок крыс из эксперимента проводили путем дислокации шейных позвонков на 42-е, 49-е и 56-е (7-е, 14-е и 21-е сутки после наступления беременности) сутки с момента заражения согласно мерам по реализации требований биомедицинской этики.

После вскрытия самок выделяли яичники и матки с эмбрионами. Для оценки влияния хронического токсоплазмоза на изменение уровней пред- и постимплантационной гибели в матках определяли количество мест имплантаций, общее количество эмбрионов, число живых и мертвых эмбрионов, количество резорбций, а в яичниках учитывали количество желтых тел. За единицу наблюдения учитывали данные помета от одной самки.

Показателем эмбриотоксичности служили предимплантационная гибель (разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантаций) и постимплантационная гибель (разность между количеством мест имплантаций и количеством живых эмбрионов) [6, 7].

Сравнительный анализ данных проводили между контрольной группой (здоровые животные) и опытными группами животных, зараженных в разных дозах. Кроме того, осуществляли внутригрупповой анализ в зависимости от срока развития паразитоза и дозы введения культуры *T. gondii*.

Различия между группами оценивали по критерию Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Вилкоксона и считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента выявлено, что у самок контрольных групп количество желтых тел в яичниках, количество мест имплантаций в матке и общее количество эмбрионов к 7-м суткам после наступления беременности находилось на уровне 7,5 (95% ДИ: 6,2-8,7), к 14-м суткам – 8,2 (95% ДИ: 6,9-9,4), к 21-м суткам – 8,4 (95% ДИ: 7,3-9,4). Количество живых эмбрионов на 7-е сутки зафиксировано на уровне 7,4 (95% ДИ: 6,1-8,6), на 14-е сутки – 8,0 (95% ДИ: 6,6-9,3), на 21-е сутки – 8,2 (95% ДИ: 7,0-9,3). Количество мертвых эмбрионов в данных группах на всех сроках беременности не выявлено. Количество резорбций на 7-е сутки находилось на уровне 1,0 (95% ДИ: 0,1-0,3), а на 14-е и 21-е таковых не выявлено. Предимплантационная и постимплантационная гибель у интактных самок не наблюдалась.

У экспериментальных самок, зараженных инвазионной культурой *T. gondii* в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на крысу) количество желтых тел в яичниках к 42-м суткам развития паразита составило 7,4 (95% ДИ: 6,2-8,5), к 49-м суткам – 7,8 (95% ДИ: 6,7-8,8) и к 56-м суткам – 8,4 (95% ДИ: 7,3-9,4). Уровень мест имплантаций в матке на 42-е сутки развития токсоплазм зафиксирован на уровне 3,7 (95% ДИ: 2,8-4,5), на 49-е сутки – 3,9 (95% ДИ: 2,1-5,2), что было ниже контрольных показателей в 2,0 раза ($p < 0,005$), а на 56-е сутки – 4,1 (95% ДИ: 2,6-5,5) и было меньше уровня контроля в 1,8 раза ($p < 0,008$). В то же время общее количество эмбрионов с момента заражения к 42-м суткам находилось на уровне 3,5 (95% ДИ: 2,8-4,1), что ниже контрольных показателей в 2,1 раза ($p < 0,005$), к 49-м суткам – 3,7 (95% ДИ: 2,1-5,2) и было меньше контроля в 2,0 раза ($p < 0,005$), а к 56-м суткам – 4,1 (95% ДИ: 2,6-5,5) и отличалось от контрольных показателей в сторону снижения в 1,8 раза ($p < 0,008$). Количество живых эмбрионов на 42-е сутки развития паразита составило 3,4 (95% ДИ: 2,6-4,1), что меньше контрольных данных в 2,1 раза ($p < 0,005$), на 49-е сутки – 3,7 (95% ДИ: 2,1-5,2), а на 56-е сутки – 4,1 (95%

ДИ: 2,6-5,5) и было ниже контроля в 1,8 и 2,0 раза ($p < 0,008$).

В свою очередь, в 4-ой, 5-ой, 6-ой группах количество мертвых эмбрионов не обнаружено. Уровень резорбций на 42-е сутки развития паразита составил 0,1 (95% ДИ: 0,1-4,1), а на 49-е и 56-е сутки вообще отсутствовал. Постимплантационной смертности на всех сроках развития токсоплазм не выявлено.

Уменьшение количества живых эмбрионов было прямо пропорционально снижению количества мест имплантаций в матке, что характерно для предимплантационной гибели эмбрионов.

Расчет предимплантационной смертности между контрольными показателями и животными, зараженными в дозе 5000 тахизоитов на крысу, показал достоверное увеличение в 3,7-4,3 раза ($p < 0,008$).

При сравнении показателей контроля и результатов самок, инвазированных в дозе 25 тахизоитов на крысу, постимплантационной смертности не зафиксировано.

При внутригрупповом сравнении полученных результатов достоверных отличий не выявлено.

По полученным данным у животных, зараженных в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела, количество желтых тел в яичниках на 42-е сутки после заражения составило 7,9 (95% ДИ: 6,8-8,9). На 49-е сутки с момента развития токсоплазм количество желтых тел было 8,3 (95% ДИ: 6,9-9,6), а на 56-е сутки – 8,9 (95% ДИ: 7,6-10,1). Количество мест имплантаций к 42-м суткам после развития паразита составило 3,3 (95% ДИ: 1,8-4,7), что было ниже контрольных показателей в 2,2 раза ($p < 0,01$), к 49-м суткам – 3,7 (95% ДИ: 2,2-5,1) и было меньше контроля в 2,2 раза ($p < 0,008$), а к 56-м суткам – 3,5 (95% ДИ: 2,2-4,7), что было ниже уровня интактной группы в 2,4 раза ($p < 0,005$). Общее количество эмбрионов на 42-е сутки развития токсоплазм зафиксировано на уровне 2,9 (95% ДИ: 1,7-4,0) и отличалось от контрольных результатов в сторону снижения в 2,5 раза ($p < 0,005$), на 49-е сутки – 3,7 (95% ДИ: 2,2-5,1), что было меньше контроля в 2,2 раза ($p < 0,008$), а на 56-е сутки – 3,5 (95% ДИ: 2,2-4,7) и было ниже показателей интактной группы в 2,4 раза ($p < 0,005$).

В свою очередь, количество живых эмбрионов у самок, зараженных в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела, к 42-м суткам после инвазии находилось на уровне 1,7 (95% ДИ: 0,9-2,4), что было меньше контроля в 4,3 раза ($p < 0,005$) и ниже показателей животных, зараженных в меньшей дозе, в 2,1 раза. К 49-м суткам развития паразита количество живых эмбрионов составило 2,1 (95% ДИ: 1,1-3,0), что было меньше контрольных результатов в 3,8 раза ($p < 0,005$). При сравнении показате-

лей данных групп и результатов 4-ой, 5-ой, 6-ой групп количество живых эмбрионов так же отличалось в сторону снижения в 1,7 раза ($p < 0,01$).

К 56-м суткам развития паразита количество живых эмбрионов выявлено на уровне 1,6 (95% ДИ: 0,9-2,2) и, в сравнении, с контрольными показателями было меньше в 5,1 раза ($p < 0,005$), а с результатами самок, инвазированных в дозе 5000 тахизоитов на крысу – в 2,5 раза ($p < 0,01$).

У животных 7-ой, 8-ой, 9-ой групп на 42-е сутки после заражения количество мертвых эмбрионов не обнаружено. На 49-е сутки с момента развития токсоплазм исследуемый показатель находился на уровне 0,2 (95% ДИ: 0,1-0,5), а на 56-е сутки – 0,4 (95% ДИ: 0,1-0,7).

В то же время уровень резорбций в данной группе к 42-м суткам после заражения составил 1,1 (95% ДИ: 0,2-1,9) и достоверно не отличался от контроля. К 49-м суткам развития паразита количество резорбций находилось на уровне 1,4 (95% ДИ 0,5-2,2), а к 56-м суткам инвазии – 1,6 (95% ДИ 0,6-2,5), что достоверно превышало показатели контроля и результаты животных, зараженных в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, в 1,4 и 1,6 раза ($p < 0,01$).

Предимплантационная гибель достоверно превышала контрольные показатели в 4,6-5,4 раза ($p < 0,005$).

Сравнение результатов животных, зараженных в дозе 5000 тахизоитов и 10000 тахизоитов на крысу, на всех сроках развития паразитоза достоверных отличий в предимплантационной смертности не выявило.

Анализ постимплантационной гибели между самками 7-ой, 8-ой, 9-ой групп и интактными животными, а также самками, зараженными в меньшей дозе, показал достоверное увеличение в 1,6-1,9 раза ($p < 0,01$).

Описанные в статье результаты получены впервые. В настоящее время патогенезу хронической формы токсоплазмоза при беременности уделяется недостаточно внимания. Подобные исследования влияния паразитов на изменение уровней пред- и постимплантационной гибели эмбрионов по сравнению с интактным контролем [9]

В свою очередь, В. В. Зориной было зафиксировано, что экспериментальной аскаридоз у мышевидных грызунов сопровождается эмбриотоксическим эффектом, который характеризуется ростом пред- и постимплантационной гибели

зародышей, уменьшением средней массы эмбрионов и их краниокаудального размера [10].

Таким образом, полученные результаты являются актуальными.

Заключение. По полученным нами данным можно судить о том, что инвазия токсоплазмы может вызывать пред- и постимплантационную гибель, которая зависит от дозы заражения и срока развития паразита. Результаты данного исследования показывают, что у животных, зараженных в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, наблюдается снижение количества имплантаций в матке на всех сроках развития паразитоза в 1,8-2,1 раза по сравнению с контролем. Зафиксированы достоверные отличия в сторону снижения общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов в 1,8-2,1 раза в сравнении с интактными показателями.

У самок, зараженных в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела, выявлено снижение количества мест имплантаций в матке на 42-е и 49-е сутки развития паразита в 2,2 раза, а на 56-е сутки – в 2,4 раза, а также снижение общего количества эмбрионов в 2,2-2,5 раза по сравнению с контролем.

Наблюдается уменьшение количества живых эмбрионов к 42-м суткам после заражения в 4,3 раза, к 49-м и 56-м суткам – в 3,8 и 5,1 раза по сравнению с контрольными показателями. При сравнении с результатами, полученными от самок, зараженных в дозе 25 тахизоитов на крысу, данный показатель так же отличался в сторону снижения к 42-м суткам после развития токсоплазм в 2,1 раза, а к 49-м и 56-м суткам – в 1,7 и 2,5 раза.

У крыс, инвазированных в дозе 10000 тахизоитов на 1 г массы тела, обнаружено увеличение количества мертвых эмбрионов в 0,2-0,4 раза в сравнении с интактными показателями и результатами опытных животных, зараженных в дозе 5000 тахизоитов на крысу. Так же зафиксирован рост уровня резорбций на 49-е и 56-е сутки после заражения в 1,4 и 1,6 раза в сравнении с контролем и животными, зараженными в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что хронический токсоплазмоз способствует активации эмбриотоксического эффекта, приводящего к увеличению пред- и постимплантационной гибели в зависимости от дозы заражения и срока развития заболевания.

Перспективы дальнейших исследований. Изучить влияние *Toxoplasma gondii* на изменение уровней микроРНК, контролирующих состояние репродуктивного здоровья крыс, что позволит сделать выводы о влиянии паразита на изменение молекулярно-генетического статуса хозяина.

Благодарности: Автор выражает благодарность научному руководителю, кандидату биологических наук, доценту **Пашинской Екатерине Сергеевне**

Acknowledgements: The work was carried out within the framework of the research project «Development and improvement of methods for the diagnosis, treatment and prevention of human infectious diseases» (2019-2023). The author expresses gratitude to the scientific advisor Candidate of Biological Sciences, Associate Professor **Ekaterina Sergeyevna Pashinskaya**

References

1. El Bissati K, Levigne P, Lykins J, Adlaoui EB, Barkat A, Berraho A, et al. Global Initiative for Congenital Toxoplasmosis: An Observational and International Comparative Clinical PAnalysis. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7(1): 165. PMID: 30262847. PMCID: PMC6160433. doi: 10.1038/s41426-018-0164-4
2. Pomares C, Montoya JG. Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2016; 54: 2448–2454. PMID: 27147724. PMCID: PMC5035424. doi.org/10.1128/JCM.00487-16
3. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44: 805–14. PMID: 22831461. doi: 10.3109/00365548.2012.693197
4. Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: e0005648. PMID: 28692640. PMCID: PMC5503164. doi.org/10.1371/journal.pntd.0005648
5. Vasiliev VV. Toxoplasmosis: modern scientific and practical approaches. Vestn infectology and parasitology. Available from: <http://www.infectology.ru/mnenie/toxoplasmos2.aspx>.
6. Khabriev RU. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guide to the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. 2-e izd, pererab i dop. M: Meditsina; 2005. 832 s. [Russian]
7. Lyubimov BI. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu reproduktivnoy toksichnosti farmakologicheskikh veshchestv [Methodical recommendations for the preclinical study of the reproductive toxicity of pharmacological substances]. *Vedomosti farm komiteta.* 1998; 1: 20 s. [Russian]
8. Pashinskaya ES. Metodika kultivatsii Toxoplazma gondii in vivo [Methods of cultivation Toxoplazma gondii in vivo]. *Studencheskaya meditsinskaya nauka XXI veka: mater XVIII Mezhdunarodnoy konferentsii. Vitebsk gos med un-t; Ed by AT Shchastnyi. Vitebsk, 14–15 Nov 2018.* Vitebsk; 2018. s. 597–599. [Russian]

9. Pashinskaya ES, Pobyarzhin VV, Bekish LE. *Biogeneticheskie aspekty parazitirovaniya trikhinell u mlekopitayushchikh* [Biogenetic aspects of parasitising trichinelle in mammals]. Monografiya. Vitebsk; 2016. s. 3-56. [Russian]
10. Zorina VV, Bekish LE. *Genotoksicheskie, tsitotoksicheskie i embriotoksicheskie efekty invaziy gelmintami* [Cytotoxic and Embryotoxic effects of invasions with helminths]. Monografiya. Vitebsk; 2017. 22 s. [Russian]

УДК 599.323.4:616.993.192.1]-092.2

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ НА ЗМІНУ РІВНІВ ПЕРЕД- І ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ЗАГИБЕЛІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Косова М. С.

Резюме. *Мета* – вивчити вплив хронічного токсоплазмозу на зміну рівнів перед- і постімплантаційної загибелі в експерименті.

Матеріали та методи. Експеримент проведений на 90 самках щурів лінії Wistar масою 180-200 г. Самкам щурів інтактного контролю перорально вводили 2 мл 0,2% крохмального гелю і злучали з самцями. Самок експериментальних груп заражали інвазійною культурою *Toxoplasma gondii* в дозі 25 тахізоїтів на 1 г маси тіла (5000 тахізоїтів на щура), і 50 тахізоїтів на 1 г маси тіла (10000 тахізоїтів на щура). На 35-ту добу після зараження самок експериментальних груп злучали з самцями протягом 3-х діб.

Вплив токсоплазм на зміну рівнів перед- і постімплантаційної загибелі оцінювали після виведення самок щурів з експерименту на 42-у, 49-у і 56-у (7-у, 14-у і 21-у добу після настання вагітності) добу після зараження.

Результати. У тварин, заражених в дозі 25 тахізоїтів на 1 г маси тіла, спостерігається зниження кількості місць імплантацій в матці, загальної кількості ембріонів і кількості живих ембріонів на всіх термінах розвитку токсоплазм в 1,8-2,1 рази в порівнянні з контролем.

У самок, заражених в дозі 50 тахізоїтів на 1 г маси тіла, зафіксовано зменшення кількості місць імплантацій в матці і загальної кількості ембріонів на всіх термінах розвитку паразита в 2,2-2,5 рази в порівнянні з контрольними показниками.

Спостерігається зниження кількості живих ембріонів до 42-ї доби після зараження в 4,3 рази, до 49-ї доби – в 3,8 рази і до 56-ї доби – в 5,1 рази в порівнянні з контролем. При порівнянні з результатами, отриманими від самок з меншою дозою зараження, виявлено зниження даного показника на 42-у добу після розвитку токсоплазм в 2,1 рази, на 49-ту добу - в 1,7 рази і на 56-ту добу – в 2,5 рази.

Зафіксовано збільшення кількості мертвих ембріонів в 0,2-0,4 рази в порівнянні з інтактними показниками і результатами дослідних тварин, заражених в дозі 5000 тахізоїтів на щура. Спостерігалось зростання рівня резорбції на 49-у і 56-у добу в 1,4 і 1,6 рази відповідно в порівнянні з контролем і тваринами, зараженими в дозі 25 тахізоїтів на 1 г маси тіла.

Висновок. Експериментальний хронічний токсоплазмоз викликає зростання передімплантаційної і постімплантаційної загибелі ембріонів. Зафіксований ефект інвазії токсоплазмами залежить від дози зараження і терміну розвитку захворювання.

Ключові слова: щури, токсоплазмоз, передімплантаційна і постімплантаційна загибель, ембріони.

UDC 599.323.4:616.993.192.1]-092.2

Chronic Experimental Toxoplasmosis and Its Impact On Embryonic Development

Kosova M. S.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the effect of chronic toxoplasmosis on changes in the levels of pre- and post-implantation mortality in the experiment.

Materials and methods. In the experiment there were 90 female Wistar rats with a body weight of 180-200 g. For the development of pregnancy, females of the control and experimental groups were coupled with males for 3 days. After the onset of pregnancy, females of intact controls were orally injected with 2 ml of 0.2 % starch gel. The females of the experimental groups were infected with an invasive culture of *Toxoplasma gondii* at a dose of 25 tachyzoites per 1 g of body weight (5,000 tachyzoites per rat) and 50 tachyzoites per 1 g of body weight (10,000 tachyzoites per rat). On the 35th day after infection, females of the experimental groups were coupled with males for 3 days before infection.

The effect of *Toxoplasma* on changes in the levels of pre- and post-implantation death was assessed after killing female rats on the 42nd, 49th and 56th (7th, 14th and 21st days after pregnancy) days after infection.

Results and discussion. In animals infected at a dose of 25 tachyzoites per 1 g of body weight, there is a decrease in the number of implantation sites in the uterus, the total number of embryos and the number of living embryos at all stages of the development of *Toxoplasma* by 1.8-2.1 times compared with the control.

In females infected at a dose of 50 tachyzoites per 1 g of body weight, a decrease in the number of implantation sites in the uterus and the total number of embryos at all stages of the development of the parasite was recorded by 2.2-2.5 times compared with the control values.

There is a decrease in the number of living embryos by the 42nd day after infection by 4.3 times, by the 49th day – by 3.8 times and by the 56th day – by 5.1 times compared to the control. When compared with the results obtained from females with a lower dose of infection, a decrease in this indicator was revealed on the 42nd day after the development of *Toxoplasma* by 2.1 times, on the 49th day – by 1.7 times and on the 56th day – by 2.5 times.

An increase in the number of dead embryos by 0.2-0.4 times in comparison with intact indicators and the results of experimental animals infected at a dose of 5,000 tachyzoites per rat were recorded. There was an increase in the level of resorptions on the 49th and 56th days by 1.4 and 1.6 times in comparison with the control and animals infected at a dose of 25 tachyzoites per 1 g of body weight.

Conclusion. Experimental chronic toxoplasmosis causes an increase in pre-implantation and post-implantation embryo death. The recorded effect of *Toxoplasma* invasion depends on the dose of infection and the duration of the disease.

Keywords: rats, toxoplasmosis, pre-implantation and post-implantation death, embryos.

ORCID and contributionship:

Marina S. Kosova: 0000-001-6180-6700)^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Marina S. Kosova

Vitebsk State Medical University,
Chair Infectious Diseases with the course of the Faculty
of Advanced Training and Staff Retraining
27, Frunze Pr., Vitebsk 210009, Belarus
tel: +375297302581, e-mail: marishe4ka2558@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.108

УДК 612.416:599.323.4

Макаренко О. Л., Коптев М. М., Филенко Б. М.,

Винник Н. І., Коковська О. В.

ВПЛИВ НА СЕЛЕЗІНКУ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ, СПРИЧИНЕНОГО ФІКСАЦІЄЮ ЩУРІВ ЗА ШИЙНУ СКЛАДКУ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Різностороннє вивчення стресових впливів на живі організми, не зважаючи на свою тривалу історію, продовжує залишатися актуальним і сьогодні. Стрессова реакція, що виникла в процесі еволюції як складова адаптаційного процесу, за несприятливого перебігу може призвести до запуску патогенетичних механізмів численної патології. Дослідження дії стресових реакцій на живі організми потребує використання в експериментальних роботах лабораторних тварин, альтернативи яким наразі не існує. На особливу увагу, з нашого погляду, заслуговують ті експериментальні моделі стресу, які є нескладними у виконанні, не потребують використання складних або вартісних технічних засобів, не порушують чинних принципів біоетики.

Метою дослідження було вивчити вплив гострої стресової реакції на селезінку, викликану фіксацією щурів атравматичним затискачем за шийну складку протягом 6-ти годин.

Матеріал та методи. Згідно із вимогами міжнародних біоетичних принципів, дослідження проводилося із залученням 10 безпородних білих щурів-самців, маса яких складала 240-260 грамів, вік – 8-10 місяців. I, контрольну, групу склали 5 інтактних щурів; II, експериментальну, групу було створено із тварин, які зазнали дії гострої стресової реакції, відтвореної шляхом фіксації щурів атравматичним затискачем за шийну складку протягом 6-ти годин. Забій щурів виконувався шляхом декапітації під внутрішньоочеревинним наркозом шляхом введення тіопенталу натрію. Після евтаназії проводилося макро- та мікроскопічне дослідження селезінки. Забарвлення мікропрепаратів для макромікроскопічного дослідження проводилося гематоксиліном та еозином.

Результати. Макроскопічний огляд селезінки, проведений після розкриття черевної порожнини, достовірних відмінностей у щурів експериментальної та контрольної груп не виявив. На мікроскопічному рівні гострий стрес, спричинений фіксацією за шийну складку, викликає у селезінці щурів експериментальної групи помірно виражені морфологічні зміни білої пульпи (нечисленні периваскулярні набряки центральних артерій, потовщення періартеріальної зони, зменшення діаметру гермінативного центру, осередки нечисленних периваскулярних крововиливів) та порушення гемо-

мікроциркуляції з явищами стазу крові, лейкостазу, складжу еритроцитів із утворенням мікротромбів, що свідчить про відносну стійкість структур селезінки до дії 6-ти годинної іммобілізації.

Ключові слова: щури, морфологія, селезінка, стрес, фіксація за шийну складку шиї.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження проведене в рамках комплексної міжкафедральної науково-дослідної теми Української медичної стоматологічної академії «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників», № державної реєстрації 0118U004457.

Вступ. Всебічне дослідження впливу стресових факторів на живі організми залишається актуальним напрямком сучасної медицини, незважаючи на свою тривалу історію [1]. Екологічні проблеми, складна соціально-економічна ситуація в Україні, стрімкий ритм життя із постійними змінами умов існування, зростання інформаційного навантаження призводять до постійного виникнення в організмі людини стресових реакцій. Стрессова реакція, що виникла в процесі еволюції, як складова адаптаційного процесу, за несприятливого перебігу може призвести до запуску численних патогенетичних механізмів розвитку різних патологічних реакцій та процесів. Дослідження проблематики розвитку та перебігу патологічних зрушень, які виникають під впливом стресів, а також пошук шляхів до їх профілактики та корекції продовжують залишатися у центрі уваги науковців різних медичних спеціальностей [2]. Дослідження дії стресових реакцій на живі організми потребують використання в експериментальних роботах лабораторних тварин, альтернативи яким наразі не існує. На сьогодні відомі та широко впроваджені у дослідницьку роботу численні моделі відтворення гострих стресових реакцій у експериментальних тварин [3]. На особливу увагу, з нашого погляду, заслуговують ті, які є нескладними у виконанні, не потребують використання спеціальних або вартісних технічних засобів, не порушують чинних принципів біоетики [4]. Серед таких експериментальних моделей відтворення гострої стресової реакції у мишей є фіксація за шийну складку [3]. Проте, ця модель мало

використовувалася для вивчення гострих стресових впливів у щурів; зокрема, для дослідження дії гострого іммобілізаційного стресу на селезінку. В сучасних наукових роботах застосовувалися інші методики [5-7].

Метою дослідження було дослідити вплив гострого стресу на селезінку, викликаного фіксацією щурів атравматичним затискачем за шийну складку впродовж 6-ти годин.

Матеріал та методи дослідження. Згідно із вимогами міжнародних біоетичних принципів, дослідження проводилося із дотриманням положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Робота виконана із залученням 10 безпородних білих щурів-самців, маса яких складала 240-260 грамів, вік – 8-10 місяців. Тварини увесь час перебували у стандартних умовах виварію на звичайному режимі годівлі. I, контрольну, групу склали 5 інтактних щурів; II, експериментальну, групу було створено із тварин, які зазнали дії гострого стресу.

Гострий іммобілізаційний стрес викликався шляхом фіксації щурів атравматичним затискачем за шийну складку протягом 6-ти годин (з 9.00 до 15.00) натщесерце.

Забій щурів виконувався шляхом декапітації через 2 години після закінчення періоду фіксації під внутрішньоочеревинним наркозом (шляхом уведення тіопенталу натрію із розрахунку 50 мг/кг маси тіла).

Після розкриття черевної порожнини проводився макроскопічний огляд селезінки та забір її матеріалу для подальшого мікроскопічного дослідження. Шматочки органу фіксували у 10% розчині формаліну; після відповідного проведення через зростаючої концентрації спирти, їх поміщали в парафін за звичайною методикою. Забарвлення мікропрепаратів проводилося гематоксиліном та еозином. Мікроскопічне вивчення забарвлених гістологічних препаратів проводилось на світловому мікроскопі «MICROmed XS-3320» фірми «Ningero Shengheng Optics and Electronics Co.» з використанням окуляру $\times 10$ та об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Фотозйомка проводилася за допомогою цифрової фотокамери «Camera Eyepiece Ver1.3» з ліцензійним програмним забезпеченням. Досліджувані гістологічні препарати були зафіксовані, як цифрові зображення формату JPEG при однакових умовах освітлення (ручний режим фотографування) зі збільшенням $\times 100$; $\times 200$; $\times 400$ світлового мікроскопа.

Результати дослідження та їх обговорення. Макроскопічний огляд селезінки, проведений після розкриття черевної порожнини у щурів експериментальної та контрольної груп достовірних відмінностей не дав. Селезінка мала яскраве червоно-синювате забарвлення, гладеньку поверхню, видимі патологічні зміни були відсутні.

Однак, подальше гістологічне дослідження показало, що на тлі гострої стресової реакції, у селезінці піддослідних тварин, порівняно із інтактними, спостерігаються певні морфологічні зміни.

Загалом, мікроскопічне вивчення селезінки щурів показало, що зовні її покриває сполучнотканинна капсула, яка складається з волокнистого каркасу та гладком'язових клітин, а ззовні покрита одношаровим плоским епітелієм. Товщина капсули відрізнялась в різних ділянках селезінки, а найбільшою була у воротах органу. Від капсули у паренхіму селезінки відходять численні перегородки – трабекули. Паренхіма селезінки неоднорідна, у ній виділяють білу і червону пульпу, які являються її функціональними зонами.

Біла пульпа селезінки складає в середньому $29,89 \pm 1,71\%$ об'єму органа та представлена скупченням лімфоїдних клітин, які формують периаеріальні лімфоїдні муфти та лімфоїдні фолікули. Строма муфти складається із ретикулярних клітин і ретикулярних волокон між якими визначаються лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги. Лімфоїдні вузлики, що складаються із скупчень лімфоцитів у місцях розгалуження центральних артерій мають тонку капсулу із ретикулярних клітин та витягнутих ретикулярних клітин. Гермінативні центри вузликів містять ретикулярні клітини, лімфобласти, плазматичні клітини, макрофаги, дендритні клітини. Крайова зона вузликів є перехідною ділянкою між білою і червоною пульпою селезінки, містить багато артеріальних судин і венозних синусів.

Червона пульпа селезінки щура мала однорідний вигляд у всіх відділах, та складалася з ретикулярної тканини з розташованими в ній клітинними елементами крові та численними кровоносними судинами і венозними синусами. Венозні синуси займають значну частину червоної пульпи і є початком венозної системи селезінки. У стромі червоної пульпи визначаються лімфоцити, моноцити, макрофаги (рис. 1).

Під впливом гострого іммобілізаційного стресу, викликаного фіксацією щурів атравматичним затискачем за шийну складку протягом 6-ти годин, у білій пульпі у середніх і крупних лімфоїдних вузликах подекуди визначалися нечисленні периваскулярні набряки центральних артерій, потовщення периаеріальної зони, зменшення діаметру гермінативного центру за рахунок перерозподілу клітин. З результатів описаних змін спостерігалось

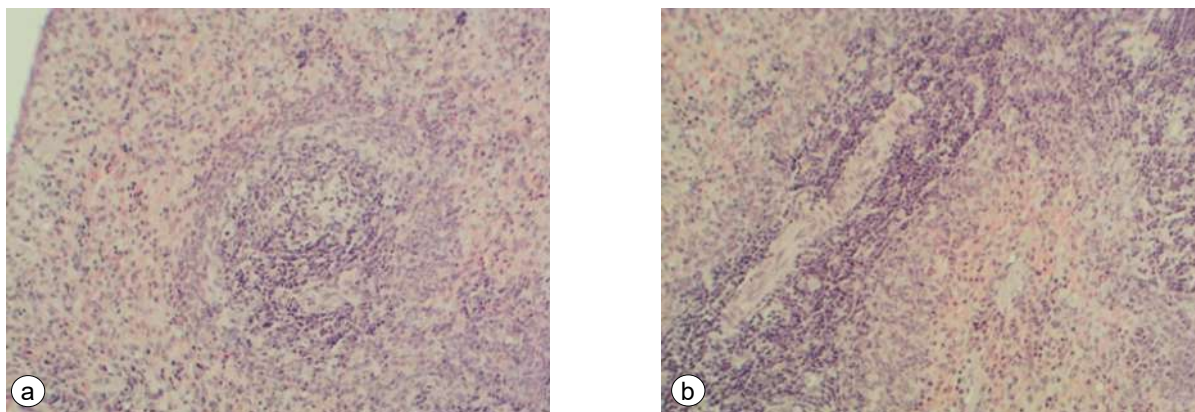


Рис. 1. Мікроскопічне дослідження селезінки щура контрольної групи:

а – лімфоїдні фолікули; б – периартеріальні лімфоїдні муфти. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. ×100

відносно незначне збільшення об'єму білої пульпи селезінки на $4,23 \pm 1,52\%$. Зберігалась чітка межа між білою та червоною пульпою. Крім цього, спостерігалися порушення мікроциркуляції у судинах гемомікроциркуляторного русла, що у субкапсулярних відділах проявлялися набряком строми селезінки, повнокрів'ям судин і зменшенням кількості еритроцитів у цих ділянках (**рис. 2а**). У більш глибоких шарах селезінки виявлялись осередки нечисленних периваскулярних діapedезних крововиливів, з явищами стазу крові в мікроциркуляторному руслі, лейкостазу і складж-феномену. Описані зміни призводили до сповільнення кровотоку в мікроциркуляторному руслі з подальшим склеюванням еритроцитів та формуванням тромбів у судинах більшого діаметру (**рис. 2б**).

Отже, гострий стрес, спричинений фіксацією за шийну складку, на гістологічному рівні викликає у селезінці щурів експериментальної групи незначні морфологічні зміни, помірна виразність яких свідчить про відносну стійкість структур селезінки до дії 6-ти годинної іммобілізації.

Як відомо, стрес – це стан, зумовлений дією на організм надмірної сили або патологічних подразників, так званих стресових факторів, що призводить до напруження неспецифічних механізмів, які забезпечують адаптацію організму до дії цих чинників. Зміни та пристосувальні механізми серцево-судинної, дихальної, центральної нервової систем та інших органів при стресі вивчені на достатньому рівні, але реакція органів імуногенезу і гемопоезу на стресові фактори потребують поглибленого дослідження [8].

Дослідження реакції на стрес дозволяють розкрити зв'язок між стресом та різними систематичними дисфункціями, які можуть призвести до патологічних змін при запаленні, порушення обміну речовин, а також зниження процесів травлення, зниження ендокринних реакцій та імунітету [9]. Селезінка у щурів виконує функцію кровотворення та імунного захисту, а також забезпечує гомеостаз та перетворення заліза еритроцитів. Велика кількість ссавців, в тому числі і щури, здатні до аутогематопоезу великої кількості еритроцитів із селезінки в

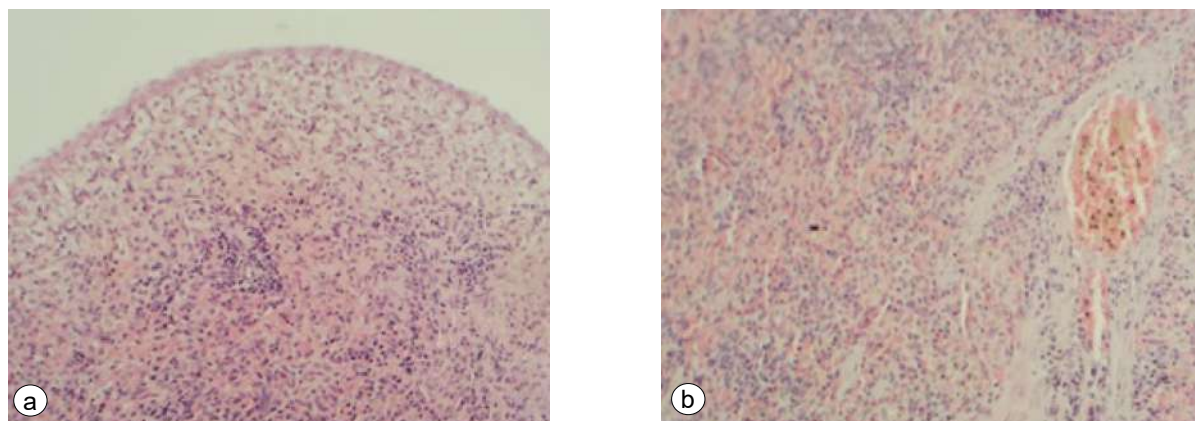


Рис. 2. Зміни в селезінці щура під впливом гострого іммобілізаційного стресу, шляхом фіксації за шийну складку:

а – субкапсулярні відділи, б. – тромби в судинах. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. ×100

кровообіг під час стресу, що забезпечує удосконалення системи транспортування кисню. [10, 11].

Встановлено, що вплив гострого стресу збільшує активність симпатичного нерва, в результаті чого виникає скорочення гладком'язових волокон капсули і трабекул селезінки. Це призводить до виходу крові в загальний кровоток, що є адаптаційною реакцією гемодинаміки на стрес. Максимальна активізація симпатичного нерва забезпечує підтримку мозкової перфузії, що може запобігти пошкодженню мозку. Зі збільшенням сили стресу зростає і симпатична активність через опосередковану хеморефлексом стимуляцію каротидного синуса, що призводить до збільшення вивільнення норадреналіну [12]. Наші дослідження вказують на скорочення гладком'язових клітин капсули селезінки у відповідь на стрес, що проявляється зменшенням кількості еритроцитів в субкапсулярних відділах. Ці дані підтверджуються деякими дослідженнями [13].

Селезінка людини, як і щурів містить α -адренорецептори, а за рахунок безпосередньої стимуляції симпатичних нервів виникає скорочення капсули та трабекул селезінки в умовах підвищення рівня катехоламінів в крові. Проте, селезінка людини стає менш чутливою до рефлекторного симпатичного стресу під час хронічної гіпоксії, що обумовлено зниженою симпатичною реакцією на стрес. Результати наших досліджень лише

певною мірою можливо екстраполювати на стресові ситуації у людини, оскільки селезінка людини містить лише невеликий відсоток еритроцитів і, насамперед, розглядається як лімфоїдний орган, а її реакція має короткочасний та незначний вплив на підтримку гомеостазу гемодинаміки при впливі стресових факторів [13]. Таким чином, морфологічні зміни та реакція селезінки та стрес потребує більш глибокого вивчення з моделюванням різних стресових факторів, включаючи гіпоксію, фізичне навантаження, зміну барометричного тиску та ін.

Висновки. Проведене дослідження показало відносну резистентність селезінки щура до 6-годинного стресового впливу, викликаного іммобілізацією за шийну складку, із незначними морфологічними змінами білої пульпи та порушенням гемомікроциркуляції. Встановлено, що селезінка у щурів приймає участь у підтримці гемодинаміки при іммобілізаційному стресі за рахунок скорочення гладком'язових клітин капсули, що призводить до виходу еритроцитів у загальний кровоток.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення впливу експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізаційного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку на селезінку щурів на ультраструктурному рівні.

References

1. Haydey OS. Etiolohiya stress [Etiology stress]. *Nauk-tekhn byul In-tu biolohiyi tvaryn ta Derzh n-d kontrol in-tu vetpreparativ ta korm dobavok*. 2012; 13(3/4): 416-9. [Ukrainian]
2. Vynnyk NI, Koptev MM, Sovhyrya SM, Filenko BM, Bilash SM. Current studies of ukrainian researchers of stress impact on chest organs: literature review. *Wiadomosci lekarskie*. 2017; 70(6): 1114-7.
3. Kirichek LT. *Stressprotektory v eksperimente i klinike* [Stressboardectors in the experiment and clinic]. Khar'kov: IPP «Kontrast»; 2008. 304 s. [Russian]
4. Fylenko BM, Vynnyk NI, Koptev MM, Proskurnya SA, Kyslyy VF. Vidtvorennya eksperymental'noyi modeli vplyvu na pechinku hostroho stresu shlyakhom fiksatsiyi shchuriv za shynnu skladku [The Cervical Fold Suspension Model of Acute Stress in Rats and its Effect on the Liver]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2021; 1(29): 52-55. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.01.052
5. Artemova DO, Kyslyy VF, Torubara OO. Korektsiya morfolohichnykh zmin, yaki vynykayut' u selezintsi shchuriv pry stresy, vnutrishn'oocherevynnym uvedennyam torasemidu ta meksydolu [Correction of morphological changes arising in the spleen of rats during stress, intravenous administration of thoresmide and mexidol]. V: *Tezy dopovidey 75-yi Vseukrayins'koyi student's'koyi naukovoї konferentsiyi «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2019); 2019 Ber 28-29; Poltava*. Poltava: UMSA; 2019. S. 71. [Ukrainian]
6. Gusakova YeA, Gorodetskaya I.V. Vliyaniye stressa «defitsita vremeni» na tireoidnyy status i pokazateli stress-reaktsii [The impact of the stress of the "time deficit" on the thyroid status and stress reaction indicators]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; 1(1): 45-49. [Russian]
7. Prokudina YES, Gorbunov AS, Kazakov VA, Saushkin VV, Ma H, Maslov LN. Morfofunktsional'nyye aspekty povrezhdeniya serdtsa pri immobilizatsionnom stresse u kryss [Morphofunctional aspects of heart damage in immobilization stress in rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im IM Sechenova*. 2019; 2(105): 248-257. [Russian]
8. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*. 2017; 16: 1057–1072. doi: 10.17179/excli2017-480
9. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5: 374-381. PMid: 19488073. doi: 10.1038/nrendo.2009.106

10. McKenzie CV, Colonne CK, Yeo JH, Fraser ST. Splenomegaly: Pathophysiological bases and therapeutic options. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018; 94: 40-43. PMid: 29191734. doi: 10.1016/j.biocel.2017.11.011
11. Ennab W, Mustafa S, Wei Q, Lv Z, Kavita NM, Ullah S, et al. Resveratrol Protects against Restraint Stress Effects on Stomach and Spleen in Adult Male Mice. *Animals.* 2019; 9: 736. PMid: 31569722. PMCID: PMC6826970. doi: 10.3390/ani9100736
12. Lundby C, Calbet J, van Hall G, Saltin B, Sander M. Sustained sympathetic activity in altitude acclimatizing lowlanders and high-altitude natives. *Scand J Med Sci Sports.* 2018; 28: 854-861. PMid: 28948697. doi: 10.1111/sms.12976
13. Purdy GM, James MA, Rees JL, Ondrus P, Keess JL, Day TA, et al. Spleen reactivity during incremental ascent to altitude. *J Appl Physiol.* 2019; 126: 152-159. PMid: 30462566. PMCID: PMC6383637. doi: 10.1152/jap-physiol.00753.2018

УДК 612.416:599.323.4

ВЛИЯНИЕ НА СЕЛЕЗЕНКУ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО ФИКСАЦИЕЙ КРЫС ЗА ШЕЙНУЮ СКЛАДКУ

**Макаренко А. Л., Коптев М. Н., Филенко Б. Н.,
Винник Н. И., Коковская О. В.**

Резюме. Разностороннее изучение стрессовых воздействий на живые организмы, несмотря на свою длительную историю, продолжает оставаться актуальным и сегодня. Стрессовая реакция, возникшая в процессе эволюции как составляющая адаптационного процесса, при неблагоприятном течении может привести к запуску патогенетических механизмов многочисленной патологии. Исследование воздействия стрессовых реакций на живые организмы требует использования в экспериментальных работах лабораторных животных, альтернативы которым пока не существует. Особого внимания заслуживают те экспериментальные модели стресса, которые являются простыми в исполнении, не требуют использования сложных или дорогостоящих технических средств, не нарушают принципов биоэтики.

Целью исследования было изучить влияние острой стрессовой реакции на селезенку, вызванной фиксацией крыс атравматическим зажимом за шейную складку в течение 6-ти часов.

Материал и методы. Согласно требованиям международных биоэтических принципов, исследование проводилось с использованием 10 беспородных белых крыс-самцов, масса которых составляла 240-260 граммов, возраст – 8-10 месяцев. I, контрольную, группу составили 5 интактных крыс; II, экспериментальную, группу сформировали из животных, подвергшихся воздействию острой стрессовой реакции, воспроизведенной путем фиксации крыс атравматическим зажимом за шейную складку в течение 6-ти часов. Забой крыс выполнялся путем декапитации под внутрибрюшинным наркозом путем введения тиопентала натрия. После эвтаназии проводилось макро- и микроскопическое исследование селезенки. Окраска микропрепаратов для макромикроскопического исследования проводилась гематоксилином и эозином.

Результаты. Макроскопический осмотр селезенки, проведенный после вскрытия брюшной полости, достоверных различий у крыс экспериментальной и контрольной групп не обнаружил. На микроскопическом уровне острый стресс, вызванный фиксацией за шейную складку, вызывает в селезенке крыс экспериментальной группы умеренно выраженные морфологические изменения белой пульпы (немногочисленные периваскулярные отеки центральных артерий, утолщение периаfterиальной зоны, уменьшение диаметра герминативного центра, очаги немногочисленных периваскулярных кровоизлияний) и нарушение гемомикроциркуляции с явлениями стаза крови, лейкостаза, сладжа эритроцитов с образованием микротромбов, что свидетельствует об относительной устойчивости структур селезенки к воздействию 6-ти часовой иммобилизации.

Ключевые слова: крысы, морфология, селезенка, стресс, фиксация за кожную складку шеи.

UDC 612.416:599.323.4

The Cervical Fold Suspension Model of Acute Stress in Rats and Its Impact on the Spleen

**Makarenko O. L., Koptev M. M., Filenko B. M.,
Vynnyk N. I., Kokovs'ka O. V.**

Abstract. Notwithstanding the long history of research, versatile studies of stress effect on living organisms are relevant to date. The stress response that arose in the process of evolution as a component of the adaptation process, in case of its unfavorable course, can trigger pathogenetic mechanisms of numerous pathologies. Investigation of the effect of stress reactions on living organisms requires the use of laboratory animals in the experimental studies, to which there is currently no alternative. In our opinion, special attention

should be paid to those experimental models of stress that are easy-to-use, cost effective and are in concordance with current principles of bioethics.

The purpose of the study was to study the impact of 6-hour-long cervical fold suspension experimental model of acute immobilization stress on the albino rat spleen.

Material and methods. Based on the international bioethical principles, 10 male albino rats were involved in the study. The intact animals were assigned into control Group I (n=5); experimental Group II (n=5) involved animals, exposed to 6-hour-long *cervical fold suspension* model of acute immobilization stress. After euthanasia, macro- and microscopic examination of the spleen was made. Microspecimens were stained with hematoxylin and eosin.

Results and discussion. The macroscopic analysis of the spleen revealed no visual differences in the rats of the experimental group compared to control ones. Histological study of the spleen specimens of the rat of Group II has shown sparse perivascular swellings of the central arteries, thickening of the periarterial zone, narrowing of the diameter of the germinal center due to the cell redistribution that was detected in the white pulp in the medium and large lymphoid nodules under the effect of the acute immobilization stress induced by the atraumatic cervical fold suspension for 6 hours.

The above changes led to a relatively slight increase in the volume of the white pulp of the spleen by $4.23 \pm 1.52\%$. A clear boundary between the white and red pulp was noted. In addition, disturbances in the microcirculation in the vessels of the hemomicrocirculatory bed, manifested by edema of the splenic stroma, plethora of vessels and a decrease in the number of erythrocytes in these areas in the subcapsular departments were noted. In the deeper layers of the spleen, foci of sparse perivascular diapedetic hemorrhages were found with the phenomena of blood stasis in the microcirculatory bed, leukostasis and sludge phenomenon. The described changes led to blood flow slowing in the microcirculatory bed with subsequent adhesion of erythrocytes and the formation of blood clots in the vessels of larger diameter.

Thus, histologically, acute stress induced by *cervical fold suspension* causes minor morphological changes in the spleen of rats of the experimental group, the moderate severity of which indicates the relative resistance of splenic structures to the action of 6-hour-long immobilization.

Conclusion. The findings of the study showed the relative resistance of the rat spleen to 6-hour-long stress caused by *cervical fold suspension*, with minor morphological changes in the white pulp and impaired hemomicrocirculation.

Keywords: rats, morphology, spleen, stress, *cervical fold suspension*.

ORCID and contributionship:

Oleksandr L. Makarenko: ^{A,D}

Mychaylo.M. Koptev: 0000-0002-3726-8911^{B,D}

Borys M. Filenko: 0000-0002-8659-2267^{D,E}

Nataliia I. Vynnyk: 0000-0002-1596-0958^{A,C}

Oksana V. Kokovs'ka: ^{D,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Borys M. Filenko

Poltava State Medical University,

Department of Pathological Anatomy with Autopsy

23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine

tel: +380996208870, e-mail: borysfylenko@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.114

UDC 611.81-091-008.9-092.18-055.62]-02:618.5-085.357:577.175.869]-092.9

Mamay I. Yu., Hryhorieva O. A., Daryi V. I.

Immunohistochemical Characteristics of Ischemic Process in Hippocampal Formation in Posterity of Female Rats after Labor Induction

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The response to perinatal hypoxia, developing in stimulating generic activity, is the activation of microglia, which induces the development of local inflammation of the brain and leads to the death of neurons. The formation of the hippocampus supports important physiological and behavioral functions, including spatial learning and memory, and is part of the brain, which is especially vulnerable to changes in blood glucose and oxygen. Thus, the study of the features of the development of hippocampal formation in the postnatal period after stimulating generic activity is relevant.

The purpose of the study was to study the features of Glial fibrillary acidic protein and NeuN expression in the hippocampal formation in posterity of female rats after PgE2 injection for labor induction.

Materials and methods. Pregnant females of the experimental group on the twenty-second day of pregnancy were injected intravaginally with PGE2 in the form of a gel to stimulate the generic activity. Birth occurred on the twenty-third day after conception. Birth in the intact group of rats occurred on the 23-24th day after conception. The large hemispheres of the rat brain were fixed in a 10% neutral formal solution, dehydrated in an ascending alcohol battery. For immunohistochemical studies, paraffin sections were used with 3 microns with a thickness of 3 microns. Glial fibrillary acidic protein Mouse Monoclonal Antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) is used to detect astrocytes (Santa Cruz Biotechnology, Inc.). NeuN Mouse Monoclonal Antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) was used to identify neurons on the 1st, 7th, 14th, 45th days after birth in histological cuts of hippocampus and gear, using a program for analyzing and processing images Image J, studied the relative area occupied by Glial fibrillary acidic protein + NeuN + cells. Data is processed by variation statistics. The results are reliable at $p < 0.05$.

All animal experiments were performed according to international principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 18.03.86) and the Law of Ukraine No. 1759-VI (15.12.2009) On the Protection of Animals from Cruelty.

Results and discussion. We identified that by the changes in the hippocampus and the toothed gyrus

of the rats after induction of labor, increased Glial fibrillary acidic protein expression on the first day after birth and reducing the NeuN expression on the 14th and 45th day of life in experimental animals compared to the control group were included.

Conclusion. The density of the distribution of Glial fibrillary acidic protein + cells in the hippocampus and the dentate gyrus of rats changes wavyly throughout the first month and a half of postnatal life. In the offspring of rats, after stimulation of labor on the first day of life, a reliable increase in the relative area occupied by Glial fibrillary acidic protein + astrocytes is determined compared to the control ($49.3 \pm 2.6\%$ and $36.8 \pm 5.9\%$, respectively). In the hippocampus and the dentate gyrus of rats after stimulation of labor during the first 45 days after birth, the gradual decrease in the relative area occupied by NeuN + neurons is determined, in contrast to the control animals, in which this index practically does not change. On the 14th and 45th days, the index of the relative area occupied by NeuN + neurons in experimental rats is reliably lower than in control ($p < 0.05$).

Keywords: labor stimulation, hippocampus, dentate gyrus, Glial fibrillary acidic protein, NeuN.

Connection of work with scientific programs, plans, themes. This article is a fragment of scientific research work "Features of structures of rats after the action of factors of different nature in the pre- and postnatal period", state registration No 0120U103118.

Introduction. Labor induction is one of the most frequently performed obstetric procedures in the world: the latest data for the percentage of induced labor are up to 35.5% in Sri Lanka, 24.5% in the USA and up to 33% in Europe [1]. Compared with placebo, the use of vaginal and cervical prostaglandin E2 is associated with an increased risk of uterine hyperstimulation with or without changes in fetal heart rate [2].

During stimulated labor, the fetus may experience cerebral hypoxia-ischemia, which can cause severe brain damage and subsequent long-term functional impairment [3]. The response to perinatal hypoxia is the activation of microglia, which induces the development of local inflammation of the brain and leads to the death of neurons [4]. Perinatal hypoxia caused by ischemia can cause damage to the central gray matter, which is associated with an increase in mortality

in the neonatal period (20-30%) and an increased risk of speech and communication disorders, the development of epilepsy and cerebral palsy in the future [5]. Ischemic conditions of the brain in the neonatal period can lead to cognitive deficits, which are similar to some phenotypes observed in children with neurological disorders [6]. W. Froehlich-Santino et al. (2014), analyzing data from medical records, found that prenatal or perinatal hypoxia increases the risk of developing disorders of hyperactivity, attention deficit and correlates with impaired behavior and communication in childhood [7]. The formation of the hippocampus supports important physiological and behavioral functions, including spatial learning and memory, and is the part of the brain that is particularly vulnerable to changes in blood glucose and oxygen levels [8].

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is widely used as a reliable biomarker for detecting and assessing the severity of ischemic brain damage and astrogliosis developing against this background [9]. NeuN staining reflects the degree of neuronal loss in the brain after decreased oxygenation, which promotes ischemic damage, irreversible secondary brain damage that leads to apoptosis and decreased cellularity [10].

Thus, it is important to study the immunohistochemical features of the hippocampal formation in posterity of female rats after PgE2 injection for labor induction.

The purpose of the study is to study the features of GFAP and NeuN expression in the hippocampal formation in posterity of female rats after PgE2 injection for labor induction.

Materials and methods. The beginning of pregnancy was established using the method of vaginal smears stained with methylene blue; the presence of sperm in smears was the evidence of the 0 day of pregnancy. Pregnant females of the experimental group were injected PgE2 in the form of a gel intravaginally to stimulate labor on the 22nd day of pregnancy. The duration of the experimental rats pregnancy amounted to 23 days, in the intact group – 23-24 days after conceiving.

We were guided by the “European Convention for Working with Experimental Animals”. Animals were contained in standard conditions of vivarium according to “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 18.03.86) and the Law of Ukraine No. 1759-VI (15.12.2009) On the Protection of Animals from Cruelty. Food and water were made available ad libitum.

The cerebral hemispheres of rats were fixed in a 10% solution of neutral formalin and dehydrated in an ascending battery of ethyl spirits. 3 μ m thick paraffin sections were used for immunohistochemical studies.

Dewaxing, rehydration, and antigen unmasking were performed by heating in citrate buffer pH 6.0 using a PT module Thermo Fisher Scientific. Endogenous peroxidase was blocked using a 3% hydrogen peroxide solution. After conditioning with Ultra V Block, incubation with antibodies was produced following the instructions of the antibody manufacturer. Visualization was performed using the UltraVision Quanto HRP + DAB System, followed by additional staining with Mayer's hematoxylin, dehydration, clarification, and contraction in a balm. GFAP (2E1) sc-33673 mouse monoclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) was used to detect astrocytes, and NeuN (0.N.211) sc-71667 mouse monoclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) was used to detect neurons. In histological samples, we studied the relative area expressing GFAP, NeuN in the hippocampus and dentate gyrus of the animals brain in experimental and control groups on the 1st, 7th, 14th, 45th days after birth, using the program for the analysis and processing of images ImageJ. Photos of histological samples were conducted using CarlZeiss software (AxioVision 4.8).

Analysis of the obtained results was conducted by means of statistical methods with the use of computer license program «Statistica for Windows 13» (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). The significance of the differences between the experimental groups was assessed using the Student's criterion t, considering the differences to be reliable at $p < 0.05$, that is generally accepted for biological and medical researches. The numerical data of the obtained results are presented as $M \pm m$ (arithmetic mean $\pm$ standard error of the mean).

Research results. It was revealed that GFAP + cells in the hippocampus are evenly located in the astrocytes CA1, CA2, CA3 fields of the hippocampus and dentate gyrus. On the 1st day of life in rats of the experimental group, there is a significant increase in immunopositivity to GFAP compared to the control group: in percentage terms, the area marked with specific antibodies was $49.3 \pm 2.6\%$ in the experimental group (**Fig. 1**), $36.8 \pm 5.9\%$ in the control group of animals. At the same time, in the experimental group of animals, astrocytes became noticeably larger with an increase of the soma size and thickening of the processes.

On the 7th day of life, the area with the detected expression of glial acidic fibrillar protein was $31.7 \pm 5.9\%$ in experimental and $29.9 \pm 1.9\%$ in control groups; on the 14th – $32.3 \pm 2.5\%$ in experimental, $30.8 \pm 4.1\%$ in control; on the 45th – $37.3 \pm 2.7\%$, $37.4 \pm 2.5\%$ in the experimental and control groups, respectively.

NeuN showed staining of neurons in all layers of CA1, CA2, CA3 fields of the hippocampus and dentate gyrus. NeuN + hippocampal cells are characterized by the arrangement of NeuN in and around the nucleus.

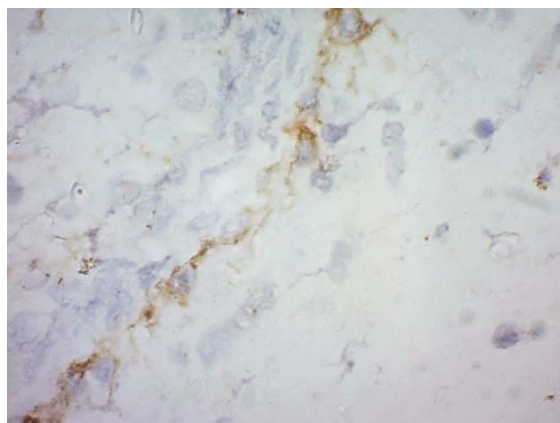


Figure 1. CA2 field of the hippocampus of the experimental group on the 1st day of life. GFAP, hematoxylin. Magnification $\times 1000$

There is a tendency to decreasing in the area covered by mature neurons in the experimental group compared to the control group of animals: in the experimental group, the percentage of the area marked with NeuN was $42 \pm 2.1\%$ on the 1st day of life, $39 \pm 1.4\%$ on 7th day, $31.6 \pm 2.91\%$ on the 14th day and $31.9 \pm 1.8\%$ on the 45th day after birth. The degree of expression of the neuronal nuclear antigen NeuN in the control group of animals as a percentage was $42.3 \pm 3.3\%$ on the 1st day after birth, $39.1 \pm 1.6\%$ – on the 7th day, $40.4 \pm 3.5\%$ – on the 14th day and $41.4 \pm 2.7\%$ – on the 45th day of life (**Table 1**).

Table 1 – Characterization of the expression of GFAP, NeuN in the rats' hippocampus and dentate gyrus in the postnatal period ($M \pm m$, %)

Day of life	GFAP, %		NeuN, %	
	1	2	1	2
1	36.8 ± 5.9	$49.3 \pm 2.6^*$	42.3 ± 3.3	42 ± 2.1
7	29.9 ± 1.9	31.7 ± 5.9	39.1 ± 1.6	39 ± 1.4
14	30.8 ± 4.1	32.3 ± 2.5	40.4 ± 3.5	$31.6 \pm 2.91^*$
45	37.4 ± 2.5	37.3 ± 2.7	41.4 ± 2.7	$31.9 \pm 1.8^*$

Notes: 1 – intact group of rats, 2 – experimental group of rats

Discussion. Guang Yang et al. (2015) showed that in the brain of the offspring of experimental animals that received PgE2 during pregnancy, structural changes corresponding to ischemic-hypoxic brain damage were revealed [11]. We have previously identified changes in the structure of the cerebellar cortex and ultrastructural changes in the hippocampal formation in the posterity of rats after intravaginal injection of PgE2, which may indicate hypoxia of the brain tissue [12].

The mechanisms of damage are probably caused by perinatal hypoxia of the fetal brain, due to hyperstimulation and changes in fetal heart rate [13]. Under the conditions of these mechanisms, the structures of

the brain that are sensitive to hypoxia are damaged first of all. In the subgranular zone of the dentate gyrus of the adult hippocampus, one of two neurogenic niches in the adult mammalian brain, new neurons are constantly generated throughout adult life. Most of neonatal cells in the hippocampus die during early differentiation from intermediate progenitors to immature neurons [14].

The study by M. D. Wilson (2015) revealed a significant damage in the structure of the hippocampus after hypoxic brain injury in a newborn [15]. The results of studies by Javad Hami et al. (2015) showed that changes in blood glucose and oxygen levels can reduce the number of pyramidal cells in the hippocampus of newborn rats, especially in the CA3 region [8].

In a separate model of hypoxia-ischemia, including a period of oxygen-glucose deprivation and subsequent reoxygenation, D. K. Groesenbaugh et al. (2018) observed a significant increase of excitatory neurotransmission in the pyramidal cells of the CA3 region of hippocampus, which the authors associate with the development of seizures in the neonatal period [16].

The changes in the hippocampus and dentate gyrus of rat offspring after labor induction that we identified include an increase of GFAP expression on the first day after birth and a decrease of NeuN expression on days 14 and 45 of life in experimental animals compared to the control group.

The degree of GFAP expression reflects the functional state of astrocytes, their growth and division [17]. The increased expression of GFAP in astrocytes is proportional to the degree of reactivity. Mild to moderate reactive astrogliosis is usually associated with mild non-penetrating and non-contusional trauma, with diffuse activation of innate immunity, or with areas that are at some distance from focal CNS lesions [18].

The study by Jinxin Wang et al. showed that the number of GFAP-positive cells increased in the brain of rats in the group of experimental animals which was held bilateral stenosis of the common carotid artery, and this phenomenon was even more expressed in the group of experimental animals which was held bilateral occlusion of the common carotid artery [19].

NeuN is an intracellular marker of neuronal cells [20]. In a study by V. Ilievski et al. (2018), the integrity of hippocampal and dentate gyrus neurons after inflammation was determined using the NeuN antibody, which detects intact neurons. The difference between the number of NeuN-positive cells between the control and experimental groups was statistically significant in the dentate gyrus and CA1 areas [21]. Several studies have revealed similar changes in the decrease of NeuN expression in the hippocampus and dentate gyrus against the background of chronic

hypoxic conditions [22, 23]. Similar results were found by a number of other researchers during analyzing the structure of the hippocampus after hypoxic-ischemic conditions in the neonatal period [24, 25].

Conclusion

1. The density of the distribution of GFAP + cells in the hippocampus and the dentate gyrus of rats changes wavyly throughout a month and a half of postnatal life. In the offspring of rats, after stimulation of labor on the first day of life, a reliable increase in the relative area occupied by GFAP + astrocytes is determined compared to the control ($49.3 \pm 2.6\%$ and $36.8 \pm 5.9\%$, respectively).

2. In the hippocampus and the dentate gyrus of rats after stimulation of labor throughout the first 45 days after birth, the gradual decrease in the relative area occupied by NeuN + neurons is determined, in contrast to the control animals, in which this index practically does not change. On the 14th and 45th day of life, the index of the relative area occupied by NeuN + neurons in experimental rats is reliably lower than in control ($p < 0.05$).

Prospects for further research. Ultrastructural peculiarities of hippocampus and dentate gyrus reactivity in rats' offspring after labor stimulation of pregnant female rats will be studied later on.

References

1. Marconi AM. Recent advances in the induction of labor. *Review F1000Res*. 2019 Oct 30; 8: F1000 Faculty Rev-1829. doi: 10.12688/f1000research.17587.1
2. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *Review BMC Pregnancy Childbirth*. 2011; 11: 84. doi: 10.1186/1471-2393-11-84
3. Markus T, Ley D, Hansson SR, Wieloch T, Ruscher K. Neuroprotective dobutamine treatment upregulates superoxide dismutase 3, anti-oxidant and survival genes and attenuates genes mediating inflammation. *BMC Neurosci*. 2018; 19(1): 9. doi: 10.1186/s12868-018-0415-2
4. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA J*. 2011; 2(2): 211–230. doi: 10.1007/s13167-011-0100-3
5. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010; 86(11): 675–82. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.013
6. Yu HL, Wang LZ, Zhang LL, Chen BL, Zhang HJ, Li YP, et al. ESE1 expression correlates with neuronal apoptosis in the hippocampus after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res*. 2019; 14(5): 841–849. doi: 10.4103/1673-5374.249232
7. Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, et al. Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res*. 2014; 54: 100–8. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2014.03.019
8. Hami J, Shojae F, Vafaei-Nezhad S, Lotfi N, Kheradmand H, Haghir H. Some of the experimental and clinical aspects of the effects of the maternal diabetes on developing hippocampus. *Review World J Diabetes*. 2015; 6(3): 412–22. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.412
9. Goffigan-Holmes J, Sanabria D, Diaz J, Flock D, Chavez-Valdez R. Calbindin-1 Expression in the Hippocampus following Neonatal Hypoxia-Ischemia and Therapeutic Hypothermia and Deficits in Spatial Memory. *Dev Neurosci*. 2019; 5-6: 1–15. doi: 10.1159/000497056
10. Thelin EP, Frostell A, Mulder J, Mitsios N, Damberg P, Aski SN, et al. Lesion Size Is Exacerbated in Hypoxic Rats Whereas Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha and Vascular Endothelial Growth Factor Increase in Injured Normoxic Rats: A Prospective Cohort Study of Secondary Hypoxia in Focal Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2016; 7: 23. doi: 10.3389/fneur.2016.00023
11. Yang G, Dong WH, Hu CL, Mei YA. PGE2 Modulates GABAA Receptors via an EP1 Receptor-Mediated Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 36(5): 1699–711. doi: 10.1159/000430143
12. Hrygorieva EA, Mamay IY. Hippocampus and dentate gyrus morphological changes in posterity of female rats after receiving PGE2 for labor induction. *Morphologia*. 2019; 13(4): 10–5. doi: 10.26641/1997-9665.2019.4.10-15
13. Gommers JS, Diederens M, Wilkinson C. Risk of maternal, fetal and neonatal complications associated with the use of the transcervical balloon catheter in induction of labour: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 218: 73–84. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.014
14. Chatzi C, Schnell E, Westbrook GL. Localized hypoxia within the subgranular zone determines the early survival of newborn hippocampal granule cells. *Elife*. 2015; 4: e08722. doi: 10.7554/eLife.08722
15. Wilson MD. Animal Models of Cerebral Palsy: Hypoxic Brain Injury in the Newborn. *Iran J Child Neurol*. 2015; 9(2): 9–16.
16. Grosenbaugh DK, Ross BM, Wagley P, Zanelli SA. The Role of Kainate Receptors in the Pathophysiology of Hypoxia-Induced Seizures in the Neonatal Mouse. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 7035. doi: 10.1038/s41598-018-24722-3

17. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Curr Opin Cell Biol.* 2015; 32: 121–130.
18. Zamanian JL, Xu L, Foo LC, Nouri N, Zhou L, Giffard RG, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci.* 2012; 32: 6391–6410.
19. Wang J, Yang C, Wang H, Li D, Li T, Sun Y, et al. New Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion Resulting in Early-Stage Vascular Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12: 86. doi: 10.3389/fnagi.2020.00086
20. Rubio FJ, Li X, Liu QR, Cimbino R, Hope BT. Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS) and Gene Expression Analysis of Fos-expressing Neurons from Fresh and Frozen Rat Brain Tissue. *J Vis Exp.* 2016; 114: 54358. doi: 10.3791/54358
21. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0204941. doi: 10.1371/journal.pone.0204941
22. Kim MS, Choi BR, Lee YW, Kim DH, Han YS, Jeon WK, et al. Chronic Cerebral Hypoperfusion Induces Alterations of Matrix Metalloproteinase-9 and Angiopoietin-2 Levels in the Rat Hippocampus. *Exp Neurobiol.* 2018; 4: 299-308. doi: 10.5607/en.2018.27.4.299
23. Ma H, Lam PK, Wai Tong CS, Yan Lo KK, Chu Wong GK, Poon WS. The neuroprotection of hypoxic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in experimental traumatic brain injury. *Cell Transplant.* 2019; 28(7): 874-884. doi: 10.1177/0963689719855624
24. Jantzie LL, Getsy PM, Denson JL, Firl DJ, Maxwell JR, Rogers DA, et al. Prenatal Hypoxia-Ischemia Induces Abnormalities in CA3 Microstructure, Potassium Chloride Co-Transporter 2 Expression and Inhibitory Tone. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 347. doi: 10.3389/fncel.2015.00347
25. Sun Y, Zhang Y, Wang X, Blomgren K, Zhu C. Apoptosis-inducing factor downregulation increased neuronal progenitor, but not stem cell, survival in the neonatal hippocampus after cerebral hypoxia-ischemia. *Mol Neurodegener.* 2012 Apr 25; 7: 17. doi: 10.1186/1750-1326-7-17

УДК 611.81-091-008.9-092.18-055.62]-02:618.5-085.357:577.175.869]-092.9

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІШЕМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ГІПОКАМПИ ТА ЗУБЧАСТІЙ ЗВІВИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПОТОМСТВА ЩУРІВ ПІСЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ПОЛОГІВ

Мамай І. Ю., Григор'єва О. А., Дарій В. І.

Резюме. Вивчення особливостей розвитку гіпокампальної формації в постнатальному періоді після стимуляції родової діяльності є актуальним.

Мета. Вивчити особливості експресії GFAP і NeuN в гіпокампальної формації потомства щурів після інтравагінального введення PgE2 самкам для стимуляції родової діяльності.

Матеріали та методи. Вагітним самкам експериментальної групи на 22й день вагітності для стимуляції родової діяльності вагінально вводили PgE2 у вигляді гелю. Великі півкулі головного мозку щурів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів. Для виявлення астроцитів використовували GFAP mouse monoclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, inc.). Для виявлення нейронів використовували NeuN mouse monoclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, inc.). В гістологічних зрізах вивчали відносну площу, займану GFAP + і NeuN + клітинами. Дані оброблені методом варіаційної статистики. Результати достовірні при $p < 0,05$.

Утримання тварин та експерименти проводилися за міжнародними принципами Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.86) та Закону України № 1759-VI (15.12.2009) «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Результати. Щільність розподілу GFAP + клітин в гіпокампі і зубчастій звивині щурів хвилеподібно змінюється протягом перших півтора місяців постнатального життя. У потомства щурів після стимуляції родової діяльності на першу добу життя визначається достовірне збільшення відносної площі займаної GFAP + астроцитами в порівнянні з контролем ($49,3 \pm 2,6\%$ і $36,8 \pm 5,9\%$ відповідно). У гіпокампі і зубчастій звивині потомства щурів після стимуляції родової діяльності протягом перших 45-ти діб після народження визначається поступове зменшення відносної площі, займаної NeuN + нейронами на відміну від контрольних тварин, у яких цей показник практично не змінюється.

Ключові слова: стимуляція пологів, гіпокамп, зубчаста звивина, GFAP, NeuN.

УДК 611.81-091-008.9-092.18-055.62]-02:618.5-085.357:577.175.869]-092.9

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИШЕМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ГИППОКАМПЕ И ЗУБЧАТОЙ ИЗВИЛИНЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОТОМСТВА КРЫС ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ РОДОВ

Мамай И. Ю., Григорьева О. А., Дарий В. И.

Резюме. Изучение особенностей развития гиппокампальной формации в постнатальном периоде после стимуляции родовой деятельности является актуальным.

Цель. Изучить особенности экспрессии GFAP и NeuN в гиппокампальной формации потомства крыс после интравагинального введения PgE2 самкам для стимуляции родовой деятельности.

Материалы и методы. Беременным самкам экспериментальной группы на двадцать второй день беременности для стимуляции родовой деятельности интравагинально вводили PgE2 в виде геля. Большие полушария головного мозга крыс фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезжировали в восходящей батарее спиртов. Для выявления астроцитов использовали GFAP mouse monoclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, inc.), для выявления нейронов использовали NeuN mouse monoclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, inc.). В гистологических срезах гиппокампа и зубчатой извилины крыс изучали относительную площадь, занимаемую GFAP+ и NeuN+ клетками. Данные обработаны методом вариационной статистики. Результаты достоверны при $p < 0,05$.

Содержание животных и эксперименты проводились согласно международным принципам Европейской конвенции о защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.86) и Закона Украины № 1759-VI (15.12.2009) «О защите животных от жестокого обращения».

Результаты. Плотность распределения GFAP+ клеток в гиппокампе и зубчатой извилине крыс волнообразно изменяется на протяжении первых полутора месяцев постнатальной жизни. У потомства крыс после стимуляции родовой деятельности на первые сутки жизни определяется достоверное увеличение относительной площади занимаемой GFAP+ астроцитами по сравнению с контролем ($49,3 \pm 2,6\%$ и $36,8 \pm 5,9\%$ соответственно). В гиппокампе и зубчатой извилине потомства крыс после стимуляции родовой деятельности на протяжении первых 45-ти суток после рождения определяется постепенное уменьшение относительной площади, занимаемой NeuN+ нейронами в отличие от контрольных животных, у которых этот показатель практически не изменяется.

Ключевые слова: стимуляция родов, гиппокамп, зубчатая извилина, GFAP, NeuN.

ORCID and contributionship:

Iryna Yu. Mamay: 0000-0002-1437-8106 ^{B, C, D}

Olena A. Hryhorieva: 0000-0002-6101-8322 ^{A, D, E, F}

Volodymyr I. Dariy: 0000-0001-9074-6911 ^{E, F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olena A. Hryhorieva

Zaporizhzhia State Medical University,

Human anatomy department

24, Mayakovsky Ave., Zaporizhzhia 69035, Ukraine

tel. +380505450471, e-mail: elengrig212@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГНОЙНОЙ РАНЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛЬЮ ФУРУНКУЛА В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ ПРИ СТАНДАРТНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет»,
Витебск, Республика Беларусь

³Общественное объединение «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов
Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь

Цель работы – на основании динамики патогистологической картины гнойной раны экспериментальных животных с моделью фурункула в области головы и шеи осуществить сравнительную оценку результатов стандартного метода послеоперационного лечения и комплексного лечения с использованием электрорефлексотерапии.

Объекты и методы. Экспериментальные исследования осуществляли на 20 самцах морских свинок одного возраста и массы тела, на которых создавали модель фурункула в поднижнечелюстной области. Фурункул формировали в течение 3 суток, после чего всем экспериментальным животным под местной инфильтрационной анестезией проводили первичную хирургическую обработку инфекционно-воспалительного очага с дренированием раны. Далее животных делили на две серии. Серия 1 в послеоперационном периоде получала стандартный комплекс лечения (антибиотики, ежедневные перевязки с обязательной сменой дренажей, инстилляцией раны растворами антисептиков). Животным серии 2 стандартное лечение было дополнено курсом электрорефлексотерапии. Материал для патогистологического исследования забирали в сроки: 3, 7, 14 и 21 сутки после операции. Серийные срезы изготавливали по стандартной методике. Микропрепараты исследовали с помощью светового микроскопа. Для сравнительного сопоставления применяли описательный метод.

Результаты. Наиболее значимые различия были определены на 21 сутки наблюдения, когда в большинстве микропрепаратов серии 1 определяли диффузную моноклеарную клеточную инфильтрацию всех слоев дермы, что указывало на присутствие продуктивного воспаления. В этот же срок наблюдения во всех микропрепаратах серии 2 прослеживался многослойный плоский ороговевающий эпителий, без нарушения целостности на всем протяжении. Сосочковый и сетчатый

слои дермы были без признаков воспаления. Придатки кожи прослеживались по всему полю зрения, без видимых патологических изменений. Все перечисленное указывало на отсутствие признаков воспаления.

Заключение. Полученные результаты убедительно свидетельствует о позитивном влиянии электрорефлексотерапии как на очищение раны, так и на течение процессов репаративной регенерации кожных покровов.

Ключевые слова: гнойная рана, патогистологические исследования, электрорефлексотерапия, фурункул, поднижнечелюстная область.

Введение. Несмотря на значительные успехи в совершенствовании методов лечения и профилактики заболеваний челюстно-лицевой области [1, 2], значительный удельный вес в их числе продолжают занимать острые инфекционно-воспалительные процессы (ИВП) [3, 4], в том числе неонтогенной этиологии [5, 6].

К наиболее часто встречающимся неонтогенным ИВП, поражающим кожные покровы относятся фурункулы челюстно-лицевой области [7, 8]. Задача эффективного лечения пациентов с данным заболеванием в настоящее время приобретает все большую актуальность, что во многом связано с ухудшением экологической обстановки, изменением характера питания, хроническим стрессом и другими факторами, негативно отражающимися на иммунореактивности макроорганизма [7, 9].

Общеизвестно, что лечение пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области должно быть комплексным, то есть включать хирургические и консервативные методы [10, 11]. Оно должно осуществляться в условиях стационара и его составляющие находятся в прямой зависимости от стадии и распространенности ИВП [12, 13].

Особенно важным при лечении фурункулов указанной локализации является проведение адекватной первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага, эффективная санация раневой поверхности от гнойно-некротических масс; оптимизация течения репаративных процессов, что имеет большое значение для профилактики осложнений и обеспечения наилучшего функционально-эстетического результата.

При лечении инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области предложено большое число дополнительных методов [14, 15, 16], однако, их использование не всегда позволяет достичь желаемых результатов. Часть из них возможно использовать только с момента очищения раны, когда определяется рост грануляционной ткани [17, 18].

Электрорефлексотерапия (ЭРТ) продемонстрировала хорошие результаты при лечении как острых [19], так и хронических ИВП [20] одонтогенного генеза.

В тоже время до настоящего времени в специальной литературе отсутствуют результаты исследования, подтверждающие на патогистологическом уровне положительное влияние ЭРТ на течение раневого процесса при фурункуле в области головы и шеи экспериментального животного.

Все перечисленные факты в совокупности убеждают в актуальности избранной авторами темы исследования и доказывают целесообразность его проведения.

Цель исследования – на основании динамики патогистологической картины гнойной раны экспериментальных животных с моделью фурункула в области головы и шеи осуществить сравнительную оценку результатов стандартного метода послеоперационного лечения и комплексного лечения с использованием электрорефлексотерапии.

Объект и методы исследования. Экспериментальные исследования проводили в строгом соответствии с современными принципами биоэтики (GLP – надлежащая лабораторная практика), в том числе «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных», принятой в г. Страсбурге (Франция) 18 марта 1986 году и «Всемирной декларацией прав животных» (Universal Declaration of Animal Rights), принятой Международной лигой прав животных в г. Лондоне (Великобритания) 23 сентября 1977 года) [21, 22].

Проведению эксперимента предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Животные находились на стандартном рационе питания в виварии научно-исследовательской

лаборатории учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» со свободным доступом к пище и воде. Перед началом проведения эксперимента животных выдерживали в выделенном боксе в течение одной недели для адаптации к новым условиям и с целью прохождения карантина. Перед исследованием всех животных взвешивали, тщательно осматривали на наличие видимой патологии и признаков заболеваний. Особей с выявленной патологией выбраковывали, их в исследование не включали.

Экспериментальные исследования осуществляли на 20 самцах морских свинок приблизительно одного возраста и массы тела. Данный биологический объект был выбран для исследования в связи с близостью строения его кожных покровов к таковым у человека [23, 24].

Экспериментальную модель исследуемого ИВП указанным животным воспроизводили в точном соответствии со способом получения экспериментальной модели фурункула в области головы и шеи [25].

После вмешательства животных помещали в отдельные клетки, под наблюдение ветеринарного врача. В течение первого часа после вмешательства животные начинали поедать привычную пищу, что указывало на незначительность действия травмирующего агента по отношению к их общему состоянию. Фурункул в поднижнечелюстной области экспериментального объекта формировался в течение 3 суток.

На третьи сутки всем экспериментальным животным с моделью фурункула под местной инфильтрационной анестезией для мягких тканей по А. В. Вишневскому (1942) проводили первичную хирургическую обработку (ПХО) инфекционно-воспалительного очага с дренированием раны.

Далее всех животных делили на две серии исследования. Серия 1 в послеоперационном периоде получала стандартный комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, включавший антибактериальное лекарственное средство и ежедневные перевязки с обязательной сменой дренажей и инстилляцией ран растворами антисептиков. Животным серии 2 указанный выше курс лечения был дополнен 10 процедурами рефлексотерапии – электронеуростимуляцией в кожной проекции акупунктурных точек (АТ) с комфортной для животного частотой в диапазоне от 10 до 77 Гц, которые выполняли через день. Воздействие осуществляли при помощи аппарата «ДЭНС-ПК» с выносным точечным электродом.

Материал для патогистологического исследования забирали у экспериментальных животных обеих серий под местной инфильтрационной анестезией Sol. Articaini 4% - 1 ml из центральной

области инфекционно-воспалительного очага по принципу инцизионной биопсии в следующие сроки: 3, 7, 14 и 21 сутки после ПХО. Сроки патогистологического исследования были обусловлены фазами течения инфекционно-воспалительного процесса мягких тканей [12].

Забранные блоки тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Затем препараты проводили по стандартной схеме через спирты восходящей крепости и заключали в парафин. Изготовленные серийные патогистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующим заключением в бальзам [26, 27]. Микропрепараты подвергли тщательному исследованию при помощи микроскопа LeicaDM 2500.

Число исследованных микропрепаратов в выделенных сериях экспериментальных объектов в зависимости от сроков наблюдения представлены в **таблице 1**.

Таблица 1 – Число проанализированных микропрепаратов в сравниваемых сериях экспериментальных животных в зависимости от сроков наблюдения

Сроки наблюдения	Серии экспериментальных животных	
	Серия 1	Серия 2
3 суток	6	6
7 суток	8	8
14 суток	8	8
21 сутки	12	12
Всего	34	34

Для сравнительного сопоставления применяли описательный метод.

Результаты исследования и их обсуждение. При патогистологическом исследовании на 3 сутки наблюдения анализировали 12 микропрепаратов серии 1 и серии 2 (по 6 для каждой серии). Была выявлена диффузная инфильтрация полиморфноядерными клеточными элементами с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов без четких границ на всю толщину сосочкового слоя дермы. На основании чего дано морфологическое заключение: диффузное острое гнойное воспаление (**рис. 1 (а), рис. 1 (б)**).

На 7 сутки наблюдения в 8 микропрепаратах серии 1 в сосочковом слое дермы определяли скопление большого числа сегментоядерных лейкоцитов, окруженных соединительнотканной оболочкой. Этот факт свидетельствовал в пользу морфологического заключения: острое гнойное воспаление, абсцесс сосочкового слоя дермы (**рис. 1 (в)**).

В этот же срок наблюдения микроскопическая картина 3 препаратов (37,5%) серии 2, свидетельствовала о наличии диффузной сегментоядерной

лейкоцитарной инфильтрации сосочкового слоя дермы, двух полостных образований с геморрагическим содержимым. В 5 микропрепаратах (62,5%) данной серии визуализировали обширный воспалительный инфильтрат с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов. В центре инфильтрата имел место некроз тканей, присутствовало геморрагическое пропитывание по периферии очага воспаления. Указанные данные патогистологической картины являются характерными для гнойного воспаления (**рис. 1 (г)**).

На 14 сутки наблюдения в 8 микропрепаратах серии 1 на протяжении всех слоев дермы присутствовал воспалительный инфильтрат без четких границ с преобладанием сегментоядерных лимфоцитов в центре. Определялся тканевой детрит, очаги диапедезных кровоизлияний. По периферии инфильтрата – мононуклеарные клеточные элементы, краевое стояние лейкоцитов. На основании изложенного получено морфологическое заключение: диффузное гнойное воспаление (**рис. 1 (д)**).

В этот же срок наблюдения во всех микропрепаратах (всего 8) серии 2 определялось небольшое скопление мононуклеарных клеточных элементов, что явилось основанием для морфологического заключения – продуктивное воспаление (**рис. 1 (е)**).

На 21 сутки наблюдения в 6 (42,9%) микропрепаратах серии 1 определяли диффузную мононуклеарную клеточную инфильтрацию всех слоев дермы, что указывало на присутствие продуктивного воспаления. В 4 (28,5%) микропрепаратах было выявлено полнокровие сосудов дермы, а также незначительное скопление мононуклеарных клеточных элементов в ее сосочковом слое над очагом полнокровия. Это стало основанием для морфологического заключения: продуктивное воспаление в стадии разрешения. В 2 (28,6%) микропрепаратах признаки воспаления отсутствовали (**рис. 1 (ж)**).

В этот же срок наблюдения на 12 микропрепаратах серии 2 прослеживался многослойный плоский ороговевающий эпителий, без нарушения целостности на всем протяжении. Сосочковый и сетчатый слои дермы были без признаков воспаления. Придатки кожи прослеживались по всему полю зрения, без видимых патологических изменений. Данная морфологическая картина свидетельствовала об отсутствии признаков воспаления (**рис. 1 (з)**).

Таким образом, полученные результаты патогистологического исследования с учетом сопоставимости серий в их исходных статусах и условиях, а также в процессе исследования динамических изменений патогистологической картины инфекционно-воспалительного очага у

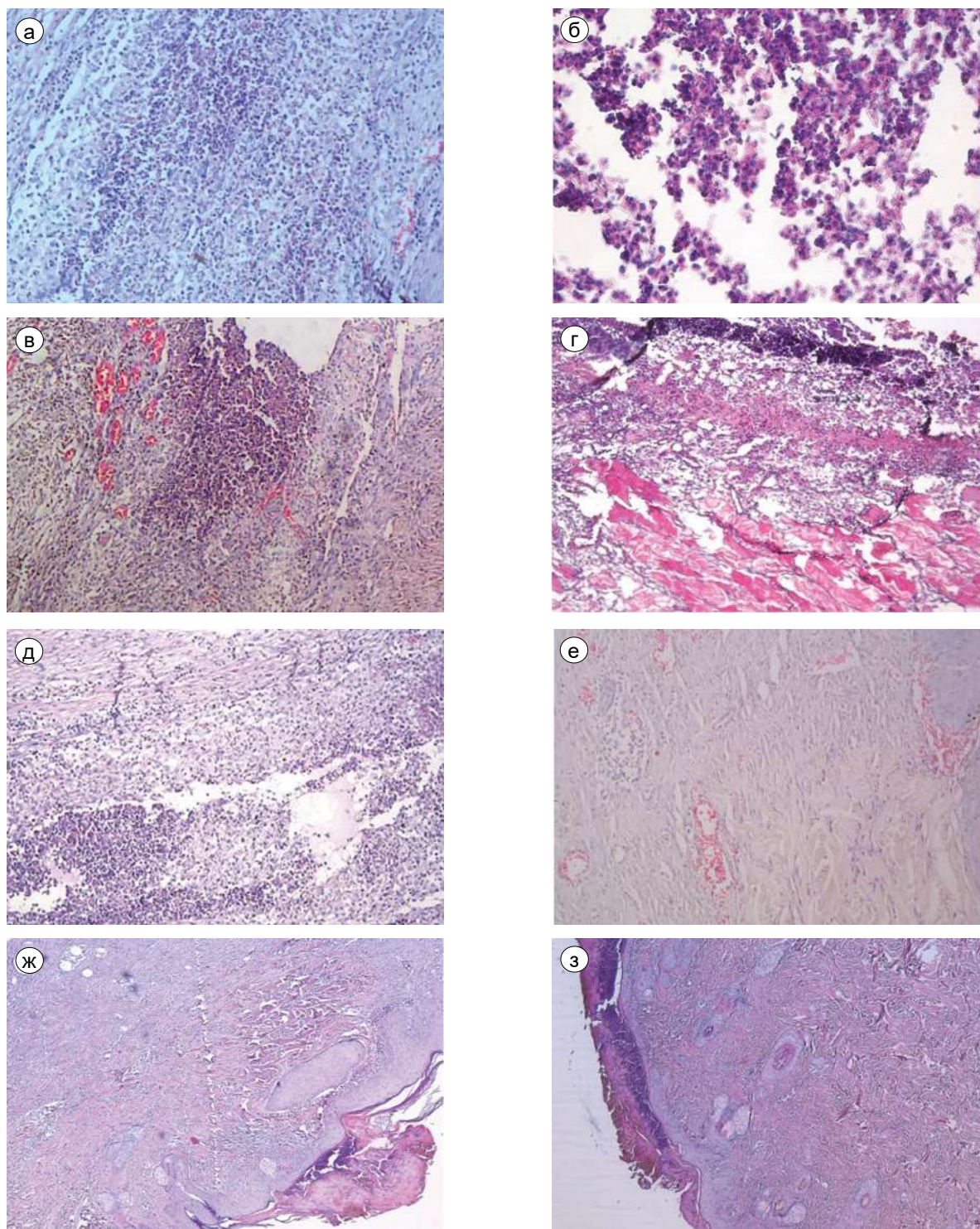


Рисунок 1. Сравнительная оценка динамики патогистологической картины гнойной раны серий экспериментальных объектов с моделью фурункула в области головы и шеи, выделенных в зависимости от послеоперационного лечения:

3 сутки – **а** (серия 1), **б** (серия 2) – диффузная инфильтрация полиморфноядерными клетками с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов без четких границ; 7 сутки – **в** (серия 1) – в сосочковом слое дермы скопление сегментоядерных лейкоцитов, окруженных соединительнотканной оболочкой; **г** (серия 2) – воспалительный инфильтрат с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов, в центре очаг некроза; 14 сутки – **д** (серия 1) – воспалительный инфильтрат без четких границ с преобладанием сегментоядерных лимфоцитов в центре, по периферии мононуклеарные клеточные элементы, краевое стояние лейкоцитов; **е** (серия 2) – небольшое скопление мононуклеарных клеточных элементов; 21 сутки – **ж** (серия 1) – диффузная мононуклеарная клеточная инфильтрация всех слоев дермы; **з** (серия 1) – многослойный плоский ороговевающий эпителий без нарушения целостности, сосочковый и сетчатый слои дермы без признаков воспаления, придатки кожи без видимых патологических изменений. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. х 200.

экспериментальных объектов с моделью фурункула в поднижнечелюстной области, позволяют отнести полученный положительный результат в серии два на счет применения в составе послеоперационного лечения ЭРТ. Это согласуется с данными Ю. М. Казаковой и соавт. (2007) [28] и не противоречит сведениям И. О. Походенько-Чудаковой, А. А. Кабановой (2019) [19].

Заключение. Представленные результаты сравнительного сопоставления динамики патогистологической картины гнойной раны экспериментальных животных с моделью фурункула в поднижнечелюстной области при стандартном послеоперационном лечении и при использовании его составе электрорефлексотерапии, убедительно свидетельствует о позитивном влиянии последней как на очищение раны, так и на течение процессов репаративной регенерации кожных покровов.

Перспективы исследования. Полученные результаты, свидетельствующие о положительном воздействии электрорефлексотерапии на оптимизацию процессов очищения инфекционно-воспалительного очага и репаративной регенерации тканей, являются основанием для рекомендации использования данного метода послеоперационного лечения в условиях клиники у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области. Это будет способствовать уменьшению числа осложнений, повышению показателя удовлетворительных и хороших функционально-эстетических результатов лечения данной категории пациентов, повышению качества их жизни. Все перечисленные факты в совокупности позитивно отразятся на уровне оказания специализированной медицинской помощи населению в целом.

References

1. Kabanova AA, Tserkovsky AL. Analiz primeneniya antibakterial'noj terapii pri infekcionno-vospalitel'nyh zabolevaniyah cheljustno-licevoj oblasti i shei v Respublike Belarus' [The analysis of antibacterial therapy application for infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial area and the neck in the Republic of Belarus]. *Vestnik VGMU*. 2019; 18(3): 120-7. [Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2019.3.120
2. Kim J-K, Lee J-H. Clinical utility of procalcitonin in severe odontogenic maxillofacial infection. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2021; 43(1): 3. doi: 10.1186/s40902-020-00288-x
3. Lebedev MV, Kerimova KI, Zakharova IYu. Effektivnost' primeneniya silikonovogo gelja «Dermatiks» v terapii rubcov, vznikshih v rezul'tate operativnogo lechenija flegmon cheljustno-licevoj oblasti [The effectiveness of applying "Dermatix" silicon gel in the therapy of cicatrums resulting from the operational treatment of phlegmones of the maxillofacial area]. *University Proceedings. Volga Reg Med Sci*. 2019; 51(3): 29-38. [Russian]. doi: 10.21685/2072-3032-2019-3-3
4. Alsharif U, Al-Moraissi E, Alabed S. Systemic antibiotic prophylaxis for preventing infectious complications in maxillofacial trauma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3: CD012603. doi: 10.1002/14651858.CD012603
5. Dregalkina AA, Kostina IN. Struktura zabolevanij cheljustno-licevoj oblasti sredi zhitelej Sverdlovskoj oblasti [The structure of diseases of the maxillofacial region among residents of Sverdlovsk Region]. *Actual Probl in Dent*. 2018; 14(2): 68-73. [Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-68-73
6. Sunderkötter C, Becker K, Eckmann Ch, Graninger W, Kujath P, Schöfer H. Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Skin and soft tissue infections. *GMS Infect Dis*. 2020; 8: 11. doi: 10.3205/id000055
7. Fajzullina GA, Mirsaeva FZ. Jetiopatogeneticheskie osobennosti furunkula cheljustno-licevoj oblasti [Etiopathogenetic features of the furuncle of the maxillofacial region]. *Med News of North Caucasus*. 2018; 13(1.1): 38-41. [Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13011
8. Shallcross LJ, Hayward AC, Johnson AM, Petersen I. Incidence and recurrence of boils and abscesses within the first year: a cohort study in UK primary care. *Br J Gen Pract*. 2015; 65 (639): e668-76. doi: 10.3399/bjgp15X686929
9. Churikova VJu, Oganeseva IB. Aktual'nye metody lechenija furunkulov lica [Topical methods of treatment of facial boils]. *Internat Stud Sci Bull*. 2016; 4(1). [Russian]. Available from: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=15849>
10. Sakat MS, Kilic K, Ucuncu H. Nasal vestibular furunculosis presenting as the Rudolph sign. *J Craniofac Surg*. 2015; 26(6): e545-6. doi: 10.1097/SCS.0000000000002038
11. Bakshi SS. Image diagnosis: nasal furunculosis – a dangerous nose infection. *Perm J*. 2018; 22: 17-076. doi: 10.7812/TPP/17-076
12. Tretyakov AA, Petrov SV, Neverov AN, Shchetinin AF. Lechenie gnojnyh ran [Treatment of purulent wounds]. *Novosti Khirurgii*. 2015; 23(6): 680-7. [Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.680
13. Svistushkin VM, Mustafaev DM. Gnojno-vospalitel'nye zabolevaniya shei: sovremennyy vzgljad na vedenie pacientov [Purulent and inflammatory diseases of the neck: modern view of patient management]. *Med Council*. 2016; 18: 58-63. [Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-58-63

14. Tazin DI, Shakirov MN, Tazin ID, Pleshko RI. Primenenie sorbtsionnykh tekhnologiy v kompleksnom lechenii gnojno-vospalitel'nykh zabolevaniy cheljustno-lichevoj oblasti [Application of technologies in complex treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area]. *Avicenna Bull.* 2018; 20(1): 77-83. [Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-1-77-83
15. Chuykin SV, Kxasanov TA, Shikova YuV, Makusheva NV, Izosimov AA, Viktorov SV, et al. Mestnoe lechenie gnoynykh ran pri gnojno-vospalitel'nykh zabolevaniyakh cheljustno-lichevoj oblasti u detej [Local treatment of purulent wounds at purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region in children]. *Actual Probl in Dent.* 2019; 15(1): 99-100. [Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-99-100
16. Webster J, Liu Z, Norman G, Dumville JC, Chiverton L, Scuffham P, et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3: D009261. doi: 10.1002/14651858.CD009261
17. Ivanova II, Radionov AD. Kompleksnoe primeneniye polihromaticheskogo nekogerentnogo izlucheniya i poverhnostnoy fermentativno-aktivnoy povjazki PAM-T pri gnoynykh processakh cheljustno-lichevoj oblasti [Complex application of polychromatic incoherent radiation and surface enzyme-active pump tissue PAM-T in the purulent processes of the maxillofacial region]. *Rus J of Physiotherapy, Balneology and Rehabilit.* 2017; 16(5): 265-9. [Russian]. doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-5-265-269
18. Shustov MA, Shustova VA. *Fizioterapiya v stomatologii i cheljustno-lichevoj hirurgii* [Physical therapy in dentistry and maxillofacial surgery]. SPb.: SpetsLit; 2019. [Russian]
19. Pohodenko-Chudakova IO, Kabanova AA. Dinamicheskaya jelektronejrostimulyatsiya v kompleksnom lechenii infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy cheljustno-lichevoj oblasti i shei [Dynamic electroneurostimulation in the complex treatment of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial area and the neck]. *Vestnik VGMU.* 2019; 18(3): 106-113. [Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2019.3.106
20. Surin AV, Pohodenko-Chudakova IO. Sravnitel'naya ocenka izmeneniy biokhimicheskikh pokazatelej rotovoy zhidkosti pacientov s hronicheskim odontogennym sinusitom pri standartnom lechenii i pri ispol'zovanii elektrorefleksoterapii [Comparative assessment of changes in biochemical indices of oral liquid in patients with chronic odontogenic sinusitis during the standard treatment with electroacupuncture]. *Ukr J Med, Biol Sports.* 2019; 4(1 (17)): 207-13. [Russian]. doi: 10.26693/jmbs04.01.207
21. Chadayev VYu. Jeticheskie principy pri rabote s laboratornymi zhivotnymi [Ethical principles when working with laboratory animals]. *Bull Probl Biol Med.* 2012; 1 (92) 2: 113-5. [Russian]
22. Turner PV, Brabb Th, Pekow C, Vasbinder MA. Administration of substances to laboratory animals routes of administration and factors to consider. *Am Assoc Lab Anim Sci.* 2011; 50(5): 600-13.
23. Losenkova SO, Bazhenov SM, Fyodorov GN, Stepanova EF. Morfologicheskie osobennosti kozhi morskikh svi-nok pri primenenii transdermal'noy terapevticheskoy sistemy s gipoksenom [Morphological features of the skin of porpoises at application transdermal of therapeutic system with hypoxen]. *Sci Bull Series: Medicine. Pharmacia.* 2013; 161(18) 23: 198-202. [Russian]
24. Guschin YaA, Kovaleva MA. Sravnitel'naya morfologiya kozhi cheloveka i laboratornykh zhivotnykh (kratkoe soobshchenie) [Comparative morphology of human and laboratory animals]. *Lab Animals for Sci.* 2019; 2: 6-14. [Russian]. doi: 10.29296/2618723X-2019-02-06
25. Pohodenko-Chudakova IO, Krupchenko MS, Kolb EL, But'ko LV. Sposob polucheniya eksperimental'noy modeli furunkuly v oblasti golovy i shei [Method for obtaining an experimental model of a boil in the head and neck area]. *Official Bull Invention, Utility Models, Industrial Designs.* 2015; 4 (105): 115. [Russian]
26. Mavlikeev MO, Arhipova SS, Chernova ON, Titova AA, Pevnev GO, Shafigullina AK, et al. *Kratkiy kurs gistologicheskoy tekhniki: ucheb-metod posobie* [Short course of histological techniques: textbook]. Kazan: KFU. 2020. [Russian]
27. Suvama KS, Layton C, Bancroft JD. *Bancroft's theory and practice of histological techniques.* NY: Elsevier; 2018.
28. Kazakova YM, Pohodenko-Chudakova IO, Parhovchenko EI. Kliniko-morfologicheskaya harakteristika rezul'tatov primeneniya refleksoterapii v sostave kompleksnogo lecheniya gnojno-vospalitel'nykh processov mjagkih tkanej v eksperimente [Clinical and morphological characteristics of the results of the use of reflexology as part of the complex treatment of purulent-inflammatory processes of soft tissues in the experiment]. *Organization, Prevention, Treatment and Rehabilitation in Maxillofacial Surgery: Materials of the III Congress of Maxillofacial Surgeons of the Republic of Belarus. Vitebsk 2007.* 2007: 55-7. [Russian]

УДК 617.52/.53:616-002.34-008.1-08-092.4:615.84

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ ГНІЙНОЇ РАНИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З МОДЕЛЛЮ ФУРУНКУЛА В ОБЛАСТІ ГОЛОВИ ТА ШИЇ ПРИ СТАНДАРТНОМУ ЛІКУВАННІ І ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЕЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ

Походенько-Чудакова І. О., Флерьянович М. С., Колб Е. Л.

Резюме. *Мета роботи* – на підставі динаміки патогістологічної картини гнійної рани експериментальних тварин з моделлю фурункула в області голови та шиї здійснити порівняльну оцінку результатів стандартного методу післяопераційного лікування та комплексного лікування з використанням електро-рефлексотерапії.

Об'єкт та методи. Експериментальні дослідження проведені на 20 морських свинках одного віку і маси тіла, на яких створювали модель фурункула в піднижньощелепній ділянці. Фурункул формувалася протягом 3 діб, після чого всім експериментальним тваринам під місцевою інфільтраційною анестезією проводили первинну хірургічну обробку інфекційно-запального вогнища з дренажування рани. Далі тварин ділили на дві серії. Серія 1 в післяопераційному періоді отримувала стандартний комплекс лікування (антибіотики, щоденні перев'язки з обов'язковою зміною дренажів, інстиляція рани розчинами антисептиків). Тваринам серії 2 стандартне лікування було доповнено курсом електро-рефлексотерапії. Матеріал для патогістологічного дослідження забирали в терміни: на 3, 7, 14 і 21 добу після операції. Серійні зрізи виготовляли за стандартною методикою. Мікропрепарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа. Для порівняльного зіставлення застосовували описовий метод.

Результати. Найбільш значущі відмінності були визначені на 21 добу спостереження, коли в більшості мікропрепаратів серії 1 визначали дифузну моноклеарну клітинну інфільтрацію всіх шарів дерми, що вказувало на присутність продуктивного запалення. В цей же термін спостереження у всіх мікропрепаратах серії 2 простежувався багатшаровий плоский ороговілий епітелій, без порушення цілісності на всьому протязі. Сосочковий і сітчастий шари дерми були без ознак запалення. Придатки шкіри простежувалися по всьому полю зору, без видимих патологічних змін. Все перераховане вказувало на відсутність ознак запалення.

Заклучення. Отримані результати переконливо свідчать про позитивний вплив електро-рефлексотерапії як на очищення рани, так і на перебіг процесів репаративної регенерації шкірних покривів.

Ключові слова: гнійна рана, патогістологічні дослідження, електро-рефлексотерапія, фурункул, піднижньощелепна ділянка.

UDC 617.52/.53:616-002.34-008.1-08-092.4:615.84

Comparative Assessment of Dynamics of Pathohistological Picture of Purulent Wound in Experimental Animals with a Model of a Boil in Head and Neck Area in Standard Treatment and when Using Electroacupuncture

Pohodenko-Chudakova I. O., Fleryanovitch M. S., Kolb E. L.

Abstract. The most common neodontogenic infectious and inflammatory processes affecting the skin are furuncles in the maxillofacial area. The task of effective treatment of patients with this disease is now becoming increasingly urgent which is largely due to the deterioration of the environmental situation, changes in the nature of nutrition and chronic stress.

The purpose of the study is to make a comparative assessment of the results of the standard method of postoperative treatment and complex treatment using electroacupuncture based on the dynamics of the pathohistological picture of a purulent wound in experimental animals with a model of a boil in the head and neck.

Materials and methods. Experimental studies were carried out on 20 guinea pigs of the same age and body weight, on which a model of a boil in the submandibular area was created. The boil was formed within 3 days, after which all experimental animals under local infiltration anesthesia underwent primary surgical treatment of the infectious and inflammatory focus with wound drainage. Then the animals were divided into two series. Series 1 received a standard treatment package in the postoperative period (antibiotics, daily dressings with mandatory drainage changes, instillation of the wound with antiseptic solutions). For series 2 of animals, the standard treatment was combined with an electroacupuncture treatment. The material for pathohistological examination was collected in the following terms: 3, 7, 14 and 21 days after the operation. Serial sections were made according to the standard procedure. The micro-preparations were examined using a light microscope. For comparison a descriptive method was used.

Results and discussion. The most significant differences were found on the 21st day of observation when diffuse mononuclear cell infiltration of all layers of the dermis was detected in most of the series 1 micro-

preparations which indicated the presence of productive inflammation. During the same period of observation, all the micro-preparations of series 2 showed a multilayered flat keratinizing epithelium without violating the integrity throughout. The papillary and reticular layers of the dermis showed no signs of inflammation. The appendages of the skin were traced throughout the entire field of vision without visible pathological changes. All of the above indicated no signs of inflammation.

Conclusion. The results obtained clearly indicate the positive effect of electroacupuncture on both wound cleansing and the course of the processes of reparative regeneration of the skin.

Keywords: purulent wound, pathohistological studies, electroacupuncture, furuncle, submandibular area.

ORCID and contributionship:

Irina O. Pohodenko-Chudakova: 0000-0002-0353-0125 ^{A,D,F}

Maria S. Fleryanovitch: 0000-0003-2306-0594 ^{B,D,E}

Ekaterina L. Kolb: 0000-0001-6538-412X ^{B,C,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Irina O. Pohodenko-Chudakova

Belarusian State Medical University,

Oral Surgery Department

apt. 63, 9-1/, Kosmonavtov St., Minsk 220116, Republic of Belarus

tel: +375296440720, +375173050244, e-mail: ip-c@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АКТИВНОСТІ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-2 та -9 В ГОМОГЕНАТІ МІОКАРДА ЗІ ЗМІНАМИ КЛІТИННОГО СКЛАДУ СТІНКИ ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

В складний багатофакторний процес утворення атеросклеротичної бляшки активно залучаються матриксні металопротеїнази, які відіграють провідну роль в деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу та збільшенні міграційної активності клітинних елементів стінки судин. Не зважаючи на низку наукових досліджень, існує необхідність визначення достовірних біохімічних маркерів розвитку атеросклеротичних уражень.

Метою дослідження було вивчення взаємозв'язку між активністю ММП-2 та ММП-9 в гомогенаті серцевого м'яза та змінами клітинного складу стінки вінцевих судин при експериментальному атеросклерозі.

Матеріал та методи. Експеримент проводився на 76 нелінійних щурах обох статей, які були розподілені на 3 групи: Іа – контрольна (n=20) – тварини, яким вводили внутрішньошкірно 0,1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; Іб – група порівняння (n=20) – тварини, яким вводили неповний ад'ювант Фрейнда у дозі 0,1 мл внутрішньошкірно та ІІ – експериментальна група (n=36), які були одноразово імунізовані нативними ліпопротеїнами низької щільності людини в дозі 200 мкг, розведеними в 0,1 мл неповного ад'юванта Фрейнда. Термін експерименту складав 20 тижнів. Збір матеріалу проводили, починаючи із 4-го тижня після введення препарату. З вінцевих артерій та прилеглого міокарда виготовляли мікропрепарати за загальноприйнятою методикою, які забарвлювали гематоксиліном та еозином, за методами Ван-Гізона, Малорі і суданом ІІІ. Для виявлення активності ММП-2 та ММП-9 використовували метод прямої ензимиметрії.

Результати та висновки. Встановлено, що динаміка активності ММП-2 протягом експерименту мала лінійний характер, збільшуючись з $109,11 \pm 1,23$ % на 12-му тижні до $127,32 \pm 0,99$ % на 20-му тижні та супроводжувала виражені порушення гістоструктури стінки вінцевих артерій. Посилення активності ММП-2 співпадало зі збільшенням кількості лейкоцитів та макрофагів, в тому числі і пінистих клітин.

Активність ММП-9 досягала найбільших значень $98,24 \pm 0,82$ % на 8-му тижні з наступним зменшенням до вихідного рівня $86,26 \pm 0,54$ % на макси-

мальних термінах експерименту та асоціювалась з розвитком ранніх атеросклеротичних уражень.

Ключові слова: атеросклероз, вінцеві судини, матриксні металопротеїнази, щури.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Гістологічні аспекти взаємодії дендритних клітин із мікрооточенням у складі внутрішніх органів в умовах експериментального моделювання патологічних станів», № державної реєстрації 0113U006627.

Вступ. Серцево-судинні хвороби, які вважаються провідними причинами захворюваності та смертності у всіх розвинених країнах, є об'єктами досліджень науковців різних напрямків, які мають однакову мету: краще розуміння хвороби та факторів ризику, які можуть призвести до захворювання, рання діагностика та лікування, зменшення ускладнень та, як наслідок, покращення здоров'я населення [1]. Атеросклероз, в свою чергу, являє собою хронічне прогресуюче захворювання стінки артерій, що супроводжується не лише порушенням метаболізму ліпідів, а і запальною реакцією із залученням імункомпетентних клітин, серед яких ключову роль відіграють лімфоцити, моноцити та макрофаги [2, 3]. Існують дані, що саме ці клітини є джерелом синтезу матриксних металопротеїназ (ММП), в тому числі ММП-2 та ММП-9, які активно залучаються в процеси ремоделювання судин при ішемічній хворобі серця [4]. Вони відносяться до підсімейства желатиназ і мають властивості викликати деградацію компонентів екстрацелюлярного матриксу, що в поєднанні з посиленою міграцією клітинних елементів в інтиму артерій, вважають основою атерогенезу [5]. Саме тому зростання в плазмі крові рівня ММП-2 та ММП-9 можна використовувати у якості маркера формування атеросклеротичної бляшки [6, 7].

В ряді досліджень доведено, що ММП-9 ініціює неоваскуляризацію, проліферацію, міграцію пінистих клітин та гладких міоцитів, що сприяє розщепленню базальних мембран артерій і розриву покривки бляшки [8, 9].

Протилежні результати демонструють Galis Z. S. et al. [10], які встановили, що при збільшенні активності ММП-2 розвиваються більш виразні атеросклеротичні ураження зі значною

макрофагальною інфільтрацією. Аналіз даних досліджень, виконаних Шляхто Є. В. зі співавт., свідчив, що в умовах експериментального запалення в атеросклеротичній бляшці мишей рівень ММП-9 знижувався [11].

Вищенаведені дані підтверджують неоднозначність ролі ММП-2 та ММП-9 в атерогенезі, що потребує додаткового вивчення.

Метою даного дослідження було вивчення взаємозв'язку між активністю ММП-2 та ММП-9 в гомогенаті серцевого м'яза та змінами клітинного складу стінки вільцевих судин при експериментальному атеросклерозі.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводились на 76 нелінійних щурах, які були розподілені на 3 групи: Ia – контрольна (n=20) – тварини, яким вводили внутрішньоскірно 0,1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; Ib – група порівняння (n=20) – тварини, яким вводили неповний ад'ювант Фрейнда у дозі 0,1 мл внутрішньоскірно та II – експериментальна група (n=36), які були імунізовані нативними ліпопротеїнами низької щільності (нЛПНЩ) людини, розведеними неповним ад'ювантом Фрейнда.

Для відтворення атеросклеротичного пошкодження стінки вільцевих артерій щурів застосовували відпрацьовану модель [12], згідно якої нЛПНЩ людини («ProSpec», США) вводили щурам внутрішньоскірно одноразово в дозі 200 мкг, розведених в 0,1 мл неповного ад'юванта Фрейнда («Becton Dickinson», США), незалежно від ваги.

Термін експерименту становив 20 тижнів. Забір матеріалу проводили, починаючи із 4-го тижня після введення препарату. Евтаназію дослідних тварин проводили шляхом введення тіопенталу натрію. Утримання тварин та експериментальне дослідження проводились відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986 р.) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447- IV від 21.02.2006 р.).

З вільцевих артерій та прилеглого міокарда виготовляли мікропрепарати за загально прийнятою методикою, які забарвлювали гематоксиліном та еозином, за методами Ван-Гізон, Малорі і суданом III. Для виявлення активності ММП-2 та ММП-9 використовували метод прямої ензим-зимографії [13]. Для дослідження отримували гомогенат тканин вільцевої судини з невеликою ділянкою прилеглого міокарда шляхом розтирання їх зі скляним піском в холодному 0,025 М трис-буфері (pH=7,2) у співвідношенні 1:4 із подальшим центрифугуванням протягом 5 хвилин при 8000 об/хв. Отриманий супернатант, який містив фракції розчинних білків

серцевого м'яза, використовували для подальших досліджень.

Наступним етапом було проведення вертикального електрофорезу дослідних зразків в 7,5 % поліакриламідному гелі з 0,1 % додецилсульфатом натрію і додаванням 1 % желатину. В лунки гелю вносили по 20 мкл експериментальних та контрольних зразків, розведених в забуференому 0,9 % розчині NaCl у співвідношенні 1:2. Контрольний зразок готували шляхом змішування 10 однакових об'ємів (по 50 мкл) зразків фракцій розчинних білків серцевого м'яза, отриманих у контрольній групі.

Після електрофорезу гелі промивали 4 рази по 15 хвилин у розчині 2,5 % Тритону X-100, а потім інкубували при температурі 37 °C протягом 2 діб в 0,025 М трис-буфері (pH=7,5), що містив 5 мМ CaCl₂, 0,9 % розчин NaCl, 0,05 % NaN₃. Для візуалізації отриманих результатів гелі забарвлювали розчином Кумасі діамантовим синім G250 впродовж 10-12 годин, після чого відмивали сумішшю 50 % етанолу та 7 % оцтової кислоти. Дія ММП проявлялася як прозорі зони лізису на синьому фоні, при цьому ступінь знебарвлення був пропорційним їх активності.

Отримані зимограми сканували та проводили подальший кількісний розрахунок активності ММП-2 та ММП-9 за допомогою програми Sorbfil Videodensitometer 2.0, розраховуючи відсоток їх активності відносно контрольного зразка, в якому активність цих ферментів була прийнята за 100 %.

Оцінку гістологічних зрізів проводили під світловим мікроскопом Axio Scope.A1 («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Німеччина). Гістологічні препарати фотографували цифровою фотокамерою Canon EOS 1200D (Китай) з використанням програмного забезпечення TourView 3.2. ver. 3.5. Підрахунок клітин здійснювали на умовній одиниці площі, яка дорівнювала 1500 мкм² [14].

Отримані показники статистично обробляли з використанням програмного пакету STATISTICA 6.1. Результати представлено як (M±m), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Достовірними вважали результати при p<0,05. Встановлення достовірності відмінностей ознак проводили за допомогою t-критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. При морфологічному дослідженні на 4-му тижні експерименту виявлено, що інтима артерій експериментальної групи тварин представлена у вигляді моношару клітин полігональної форми, розташованих на базальній мембрані. Внутрішня еластична мембрана мала правильний звивистий контур. В медії артерій кількома рядами розташовувались гладкі міоцити, що мали косопоподовжній напрямок по відношенню до еластичних волокон.

Адвентиція була представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною. За гістоструктурою вільцеві судини експериментальних тварин мали подібну будову з відповідними артеріями щурів груп контролю та порівняння.

Водночас зі структурними характеристиками шарів стінки вільцевих судин також оцінювали кількісні параметри клітинного складу (табл. 1). Особливо це стосувалося клітин сполучної тканини, які, за припущенням, повинні були активно залу-

чатися у відповідь тканини на антигенне навантаження.

На 4-му тижні експерименту не виявили достовірних змін між показниками кількості мастоцитів, лейкоцитів та макрофагів у трьох досліджуваних групах. Крім того, оцінка зимограм вказувала на те, що показники ферментативної активності ММП-2 та ММП-9 в гомогенаті міокарда імунізованих тварин на даному етапі експерименту також були подібними до групи Ia та Ib (рис. 1).

Таблиця 1 – Кількісна характеристика клітинного складу стінки вільцевих артерій щурів, ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження											
	Ia/тижні (n=20)				Ib/тижні (n=20)				II/тижні (n=36)			
	4 (n=5)	8 (n=5)	12 (n=5)	20 (n=5)	4 (n=5)	8 (n=5)	12 (n=5)	20 (n=5)	4 (n=8)	8 (n=8)	12 (n=10)	20 (n=10)
Кількість мастоцитів, шт	2,92 ± 0,03	3,01 ± 0,04	3,02 ± 0,04	3,09 ± 0,02	2,92 ± 0,05	3,19 ± 0,06	3,18 ± 0,05	3,08 ± 0,02	2,93 ± 0,04	5,73 ± 0,11*	11,31 ± 0,47*	6,39 ± 0,08*
Кількість лейкоцитів, шт	5,85 ± 0,03	5,78 ± 0,10	5,81 ± 0,09	5,84 ± 0,08	5,92 ± 0,05	5,64 ± 0,12	5,92 ± 0,12	5,97 ± 0,12	5,86 ± 0,08	9,65 ± 0,14*	19,19 ± 0,41*	39,37 ± 1,10*
Кількість макрофагів, шт	4,37 ± 0,08	4,62 ± 0,05	4,47 ± 0,08	4,65 ± 0,02	4,58 ± 0,06	4,61 ± 0,06	4,60 ± 0,10	4,60 ± 0,03	4,63 ± 0,06	6,85 ± 0,09*	14,36 ± 0,37*	8,84 ± 0,06*
Кількість пінистих клітин, шт	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,73 ± 0,30*	5,30 ± 0,10*

Примітка: n – кількість тварин, * – $p < 0,05$ по відношенню до групи I.

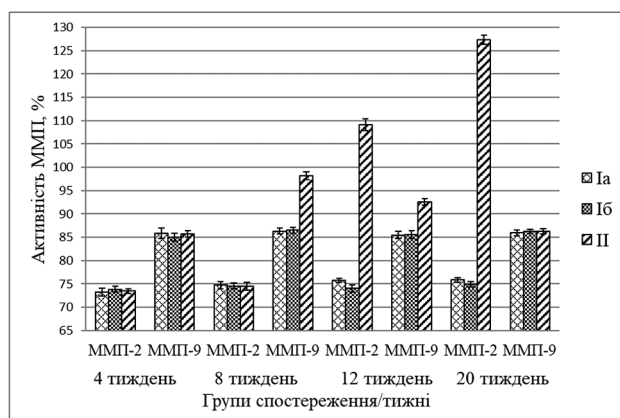


Рис. 1. Динаміка активності ММП-2 та ММП-9 в гомогенаті міокарда щурів при експериментальному атеросклерозі

На 8-му тижні від початку експерименту будова стінки вільцевої артерії експериментальних тварин характеризувалась явищами посиленої адгезії моноцитів та нейтрофільних гранулоцитів до морфологічно інтактного ендотелію. Мастоцити одночасно виявлялись як між ендотелієм та внутрішньою еластичною мембраною, так і в адвентиції, в ділянках біля vasa vasorum, де їх кількість була майже у 2 рази більшою ($10,8 \pm 0,15$, $p < 0,05$) в порівнянні з інтимою ($5,73 \pm 0,11$, $p < 0,05$).

Антигенне навантаження щурів II групи викликало збільшення кількості мастоцитів у 2 та 1,8 рази, порівняно з 4-м тижнем експерименту та тваринами групи I відповідно ($p < 0,05$). Крім мастоцитів, статистично вагомо зростала кількість лейкоцитів у стінці вільцевих артерій – у 1,6 рази, порівняно з попереднім терміном дослідження, та у 1,7 рази порівняно з I групою. Макрофаги у 1,5 рази перевищували за кількістю відповідний показник на 4-му тижні та у групі I ($p < 0,05$).

У цей період дослідження при аналізі зимограм вперше спостерігали виразні зміни ферментативної активності ММП-9 у імунізованих тварин, рівень якої зростав до $98,24 \pm 0,82$ %, тобто на 14,6 %, порівняно з 4-м тижнем, в той час, як в I групі тварин цей показник знаходився на сталому рівні ($p < 0,05$).

Вважаємо, це відбувається з метою полегшення міграції клітин з просвіту судин вглиб стінки, що узгоджується з результатами інших науковців [5,9]. У той же час, активність ММП-2 експериментальної групи тварин знаходилась на рівні, близькому до активності в I групі, і складала $74,55 \pm 0,86$ % та $74,73 \pm 0,79$ % відповідно ($p < 0,05$).

При дослідженні зразків тканини серця на 12-му тижні експерименту, вперше спостерігалась

поява ліпідних крапель, які прилягали до внутрішньої еластичної мембрани. Форма контуру ендотелію змінювалась із звивистої на більш пряму, в окремих місцях виявлялась ендотеліальна денудация. Внутрішня еластична мембрана в деяких ділянках важко ідентифікувалась. Дезорганізація колагенових волокон виявлялась у вигляді їх розволокнення та фрагментації. Мали місце чітко виражені набухання та деструкція еластичних волокон.

Відбувалось прогресуюче потовщення підендотеліального шару, в порівнянні з попередніми періодами, в якому локалізувались макрофаги у кількості, що у 2,1 рази перевищувала відповідний показник на 8-му тижні експерименту (табл. 1) і аж у 3,2 рази перевищувала показник у I групі тварин ($p < 0,05$). Водночас зростала кількість мастоцитів з $5,73 \pm 0,11$ до $11,31 \pm 0,47$ клітин, тобто майже у 2 рази порівняно з попереднім терміном ($p < 0,05$), частина з них знаходилась у стані дегрануляції. Суттєві відмінності зафіксовано і при аналізі кількості мастоцитів порівняно з I групою тварин у 3,7 рази ($p < 0,05$).

Достовірно вагомим змін зазнавала і кількість лейкоцитів у стінці імунізованих тварин, що збільшилась у 2 рази порівняно з 8-м тижнем. Виявлено зростання вищезгаданого показника у 3,3 рази порівняно з I групою тварин ($p < 0,05$), що за даними літератури свідчить про прогресування атеросклеротичного процесу [2].

Вперше з початку експерименту при фарбуванні суданом III в інтимі артерій поряд з макрофагами зафіксовано появу так званих «пінистих» клітин, загальна кількість яких становила $4,73 \pm 0,30$ клітин на умовну одиницю площі поверхні судини.

Ми вважаємо, що зміна клітинного складу стінки судин пов'язана зі збільшенням їх міграційної активності з крові вглиб стінки через ділянки ендотелію з порушеною цілісністю, а також з причини структурних перебудов інтими, викликаних набряком та зміною локального гомеостазу.

Зміні клітинного складу стінки судин передували зміни активності ММП-2 та ММП-9, які носили різноспрямований характер. Показник активності ММП-2 в групі II на 46,3 % відрізнявся від аналогічного в попередній період дослідження ($p < 0,05$). В цей же час активність ММП-9 знизилась до $92,60 \pm 0,68$ %, тобто на 6,1 %, порівняно з попереднім терміном дослідження.

Стінка вінцевих артерій II групи тварин на 20-му тижні характеризувалася поглибленням змін гістоструктури порівняно із попереднім строком. Насамперед, це проявлялось у вигляді дифузного порушення ендотеліального пласту клітин, що часто асоціювалось з розривом внутрішньої еластичної мембрани. Виявлялось прогресуюче потов-

щення стінки артерій за рахунок зростання кількості пінистих клітин.

При гістологічному дослідженні помічено збільшення чисельності гладких міоцитів у внутрішній оболонці вінцевих артерій, а також їх дегенеративні зміни, які виявлялися у вигляді збільшення ступеня вакуолізації цитоплазми, збільшення ядра за рахунок набухання, його гіпохромії. Розташування гладких міоцитів у складі інтими спостерігалось переважно у зонах порушення внутрішньої еластичної мембрани. Відзначались значні зміни архітектури та відсутність цілісності еластичних й колагенових волокон медії.

Клітинні елементи стінки вінцевих артерій характеризувались дифузним типом розповсюдження: частина їх містилась у підендотеліальному просторі, інша частина спостерігалась у зоні адвентиції.

На максимальних строках експерименту відмічено одночасне зменшення долі мастоцитів та макрофагів у складі вінцевих артерій експериментальної групи тварин. Так, кількість мастоцитів знизилась у 1,8 рази в порівнянні з 12-м тижнем (табл. 1) ($p < 0,05$), що може бути пов'язане з їх дегрануляцією для полегшення міграційної активності клітин, у першу чергу гладких міоцитів.

Кількість макрофагів у 1,6 рази була меншою за аналогічний показник на 12-му тижні ($p < 0,05$), що відображає збільшення процесів диференціювання їх в пінисті клітини, рівень яких на 12 % був більшим за відповідний параметр на попередньому терміні експерименту.

Кількість лейкоцитів у стінці вінцевих артерій імунізованих тварин складала $39,37 \pm 1,10$ клітин на умовну одиницю площі, що значно перевищувала відповідний показник в порівнянні з I групою та попереднім терміном дослідження в 6,7 та в 2,1 рази відповідно ($p < 0,05$).

Ця стадія експерименту супроводжувалась максимальними показниками активності ММП-2, яка досягла $127,32 \pm 0,99$ % та була на 68,6 % більшою, порівняно з тваринами групи I ($p < 0,05$), де від початку експерименту не зафіксовано жодних змін у активності цього ферменту. Це додатково підкреслює існування зв'язку між рівнем її активності та ступенем порушення структури серцевих судин при атерогенезі [6,7].

Протилежні зміни зафіксовані в активності ММП-9, а саме: рівень її активності знизився до показника контрольної групи тварин ($p < 0,05$), що пов'язуємо зі зменшенням функціональної активності певних клітин, зокрема макрофагів.

Висновки. Відхилення активності ММП-2 та ММП-9 у ділянках атеросклеротичного ураження відображали ступінь деградації компонентів позаклітинного матриксу: динаміка активності ММП-2

протягом експерименту мала лінійний характер, збільшуючись з $109,11 \pm 1,23$ % на 12-му тижні до $127,32 \pm 0,99$ % на 20-му тижні.

Активність ММП-9 досягала найбільших значень $98,24 \pm 0,82$ % на 8-му тижні з наступним зменшенням до вихідного рівня $86,26 \pm 0,54$ % на максимальних термінах експерименту.

Зростання активності ММП-9 вказувало на розвиток ранніх атеросклеротичних уражень на відміну від девіацій активності ММП-2, які супрово-

джували значні структурні перебудови стінки вінцевих артерій.

Посилення активності ММП-2 співпадало зі збільшенням кількості лейкоцитів та макрофагів, в тому числі і пінистих клітин.

Перспективи подальших досліджень. Планується імуногістохімічний аналіз експресії обох матриксних металопротеїназ різними клітинними елементами серцевого м'яза.

References

1. Rahman MS, Woollard K. Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1003: 121-44. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_7
2. Pende A, Artom N, Bertolotto M, Montecucco F, Dallegri F. Role of neutrophils in atherogenesis: an update. *European Journal of Clinical Investigation.* 2016 Feb 2; 46(3): 252–63. doi: 10.1111/eci.12566
3. Bobryshev YV, Nikiforov NG, Elizova NV, Orekhov AN. Macrophages and their contribution to the development of atherosclerosis. *Results Probl Cell Differ.* 2017; 62: 273-98. doi: 10.1007/978-3-319-54090-0_11
4. Ruddy JM, Ikonomidis JS, Jones JA. Multidimensional contribution of matrix metalloproteinases to atherosclerotic plaque vulnerability: multiple mechanisms of inhibition to promote stability. *J Vasc Res.* 2016; 53: 1-16. doi: 10.1159/000446703
5. Sapa-Wojciechowska A, Rak-Pasikowska A, Pormańczuk K, Czapla B. Extracellular Matrix Remodeling Factors as Markers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiology Research and Practice.* 2020 Aug 12; Article ID 9036157, 11 pages. doi: 10.1155/2020/9036157
6. Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matriksnye metalloproteinazi i ih vzaimosvjaz' s sistemoy citokinov, diagnosticheskij i prognosticheskij potencial [Matrix metalloproteinases and their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunopatologija, Allergologija, Infektologija.* 2016; 2: 11-22. [Russian]
7. Wagsater D, Zhu C, Bjorkegren J, Skogsberg J, Eriksson P. MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix metalloproteinases during atherosclerosis development in the Ldlr(-/-) Apob (100/100) mouse. *Int J Mol Med.* 2011 Aug; 28(2): 247-53. doi: 10.3892/ijmm.2011.693
8. Park J, Choi H, Abekura F, Lim HS, Im JH. Avenanthramide C Suppresses Matrix Metalloproteinase-9 Expression and Migration Through the MAPK/NF- κ B Signaling Pathway in TNF- α -Activated HASMC Cells. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 25; 12: 621854. doi: 10.3389/fphar.2021.621854
9. Sabry M, Mostafa S, Rashed L, Abdelgwad M, Kamar S, Estaphan S. Matrix metalloproteinase 9 a potential major player connecting atherosclerosis and osteoporosis in high fat diet fed rats. *PLoS One.* 2021 Feb 11; 16(2): e0244650. doi: 10.1371/journal.pone.0244650
10. Galis ZS, Johnson C, Godin D, Magid R, Shipley JM, Senior RM, et al. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling. *Circulation.* 2002 Nov 1; 91(9): 852-9.
11. Shlyakhto EV, Gavrysheva NA, Ovchynnykova OA, Khansson GK. Vliyanye yndutsyrovannogo vospalenyya na metabolism kollagena v ateroskleroticheskykh blyashkakh u myshey [Effect of induced inflammation on collagen metabolism in atherosclerotic plaques in mice]. *Medytsynskaya ymmunologiya.* 2008; 10(6): 507-12. [Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2008-6-507-512
12. Men'shykov YV, Fomyna KV, Beduleva LV. Eksperimental'naja model' ateroskleroza u kryss, vyzvannogo ymmunizatsiej natyvnymy lipoproteynamy cheloveka [Experimental model of atherosclerosis in rats caused by immunization with native human lipoproteins]. *Vestnyk Udmurtskogo unyversyteta.* 2012; 1: 80-6. [Russian]
13. Patent 83196 Ukraine, MPK G01N 33/49, G01N 27/26, G01N 33/84, G01N 33/96. Sposib viznachennya zhelatinaz u plazmi krovi [Method for determination of gelatinases in blood plasma] / Shevtsova AI, Gordienko YuA, Shaulska OE, Skoromna AS. (UA); заявник і власник патенту Derzhavnyy Zaklad "Dnipropetrovska Medychna Akademiya Ministerstva Okhorony Zdorov'ya Ukrayiny" (UA). № u 2013 03700; заявл 26.03.2013 ; opubl 27.08.2013. Byul № 16. [Ukrainian]
14. Shponka IS, Svyatenko TV, Voznyak IYa, Poslavskaya O.V. Analiz pokaznykiv ekspresiyi imunogistokhimichnykh markeriv proliferatsiyi, vaskulyaryzatsiyi, apoptozu, CD3+ i CD68+ mononuklearnoyi infiltratsiyi ta klityn Langergansa v zalezhnosti vid formy ta vazhkosti perebigu psoriazu [Analysis of expression indicators of immunohistochemical markers of proliferation, vascularization, apoptosis, CD3 + and CD68 + mononuclear infiltration and Langerhans cells in the shape of the form and severity of psoriasis]. *Morfologiya.* 2013; 7(3): 117-26. [Ukrainian]

УДК 616.132.2-002-092.9: 577.152.34: 576.53

ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 И -9 В ГОМОГЕНАТЕ МИОКАРДА С ИЗМЕНЕНИЯМИ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА СТЕНКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Трясак Н. С., Козлова Ю. В.

Резюме. В сложный многофакторный процесс образования атеросклеротической бляшки активно вовлекаются матриксные металлопротеиназы, которые играют ведущую роль в деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и увеличении миграционной активности клеточных элементов стенки сосудов. Несмотря на ряд научных исследований, существует необходимость определения достоверных биохимических маркеров развития атеросклеротических поражений.

Целью исследования было изучение взаимосвязи между активностью ММП-2 и ММП-9 в гомогенате сердечной мышцы и изменениями клеточного состава стенки коронарных сосудов при экспериментальном атеросклерозе.

Объект и методы. Эксперимент проводился на 76 нелинейных крысах обоих полов, которые были распределены на 3 группы: Ia – контрольная (n=20) – животные, которым вводили внутривенно 0,1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида; Ib – группа сравнения (n=20) – животные, которым вводили неполный адъювант Фрейнда в дозе 0,1 мл внутривенно и II – экспериментальная группа (n=36), которые были однократно иммунизированы нативными липопротеинами низкой плотности человека в дозе 200 мкг, разведенными в 0,1 мл неполного адъюванта Фрейнда. Срок эксперимента составил 20 недель. Забор материала проводили, начиная с 4-й недели после введения препарата. С венечных артерий и прилегающего миокарда изготавливали микропрепараты согласно общепринятой методике, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по методам Ван-Гизон, Маллори и суданом III. Для выявления активности ММП-2 и ММП-9 использовали метод прямой энзим-зимографии.

Результаты и выводы. Установлено, что динамика активности ММП-2 в течение эксперимента имела линейный характер, увеличиваясь с 109,11±1,23 % на 12-й неделе до 127,32±0,99 % на 20-й неделе и сопровождала выраженные нарушения гистоструктуры стенки венечных артерий. Усиление активности ММП-2 совпадало с увеличением количества лейкоцитов и макрофагов, в том числе и пенных клеток.

Активность ММП-9 достигала наибольших значений 98,24±0,82 % на 8-й неделе с последующим уменьшением до исходного уровня 86,26±0,54 % на максимальных сроках эксперимента и ассоциировалась с развитием ранних атеросклеротических поражений.

Ключевые слова: атеросклероз, венечные сосуды, матриксные металлопротеиназы, крысы.

UDC 616.132.2-002-092.9:577.152.34:576.53

Relationship between the Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Myocardial Homogenate with Changes of the Cells Composition in the Coronary Arteries Wall in the Experiment

Tryasak N. S., Kozlova Yu. V.

Abstract. Matrix metalloproteinases are involved in a complex multifactorial process of atherosclerotic plaque formation and play a leading role in the degradation of the extracellular matrix components and increase the migratory activity of cellular elements of the vascular wall. Despite a number of scientific studies, it is necessary to identify clear biochemical markers for the development of atherosclerotic lesions.

The purpose of the study was to investigate the relationship between the activity of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in myocardial homogenate with changes of the cells composition in the coronary arteries wall in experimental atherosclerosis.

Materials and methods. The studies were performed on 76 nonlinear rats, which were divided into 3 groups: group Ia was the control (n=20) – animals, injected intracutaneously with 0.1 ml of 0.9 % sodium chloride solution; Ib – comparison group (n=20) – animals injected with incomplete Freund's adjuvant at the dose of 0.1 ml intracutaneously and II – experimental group (n=36), which were immunized with native human low-density lipoprotein at a single dose of 200 µg, diluted in 0.1 ml of incomplete Freund's adjuvant, regardless of the weight. The experiment lasted for 20 weeks. Material sampling was performed, starting from the 4th week after the drug administration. From the coronary arteries and the adjacent myocardium, microslides were made according to the generally accepted technique, which were stained with hematoxylin and eosin, according to the methods of Van Gizon, Mallory and Sudan III. The activity of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 was determined by enzyme-zimographic method.

Results and discussion. The growth of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 activity in atherosclerotic lesions showed stages of degradation of extracellular matrix components: the dynamics of matrix metalloproteinase-2 activity during the experiment increased from 109.1 ± 1.23 % at the 12th week to 127.32 ± 0.99 % at the 20th week. The increased activity of matrix metalloproteinase-2 was associated with an increase in the number of leukocytes and macrophages, including foam cells. The activity of matrix metalloproteinase-9 reached the highest values of 98.24 ± 0.82 % at the 8th period from the onset of changes to the final level of 86.26 ± 0.54 % at the maximum terms of the experiment.

Conclusion. The growing activity of matrix metalloproteinase-9 indicated the development of early atherosclerotic lesions, while the high level of activity of matrix metalloproteinase-2 indicated significant structural changes in the wall of the coronary arteries.

Keywords: atherosclerosis, coronary arteries, matrix metalloproteinases, rats.

ORCID and contributionship:

Nataliya S. Tryasak: 0000-0002-0897-7102^{A,B,D,F}

Yuliiya V. Kozlova: 0000-0002-1918-2946^{A,B,C,D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Nataliya S. Tryasak

Dnipro State Medical University,
Pathological Physiology Department
9, Vernads'kogo St., Dnipro 49000, Ukraine
tel: +38098-037-0360, e-mail: nataliatryasak@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.135
УДК 611.137.86.013.018-053.15
Хмара Т. В., Комар Т. В.

АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ГІЛОК СИСТЕМИ ПІДКОЛІННОЇ АРТЕРІЇ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 4-6 МІСЯЦІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Необхідність вивчення анатомії кінцевих гілок підколінної артерії у плодів людини різного віку зумовлена стрімким розвитком фетальної хірургії та покращенням виконання хірургічних маніпуляцій на структурах колінної і гомілкової ділянок, оскільки встановлення анатомічної мінливості судин нижніх кінцівок дозволяє підібрати найоптимальнішу тактику оперативного втручання. Використання методів комп'ютерної томографії та ангіографії розширює існуючі відомості про варіації передньої і задньої великогомілкових артерій у постнатальному періоді онтогенезу людини. Проте в літературі зустрічаються фрагментарні дані стосовно фетальної топографії підколінної артерії.

Метою дослідження було встановлення топографо-анатомічних особливостей гілок передньої і задньої великогомілкових артерій у плодів 4-6 місяців.

Матеріал та методи. Вивчення фетальної анатомії підколінної артерії проведено на 34 препаратах плодів людини (81,0-230,0 мм тім'янокуприкової довжини (ТКД)) за допомогою методів анатомічного препарування, ін'єкції судин та морфометрії.

Результати та висновки. У 21 дослідженого плода спостерігався класичний варіант відгалуження передньої і задньої великогомілкових артерій як справа, так і зліва. В інших плодів виявлено атипові варіанти початку і топографії гілок підколінної артерії. Найбільш цікавими, з нашої точки зору, були анатомічні варіанти кінцевих гілок підколінної артерії у плодів 160,0, 180,0 і 195,0 мм ТКД. Виявлено високий варіант відгалуження малогомілкової артерії від підколінної артерії; рідкісний варіант подвоєння малогомілкової артерії; трифуркацію підколінної артерії на передню і задню великогомілкові та малогомілкову артерії; подвоєння гілок велико-малогомілкового стовбура, а також утворення між ними анастомозів. У більшості досліджених плодів як права, так і ліва передні великогомілкові артерії були меншого діаметру, ніж задні однойменні артерії. У плода 160,0 мм ТКД найменшою за діаметром була ліва задня великогомілкова артерія. Ліва малогомілкова артерія була безпосереднім продовженням лівої підколінної артерії. Серед найчастіших атипових варіантів початку малогомілкової артерії у досліджених пло-

дів людини було її відгалуження від велико-малогомілкового стовбура.

Для отримання чіткої уяви щодо просторової орієнтації малогомілкової артерії у плодів людини, фетальним хірургам доцільно у стовбурі малогомілкової артерії виділяти три сегменти.

Ключові слова: підколінна артерія, передня великогомілкова артерія, задня великогомілкова артерія, малогомілкова артерія, анатомічна мінливість, плід.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної теми кафедри гістології, цитології та ембріології (зав. – д.мед.н., проф. О. В. Цигикало) Буковинського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу та структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі людини», № державної реєстрації 0116U002938.

Вступ. Дослідження варіантів топографії гілок підколінної артерії у плодів людини з позицій макроскопічного погляду в сучасній анатомії вважається актуальним і перспективним. Дані про топографо-анатомічні особливості кінцевих гілок підколінної артерії – передньої і задньої великогомілкових артерій необхідні у практиці дитячих та судинних хірургів, а також травматологів-ортопедів, оскільки останнім часом зросла кількість хірургічних втручань із використанням методів реваскуляризації дефектів м'яких тканин нижніх кінцівок [1]. Перспективною є розробка нових видів трансплантантів у ділянці галушення малогомілкової артерії для заміщення дефектів тканин і структур гомілки. Аутопластика адипофасціальними клаптями малогомілкової артерії через легкість доступу, мінімальну травматичність та косметично приємний результат є надійним варіантом реконструкції дефектів м'яких тканин гомілки та ділянки надп'яtkово-гомілкового суглоба [2, 3]. Знання анатомічних варіантів та особливостей пренатального розвитку артерій нижніх кінцівок запобігають можливості ятрогенного пошкодження малогомілкової артерії під час ортопедичних операцій [4, 5]. У сучасній судинній хірургії знання анатомічних варіантів малогомілкової артерії необхідне для проведення ендovasкулярних втручань для загоєння ішемічних ран стопи. Шунтування малогомілкової

артерії забезпечує успішне відновлення кровопостачання кінцівок та низький рівень ускладнень [6]. Для виявлення топографо-анатомічних особливостей артерій гомілки може бути недостатньо клінічного обстеження, тому рекомендується передопераційна візуалізація судинної системи нижніх кінцівок [7]. На сьогоднішній день використовують методи цифрової субтракційної ангіографії [8], мультidetекторної комп'ютерної томографії [9], магнітно-резонансної ангіографії нижніх кінцівок [10]. Кровопостачання гомілкової ділянки зазвичай забезпечується кінцевими гілками підколінної артерії [11]. У 92,6% випадків підколінна артерія галузиться на передню великогомілкову артерію та загальний стовбур задньої великогомілкової та малогомілкової артерій [12]. Проте, в одиничних джерелах літератури, описуються трифуркація підколінної артерії, передній велико-малогомілковий стовбур та високий кінцевий поділ підколінної артерії [13-15]. Розгалуження підколінної артерії у межах підколінної ділянки зустрічається у 88,1% випадків. Високий поділ підколінної артерії спостерігається у 5,6% [8]. Знання поширеності можливих варіацій гілок підколінної артерії, а також їх морфометричні дані мають вирішальне значення при плануванні та виконанні будь-якого хірургічного втручання в ділянці колінного суглоба [16]. У літературі [7] трапляються дані щодо можливих варіантів галуження підколінної артерії із переважанням ролі однієї із гілок у забезпеченні перфузії гомілки, при цьому домінантна малогомілкова артерія виявляється у 5,2% випадків. Значно рідше спостерігаються анастомози між дистальними частинами задньої великогомілкової та малогомілкової артерій. Описується Х-перехресний анастомоз даних артерій, перед поділом задньої великогомілкової артерії на підшовві гілки [17, 18]. Дослідження пренатального морфогенезу артеріальної системи нижніх кінцівок, допоможе зрозуміти причини виникнення рідкісних патологій підколінної артерії та її гілок, таких як, синдром защемлення підколінної артерії та кістозне пошкодження артерій [5]. Однак, у джерелах літератури відсутні дані щодо фетальної топографії і анатомічної мінливості передньої і задньої великогомілкових, малогомілкової артерій у плодів людини різних вікових груп.

Мета дослідження. Встановити топографо-анатомічні особливості гілок передньої і задньої великогомілкових артерій у плодів людини 4-6 місяців.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження фетальної анатомії підколінної артерії проведено на 34 препаратах плодів людини (81,0-230,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)) за допомогою методів анатомічного препарування, ін'єкції судин та морфометрії.

Для того, щоб відпрепарувати судинно-нервовий пучок задньої гомілкової ділянки і зберегти верхній отвір гомілково-підколінного каналу, необхідно відділити камбалоподібний м'яз від великогомілкової кістки у ділянці його прикріплення і перерізати м'яз поперечно, дещо нижче сухожилкової дуги, яка у плодів ще незначно виражена. З метою виділення судинно-нервового пучка гомілки, складовими якого є задні великогомілкові артерія і вени, а також великогомілковий нерв, ми розсікали глибоку пластинку фасції гомілки. Виділивши задню великогомілкову артерію, прослідкували її хід, як вона йде у каудальному напрямку, попереду великогомілкового нерва, і дає початок малогомілковій артерії. Дещо нижче головки малогомілкової кістки малогомілкова артерія прямує косо вниз і латеральніше задньої великогомілкової артерії, проходить по задній поверхні заднього великогомілкового м'яза, при цьому ззаду вкрита довгим м'язом-згиначем великого пальця, прилягаючи до малогомілкової кістки. У нижньому відділі гомілки малогомілкова артерія розташовується на задній поверхні міжкісткової перетинки і далі йде до бічної кісточки, де галузиться на кінцеві гілки. Для встановлення топографії малогомілкової артерії необхідно відділити довгий м'яз-згинач великого пальця від задньої поверхні нижніх двох третин тіла малогомілкової кістки і розрізати м'яз уздовж ходу артерії.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати дослідження. Підколінна артерія, яка є безпосереднім продовженням стегнової артерії, у ділянці підколінної ямки розгалужується на кінцеві гілки – передню і задню великогомілкові артерії. Остання за своїм напрямком є продовженням підколінної артерії. Зазвичай передня великогомілкова артерія є меншою за діаметром, ніж задня однойменна артерія. Передня та задня великогомілкові артерії кровопостачають відповідну групу м'язів гомілки. Передня великогомілкова артерія разом із малогомілковою артерією забезпечують кровопостачання м'язів бічної групи гомілки.

Зазначимо, що малогомілкова артерія може брати початок від трьох джерел, а саме: початкового відділу задньої великогомілкової артерії, заднього велико-малогомілкового стовбура і безпосередньо від підколінної артерії. З точки зору клінічної анатомії, вважаємо за доцільне, розділити стовбур малогомілкової артерії на три сегменти,

оскільки кожен з них має певні топографо-анатомічні особливості. I сегмент малогомілкової артерії (проксимальна її частина) – це проходження стовбура малогомілкової артерії у гомілково-підколінному каналі. У досліджених плодів людини 4-6 місяців довжина I сегменту становить $12,0 \pm 2,0$ мм. II сегмент (середня частина) відповідає топографії малогомілкової артерії у нижньому м'язово-малогомілковому каналі. Слід зауважити, що довжина II сегмента малогомілкової артерії залежить від протяжності самого каналу і, в середньому, дорівнює $10,0 \pm 1,0$ мм. III сегмент малогомілкової артерії (дистальна частина) – це відрізок її стовбура від місця виходу з нижнього м'язово-малогомілкового каналу до її галузнення на кінцеві гілки. Довжина III сегменту малогомілкової артерії становить $7,0 \pm 0,5$ мм. Привертає увагу той факт, що довжина III сегменту малогомілкової артерії залежить від рівня її галузнення на кінцеві гілки.

У 13 досліджених плодів встановлено атипові варіанти галузнення гілок підколінної артерії, зокрема високий або низький рівень початку кінцевих гілок. Найбільш цікавими, з нашої точки зору, виявилися окремі варіанти топографії передньої і задньої великогомілкових та малогомілкової артерій у трьох плодів. Так, у плода 160,0 мм ТКД виявлено трифуркацію підколінної артерії на передню та задню великогомілкові артерії і малогомілкову артерію. На рівні верхнього кута підколінної ямки від підколінної артерії під різними кутами відходять 2 верхні бічна та присередня колінні артерії, а на рівні нижнього кута підколінної ямки від підколінної артерії беруть свій початок парні нижні бічні і присередні колінні артерії. Нижні бічні колінні артерії, довжиною $4,5 \pm 0,4$ мм, розташовані паралельно одна до одної та прямують до бічного виростка великогомілкової кістки. Нижні присередні колінні артерії, довжиною $7,0 \pm 0,3$ мм, відходять від підколінної артерії під гострим кутом. Трифуркація підколінної артерії відбувається на рівні верхньої третини тіла великогомілкової кістки. Слід зазначити, що у більшості досліджених плодів передня великогомілкова артерія була меншого діаметру, ніж задня великогомілкова артерія. У даного плода найменшою за діаметром була задня великогомілкова артерія, а малогомілкова артерія виявилась безпосереднім продовженням підколінної артерії. Передня великогомілкова артерія, починаючи з середини передньої гомілкової ділянки, розміщена між переднім великогомілковим м'язом та довгим м'язом-розгиначем великого пальця. У дистальному відділі гомілки передня великогомілкова артерія знаходилася поверхнево і лягала на передню поверхню великогомілкової кістки, а на рівні кісточок розташовується на сумці над'ятковогомілкового суглоба, в ділянці якого проходила на

тильну поверхню стопи під назвою тильної артерії стопи. Малогомілкова артерія прямувала донизу, займала середнє положення та віддавала під різними кутами численні м'язові гілки різного діаметру (рис. 1). Довжина малогомілкової артерії дорівнювала 32,0 мм. Задня великогомілкова артерія під гострим кутом відходила від підколінної артерії. По всій своїй протяжності задня великогомілкова артерія не віддавала жодної гілки, проходила під тримачем м'язів-згиначів, а саме під проксимальною частиною відвідного м'яза великого пальця, а далі артерія переходила на підшву стопи, де розгалужувалася на бічну та присередню підшовні артерії.

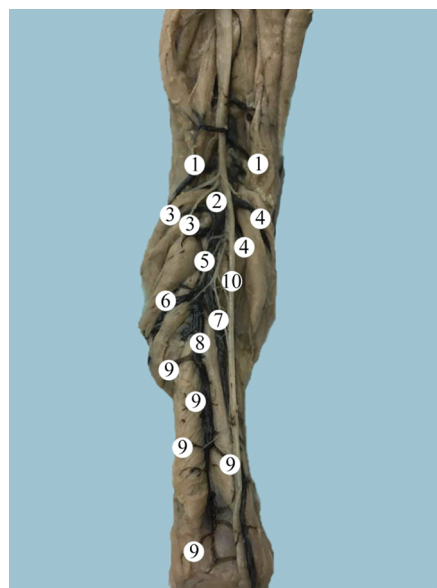


Рис. 1. Ліва задня гомілкова ділянка плода 165,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 2,6^x

Примітки: 1 – верхні колінні артерії; 2 – середня колінна артерія; 3 – бічні нижні колінні артерії; 4 – присередні нижні колінні артерії; 5 – підколінна артерія; 6 – передня великогомілкова артерія; 7 – задня великогомілкова артерія; 8 – малогомілкова артерія; 9 – м'язові гілки малогомілкової артерії; 10 – великогомілковий нерв.

У плода 180,0 мм ТКД виявлено подвоєння малогомілкової артерії та рідкісний варіант її галузнення. У даного плода малогомілкова артерія починалася від велико-малогомілкового стовбура. Від підколінної артерії, довжиною 15,0 мм, у ділянці нижнього кута підколінної ямки, починалися три нижні колінні артерії, які анастомозували з верхніми колінними артеріями, утворюючи суглобову колінну сітку для забезпечення кровопостачання колінного суглоба. На 6,0 мм каудальніше нижнього кута підколінної ямки підколінна артерія поділялася на меншого діаметру передню великогомілкову артерію та велико-малогомілковий стовбур, який був безпосереднім продовженням підколінної артерії. При цьому, довжина велико-малогомілкового стовбура становить 13,0 мм. У ділянці верхнього отвору гомілково-підколінного каналу від

велико-малогомілкового стовбура відходила верхня малогомілкова артерія, яка проходить по задній поверхні заднього великогомілкового м'яза та прямує вбік, забезпечуючи кровопостачання верхньо-бічної поверхні гомілки. На рівні переднього отвору гомілково-підколінного каналу, велико-малогомілковий стовбур поділявся на задню великогомілкову та нижню малогомілкову артерії (**рис. 2**).

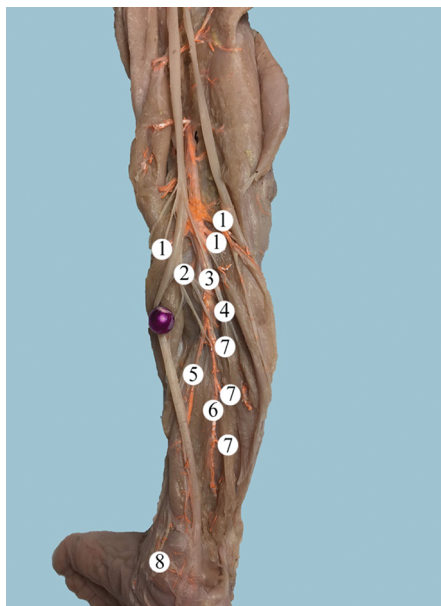


Рис. 2. Права задня гомілкорова ділянка плода 180,0 мм ТКД. Макропрепарат. 3б. 2,5^х

Примітки: 1 – нижні колінні артерії; 2 – передня великогомілкова артерія; 3 – велико-малогомілковий стовбур; 4 – верхня малогомілкова артерія; 5 – задня великогомілкова артерія; 6 – нижня малогомілкова артерія; 7 – м'язові гілки; 8 – присередня кістчорова сітка.

Нижня малогомілкова артерія, довжиною 20,0 мм, прямувала вертикально донизу, від неї брали свій початок 3 м'язові гілки, які галузились на артерії меншого порядку, а у ділянці бічної кістчороки нижня малогомілкова артерія віддавала п'яткові гілки до надп'ятково-гомілкового суглоба і п'яткової кістчороки. Задня великогомілкова артерія прямувала вниз і дещо медіально, огинала ззаду присередню кістчороку та розташовувалася на глибокій пластинці тримача м'язів-згиначів. Присередні кістчорові гілки від задньої великогомілкової артерії прямували вперед і анастомозували з передньою присередньою кістчоровою артерією від передньої великогомілкової артерії та брали участь в утворенні присередньої кістчорової сітки.

У плода 195,0 мм ТКД виявлено атиповий варіант галуження підколінної артерії та подвоєння її основних гілок. Довжина підколінної артерії у даного плода становить 10,0 мм. У ділянці підколінної ямки від підколінної артерії відходять численні колінні гілки, зокрема: 2 верхні колінні артерії, довжиною 4,0 і 5,0 мм, середня колінна артерія – 6,0 мм, 3 бічні нижні колінні артерії – 5,0±0,5 мм

та 2 присередні нижні колінні артерії. У присередньому куті підколінної ямки від підколінної артерії починалася передня верхня великогомілкова артерія, довжиною 8,0 мм, яка прямувала вверх і медіально та розгалужувалася у товщі півперетинчастого та півсухожилкового м'язів. На відстані 8,0 мм від початку передньої верхньої великогомілкової артерії виявлено трифуркацію підколінної артерії – галуження на передню нижню великогомілкову артерію, велико-малогомілковий стовбур та задню верхню великогомілкову артерію. Слід зазначити, що безпосереднім продовженням підколінної артерії був велико-малогомілковий стовбур, довжиною 9,0 мм. Велико-малогомілковий стовбур, у свою чергу, ділився на парні подвоєнні: верхні та нижні малогомілкові та задні нижні великогомілкові артерії (**рис. 3**). Передня нижня великогомілкова артерія та нижня малогомілкова артерія у ділянці I сегмента анастомозували між собою, утворюючи спільний стовбур, який у ділянці середньої третини гомілки анастомозував також із задньою верхньою великогомілковою артерією. Задня нижня великогомілкова артерія анастомозувала з 2 присередніми гілками задньої верхньої великогомілкової артерії та утворювала спільний стовбур, довжиною 30,0 мм, який розташований дещо медіальніше великогомілкового нерва. Від задньої нижньої великогомілкової артерії під

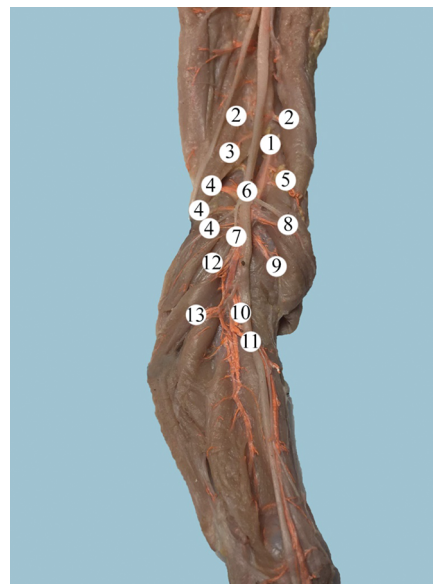


Рис. 3. Ліва задня гомілкорова ділянка плода 195,0 мм ТКД. Макропрепарат. 3б. 2,3^х

Примітки: 1 – підколінна артерія; 2 – верхні колінні артерії; 3 – середня колінна артерія; 4 – бічні нижні колінні артерії; 5 – присередні нижні колінні артерії; 6 – великогомілковий нерв; 7 – велико-малогомілковий стовбур; 8 – передня верхня великогомілкова артерія; 9 – передня нижня великогомілкова артерія; 10 – задня верхня великогомілкова артерія; 11 – задні нижні великогомілкові артерії; 12 – верхні малогомілкові артерії; 13 – нижні малогомілкові артерії.

різними кутами відходили м'язові і шкірні гілки, які кровопостачали м'язи і шкіру присередньої частини заднього відділу гомілки.

Обговорення результатів дослідження.

Сучасний розвиток фетальної хірургії, що дозволяє розцінювати плід як пацієнта, ставить перед морфологами нові завдання і питання. Для виконання оперативних втручань на гомілковій ділянці необхідно чітко знати варіантну анатомію гілок підколінної, передньої і задньої великогомілкових артерій у плодів людини різного віку. Проте, не зважаючи на важливе функціональне значення передньої і задньої великогомілкових артерій та їхніх гілок, зокрема малогомілкової артерії, вони не стали об'єктом всебічних морфологічних досліджень, передусім у плодів людини. З урахуванням того, що накопичений фактологічний матеріал про топографію підколінної артерії та її гілок вкрай суперечливий, необхідний індивідуальний підхід до вивчення вікової анатомічної мінливості системи передньої і задньої великогомілкових артерій у плодів людини.

Для визначення оптимальних шляхів доступу до системи підколінної артерії потрібні детальні відомості з фетальної топографії її гілок. Одержані результати доповнюють сучасні уявлення про вікову та індивідуальну анатомічну мінливість гілок передньої і задньої великогомілкових артерій [5, 9, 13]. Описані варіанти топографії гілок підколінної артерії, зокрема малогомілкової артерії, у ранніх

плодів людини слід враховувати фетальним хірургом під час виконання оперативних втручань.

Висновки. Серед 34 досліджених плодів 4-6 місяців у 21 плода відмічено класичний варіант початку передньої і задньої великогомілкових артерій. У 13 плодів виявлено атипові варіанти розгалуження кінцевих гілок підколінної артерії: високий початок малогомілкової артерії від підколінної артерії, відгалуження малогомілкової артерії від велико-малогомілкового стовбура, подвоєння малогомілкової артерії, трифуркація підколінної артерії на передню і задню великогомілкові артерії та малогомілкову артерію, подвоєння гілок велико-малогомілкового стовбура та утворення між ними анастомозів.

З урахуванням встановлених топографо-анатомічних особливостей у плодів людини, стовбур малогомілкової артерії доцільно розділяти на три сегменти: I сегмент – відповідає топографії малогомілкової артерії у гомілково-підколінному каналі; II сегмент – у нижньому м'язово-малогомілковому каналі; III сегмент – від місця її виходу з останнього до рівня галуження на кінцеві гілки. Варіабельним за кількістю гілок є III сегмент малогомілкової артерії. Тому, немає підстав вважати задню великогомілкову артерію основним джерелом початку малогомілкової артерії.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження засвідчує потребу подальшого з'ясування фетальної анатомічної мінливості передньої і задньої великогомілкових артерій.

References

1. Li H, Zhang C, Deng CL, Tang XJ, Nie KY, Wei ZR. Clinical effects of middle and low peroneal artery perforator flap with pedicle on repairing skin and soft tissue defects of ankle. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2017; 33(10): 607-10. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.10.004
2. Fahim RX, AbdelFattah SR. Peroneal Artery Adipofascial Flaps for Coverage of Distal Leg and Rearfoot. *Clin Pediatr Med Surg*. 2020; 37(4): 681-97. doi: 10.1016/j.cpm.2020.07.005
3. Abou-Foul AK, Fasanmade A, Prabhu S, Borumandi F. Anatomy of the vasculature of the lower leg and harvest of a fibular flap: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 55(9): 904-10. doi: 10.1016/j.bjoms.2017.08.363
4. Ha Y, Yeo KK, Piao Y, Oh SH. Peroneal Flap: Clinical Application and Cadaveric Study. *Arch Plast Surg*. 2017; 44(2): 136-43. doi: 10.5999/aps.2017.44.2.136
5. Kuznetsov MR, Reshetov IV, Magnitskiy LA, Vasiliev V, Marchenko IP, Matveev AD, et al. Embryology, anatomy and rare pathologies of the popliteal artery: Peculiarities of surgical treatment. *Angiol Sosud Khir*. 2018; 24(2): 146-57.
6. Mohapatra A, Boitet A, Malak O, Henry JC, Avgerinos ED, Makaroun MS, et al. Peroneal bypass versus endovascular peroneal intervention for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2019; 69(1): 148-55. doi: 10.1016/j.jvs.2018.04.049
7. Abou-Foul AK, Borumandi F. Anatomical variants of lower limb vasculature and implications for free fibula flap: Systematic review and critical analysis. *Microsurgery*. 2016; 36(2): 165-72. doi: 10.1002/micr.30016
8. Mavili E, Dönmez H, Kahriman G, Özaşlamacı A, Özcan N, Taşdemir K. Popliteal artery branching patterns detected by digital subtraction angiography. *Diagn Interv Radiol*. 2011; 17(1): 80-3. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.3141-09.1
9. Oner S, Oner Z. Popliteal Artery Branching Variations: A Study on Multidetector CT Angiography. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 8147. doi: 10.1038/s41598-020-65045-6

10. Özaşlamacı A. Investigation of popliteal artery branching patterns in magnetic resonance angiography examinations: Experience of Kayseri Education and Research Hospital. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2019; 47(4): 294-300. doi: 10.5543/TKDA.2019.69027
11. Aragonés P, Rodríguez-Niedenführ M, Quinones S, de Blas CS, Korschake M, Sanudo JR, et al. Popliteal artery: Anatomical study and review of the literature. *Ann Anat.* 2020; 234: 151654. doi: 10.1016/j.aanat.2020.151654
12. Celtikci P, Ergun O, Durmaz HA, Conkbayir I, Hekimoglu B. Evaluation of popliteal artery branching patterns and a new subclassification of the 'usual' branching pattern. *Surg Radiol Anat.* 2017; 39(9): 1005-15. doi: 10.1007/s00276-017-1834-y
13. Rohan A, Domagała Z, Faraj SA, Korykowska A, Klekowski J, Pospiech N, et al. Branching patterns of the foetal popliteal artery. *Folia Morphol (Warsz).* 2019; 78(1): 71-8. doi: 10.5603/FM.a2018.0052
14. Olewnik Ł, Łabętowicz P, Podgórski M, Polguj M, Ruzik K, Topol M. Variations in terminal branches of the popliteal artery: cadaveric study. *Surg Radiol Anat.* 2019; 41(12): 1473-82. doi: 10.1007/s00276-019-02262-3
15. Basit H, Eovaldi BJ, Sharma S. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb, Peroneal Artery [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/27512>
16. Tomaszewski KA, Popieluszko P, Graves MJ, Pękala PA, Henry BM, Roy J, et al. The evidence-based surgical anatomy of the popliteal artery and the variations in its branching patterns. *J Vasc Surg.* 2017; 65(2): 521-9. doi: 10.1016/j.jvs.2016.01.043
17. Portilho PO, Leite TFO, Cardoso R, Pires LAS, Silva JG, Chagas CAA. Clinical features of a rare anatomical variation of the posterior tibial and fibular arteries. *J Vasc Bras.* 2016; 15(3): 234-8. doi: 10.1590/1677-5449.003416
18. Yang T, Han Z, Zhou M, Li S, Song J, Hu Z, et al. Anatomy and clinical application of anterior and posterior terminal perforators of peroneal artery. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2019; 33(9): 1156-61. doi: 10.7507/1002-1892.201904046

УДК 611.137.86.013.018-053.15

АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВЕТВЕЙ СИСТЕМЫ ПОДКОЛЕННОЙ АРТЕРИИ У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА 4-6 МЕСЯЦЕВ

Хмара Т. В., Комар Т. В.

Резюме. Исследование вариантов топографии ветвей подколенной артерии у плодов человека с позиций макроскопической точки зрения в современной анатомии считается актуальным и перспективным. Необходимость изучения анатомии конечных ветвей подколенной артерии у плодов человека разного возраста обусловлена стремительным развитием фетальной хирургии и улучшением выполнения хирургических манипуляций на структурах областей колена и голени, поскольку установление анатомической изменчивости сосудов нижних конечностей позволяет подобрать оптимальную тактику оперативного вмешательства. В литературе встречаются фрагментарные данные о фетальной топографии подколенной артерии и ее ветвей.

Целью исследования было установление топографо-анатомических особенностей ветвей передней и задней большеберцовых артерий у плодов человека 4-6 месяцев.

Материал и методы. Изучение фетальной анатомии подколенной артерии проведено на 34 препаратах плодов человека (81,0-230,0 мм теменно-копчиковой длины (ТКД)) с помощью методов анатомического препарирования, инъекции сосудов и морфометрии.

Результаты и выводы. У 21 исследованного плода наблюдался классический вариант ответвления передней и задней большеберцовых артерий как справа, так и слева. У других плодов обнаружено атипичные варианты начала и топографии ветвей подколенной артерии. Наиболее интересными, с нашей точки зрения, были анатомические варианты конечных ветвей подколенной артерии у плодов 160,0, 180,0 и 195,0 мм ТКД. Выявлен высокий вариант ответвления малоберцовой артерии от подколенной артерии; редкий вариант удвоения малоберцовой артерии трифуркация подколенной артерии на переднюю и заднюю большеберцовую и малоберцовую артерии, удвоение ветвей тibiоперонеального ствола, а также образование между ними анастомозов. Среди наиболее частых атипичных вариантов начала малоберцовой артерии у исследованных плодов человека было ее ответвление от тibiоперонеального ствола.

Для получения четкого представления о пространственной ориентации малоберцовой артерии у плодов человека, фетальным хирургам целесообразно в стволе малоберцовой артерии выделять три сегмента: I сегмент малоберцовой артерии (проксимальная ее часть) – это прохождение ствола малоберцовой артерии в голено-подколенном канале; II сегмент (средняя часть) соответствует топографии малоберцовой артерии в нижнем мышечно-малоберцовом канале; III сегмент малоберцовой артерии (дистальная часть) – это отрезок ее ствола от места выхода из нижнего мышечно-малоберцового канала до уровня ее деления на конечные ветви.

Ключевые слова: подколенная артерия, передняя большеберцовая артерия, задняя большеберцовая артерия, малоберцовая артерия, анатомическая изменчивость, плод.

UDC 611.137.86.013.018-053.15

Anatomical Variability of System of Popliteal Artery Branches in the Human Fetus of 4-6 Months

Khmara T. V., Komar T. V.

Abstract. The study of topographical variations of the branches of the popliteal artery in human fetuses from a macroscopic point of view in modern anatomy is considered relevant and promising. The need to study the anatomy of the terminal branches of the popliteal artery in fetuses of different ages is due to the rapid development of fetal surgery and the improvement in the performance of surgical procedures on the structures of the knee and lower leg areas, since the establishment of the anatomical variability of the vessels of the lower extremities allows choosing the optimal tactics of surgical intervention. In the literature, there are fragmentary data on the fetal topography of the popliteal artery and its branches.

The purpose of the study. The study aimed to establish the topographic and anatomical features of the branches of the anterior and posterior tibial arteries in human fetuses of 4-6 months.

Material and methods. The study of the fetal anatomy of the popliteal artery was carried out on 34 preparations of human fetuses (81.0-230.0 mm parietococcygeal length) using the methods of anatomical preparation, vascular injection, and morphometry.

Results and discussion. In 21 examined fetuses, the classic variant of the branching of the anterior and posterior tibial arteries was observed both on the right and on the left extremity. In other fetuses, atypical variants of the origin and topography of the branches of the popliteal artery were found. The most interesting, from our point of view, was the anatomical variants of the terminal branches of the popliteal artery in fetuses of 160.0, 180.0, and 195.0 mm parietococcygeal length. A high variant of the branch of the peroneal artery from the popliteal artery; a rare variant of doubling the peroneal artery is trifurcation of the popliteal artery into the anterior and posterior tibial and peroneal arteries, doubling of the branches of the tibioperoneal trunk, as well as the formation of anastomoses between them were revealed. Among the most frequent atypical variants of the onset of the peroneal artery in the studied human fetuses was its branch from the tibioperoneal trunk.

Conclusion. To obtain a clear idea of the spatial orientation of the peroneal artery in human fetuses, fetal surgeons should distinguish three segments in the peroneal artery trunk: segment I of the peroneal artery (it is proximal part) is the passage of the peroneal artery trunk in the ankle-popliteal canal; segment II (middle part) corresponds to the topography of the peroneal artery in the inferior muscular-peroneal canal; the third segment of the peroneal artery (distal part) is a segment of its trunk from the point of exit from the inferior muscular-peroneal canal to the level of its division into terminal branches.

Keywords: popliteal artery, anterior tibial artery, posterior tibial artery, tibial artery, anatomical variability, fetus.

ORCID and contributionship:

Tatiana V. Khmara: 0000-0001-8023-5181^{D, F}

Tetiana V. Komar: 0000-0002-2525-562X^{A, B, C, E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tatiana V. Khmara

Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,

Human Anatomy Department

1a, Aksenina St., apt. 16, Chernivtsi 58001, Ukraine

tel: +380997516550, e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.142

УДК 616.61-008.64–78:616.98:578.834.1COVID19

Андон'єва Н. М., Колупасєв С. М., Дубовик М. Я.,

Гуц О. А., Валковська Т. Л., Желєзнікова М. О.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЗАМІСНУ НИРКОВУ ТЕРАПІЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

Пацієнти з хронічною хворобою нирок 5 стадії відносяться до контингенту хворих з найбільш високим ризиком несприятливого перебігу COVID-19.

Мета роботи полягала у вивченні розповсюдженості та клініко-лабораторних особливостей перебігу інфекції COVID-19 серед хворих з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, які отримують замісну ниркову терапію.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 172 пацієнти з хронічною хворобою нирок 5 стадії, які знаходилися на замісній нирковій терапії та в яких було діагностовано COVID-19 за період з 01.04 2020 р по 01.04. 2021 р. За видом замісної ниркової терапії всі досліджувані були розподілені на 3 групи: 1 група – 98 (56,9%) пацієнтів які отримували програмний гемодіаліз, 2 група – 60 (34,8%) хворих, які знаходилися на перитонеальному діалізі, 3 група – 14 (8,1%) пацієнтів з трансплантованою ниркою.

У всіх хворих були оцінені основні клініко-лабораторні показники, які характеризують перебіг інфекції COVID-19: лихоманка, діарея, аносмія, сатурація кисню, об'єм ураження легень, рівні загального білку, альбуміну, С-реактивного білку, сечовини, креатиніну, D-дімеру, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів.

Результати та їх обговорення. COVID-19 інфекція була діагностована у 172 (38,2%) пацієнтів, переважну більшість яких – 110 (63,9%) складали жінки, середній вік яких становив $47,4 \pm 4,6$ років. При аналізі клініко-лабораторних показників було виявлено найважчий перебіг захворювання у пацієнтів з нирковим трансплантатом та у хворих, які отримували замісну ниркову терапію за методом гемодіалізу. В групі реципієнтів ниркового трансплантату було відмічено достовірне збільшення рівня D-дімеру, а також більший відсоток ураження легень, у порівнянні з середніми значеннями даних показників серед пацієнтів, які знаходилися

на гемодіалізі та перитонеальному діалізі. Однак летальність в даній групі складала 13,3% і була значно нижчою ніж у групі гемодіалітичних хворих – 27,5%.

Слід зазначити, що у пацієнтів, які отримували замісну ниркову терапію методом гемодіалізу, адекватність діалітичної терапії була недостатньою, що призвело до більш виразної загальної запальної реакції, яка характеризувалася найвищим рівнем С-реактивного білка ($64,4 \pm 5,1$ мг/л), в порівнянні з аналогічним показником пацієнтів інших дослідних груп. Перебіг захворювання у пацієнтів на гемодіалізі був також ускладнений анемією.

У пацієнтів, які отримували замісну ниркову терапію за методом перитонеального діалізу інфекція COVID-19 характеризувалася відносно легким перебігом, було відмічено найнижчий відсоток ураження легень ($22,0 \pm 2,8\%$) та летальних випадків (11,6%).

Висновки. За результатами даного дослідження, захворюваність на COVID-19 серед хворих, які отримують замісну ниркову терапію, складає 38,2%. Більш важкий перебіг захворювання зареєстровано в групі пацієнтів з нирковим трансплантатом, що обумовлено характером коморбідної патології, а також проведенням імуносупресивної терапії. Отримані дані дозволяють розглядати пацієнтів з трансплантованою ниркою в якості групи ризику тяжкого перебігу інфекції COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантація нирки.

Дана робота є ініціативним дослідженням

Вступ. Коронавірусна інфекція (COVID-19) – гостре інфекційне захворювання, що викликається новим штамом вірусу з роду коронавірусів SARS-CoV-2 та патогенетично характеризується локальним і системним імунозапальним процесом, гіперактивністю коагуляційного каскаду, ендотеліопатією.

тією, гіпоксією, що призводить до розвитку мікро- і макротромбозів у судинах легенів, серця, нирок, шлунково-кишкового тракту [1]. Інфекція у деяких випадках має субклінічний, перебіг, але характеризується високою контагіозністю та летальністю [2, 3]. COVID-19 асоційована детальність становить, за різними даними, від 25 до 52% [4]. Основними причинами важкого перебігу COVID-19 є ураження легень у вигляді інтерстиціальної пневмонії, ускладненої гострим респіраторним дистрес синдромом та поліорганна недостатність [5].

Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) 5 стадії відносяться до контингенту пацієнтів з найбільш високим ризиком несприятливого перебігу COVID-19 [6]. Перші дані про перебіг COVID-19 у нефрологічних хворих з'явилися з м Ухань, КНР, де захворюваність серед діалітичних пацієнтів складала 16% [7]. Серцево-судинна система діалітичного хворого є безпосередньою «мішенню» для вірусу, проте не менш небезпечною є актуалізація серцево-судинної коморбідності на тлі важкого перебігу COVID-19 [8].

З урахуванням особливостей проведення замісної ниркової терапії (ЗНТ), що вимагає безперервного, тривалого лікування за життєвими показаннями, зміна режиму діалізу у діалітичних пацієнтів або імуносупресивної терапії у хворих з трансплантованою ниркою загрожує стрімким розвитком ускладнень [9]. В сучасній літературі є невелика кількість публікацій стосовно особливостей перебігу коронавірусної інфекції у пацієнтів з ХХН 5 стадії, в залежності від виду ЗНТ, що зумовлює актуальність даного напрямку наукових досліджень.

Мета роботи полягала у вивченні розповсюдженості та клініко-лабораторних особливостей перебігу інфекції COVID-19 серед хворих з термінальною стадією ХХН, які отримують замісну ниркову терапію.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження були включені 172 пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) 5 стадії, які знаходилися на замісній нирковій терапії (ЗНТ) у КНПХОР «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шاپовала» (м. Харків), та в яких було діагностовано COVID-19 за період з 01.04. 2020 р по 01.04.

2021 р. За видом ЗНТ всі досліджувані були розподілені на 3 групи: 1 група – 98 (57,0%) пацієнтів які отримували програмний гемодіаліз (ГД), 2 група – 60 (34,9%) хворих, які знаходилися на перитонеальному діалізі (ПД), 3 група – 14 (8,1%) пацієнтів з трансплантованою ниркою (ТН).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Наявність COVID-19 інфекції у більшості пацієнтів - 159 (92,4%) - діагностовано на підставі позитивного ПЛР-тесту, у решти хворих – виявленням IgM, специфічних до коронавірусу.

Лікування пацієнтів проводилося в відповідності з діючими протоколами лікування коронавірусної хвороби [10].

Замісна ниркова терапія на гемодіалізі і перитонеальному діалізі проводилася регулярно, незважаючи на форми коронавірусної інфекції. Сесанси гемодіалізу проводилися в умовах відділення реанімації.

У всіх хворих були оцінені основні клініко-лабораторні показники, які характеризують перебіг інфекції COVID-19: лихоманка, діарея, аносмія, сатурація кисню, об'єм ураження легень, рівні загального білку, альбуміну, С-реактивного білку (СРБ), сечовини, креатиніну, D-дімеру, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів.

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016 і програми Statistica 10 (StatSoft, США). Множинні порівняння незалежних вибірок проводилося методом Краскела-Уолліса (відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$). Попарне порівняння груп здійснювали при використанні непараметричного

Таблиця 1 – Гендерна та вікова структура захворюваності та летальності внаслідок інфекції COVID-19 серед пацієнтів з ХХН, які знаходилися на замісній нирковій терапії за період з 01.04.2020р. по 01.04.2021р.

Стать	Вік	1 група ГД		2 група ПД		3 група ТН	
		Кількість	Летальність	Кількість	Летальність	Кількість	Летальність
Чоловіки	20-29	3	1	3		1	
	30-39	8		11		1	
	40-49	13	4	13	2	2	1
	50-59	17	4	3	1	3	
	60-69	16	7	1	1		
	70-79	5	1				
Жінки	20-29	2	2	3			
	30-39	7	1	12		1	
	40-49	10	2	10	2	2	
	50-59	13	1	2		2	
	60-69	15	3	1		2	1
	70-79	6	1	1	1	1	
Всього:		98	27	60	7	15	2

тесту Манна-Уїтні з виправленням Бонферроні (відмінності вважали достовірними при $p < 0,01$).

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно реєстру, кількість хворих з хронічною хворобою нирок, які отримували нирковозамісну терапію методом гемодіалізу, перитонеального діалізу, а також пацієнтів з функціонуючим нирковим трансплантатом складала 450. COVID-19 інфекція була діагностована у 172 (38,2%) пацієнтів, переважну більшість складали жінки – 110 (64,0%), середній вік яких становив $47,4 \pm 4,6$ років (табл. 1).

При аналізі клініко-лабораторних показників, найважчий перебіг захворювання мав місце у пацієнтів з нирковим трансплантатом та у хворих, які отримували ЗНТ за методом гемодіалізу (табл.

2). В групі пацієнтів з нирковим трансплантатом, було відмічено достовірне збільшення рівня Д-дімеру до $340,0 \pm 30,9$ нг/мл ($p < 0,05$), у порівнянні з середнім значенням даного показника у пацієнтів 1 та 2 груп, яке становило $240,0 \pm 40,9$ нг/мл і $160,0 \pm 20,4$ нг/мл відповідно. Підвищений рівень Д-дімеру є маркером активації механізмів тромботворення [11]. Можливою причиною даного явища є вплив імуносупресивної терапії на процеси фібринолізу [12].

Об'єм ураження легень у реципієнтів ниркового трансплантату також був переважаючим і становив $32,0 \pm 4,8\%$, однак летальність в даній групі складала 13,3% і була значно нижчою ніж у групі гемодіалізних хворих – 27,5%.

Таблиця 2 – Клініко-лабораторні показники перебігу інфекції COVID-19 у пацієнтів з ХХН, які знаходяться на замісній нирковій терапії

Показники	1 група ГД	2 група ПД	3 група ТН
СРБ, мг/л	$64,4 \pm 5,1$	$46,0 \pm 3,5^*$	$52,4 \pm 3,1^{* \#}$
Загальний білок, г/л	$60,2 \pm 7,3$	$58,4 \pm 4,0$	$57,3 \pm 10,3$
Альбумін, г/л	$33,5 \pm 4,2$	$32,8 \pm 2,8$	$35,5 \pm 4,2$
Креатинін, мкмоль/л	$764,0 \pm 17,6$	$586,4 \pm 31,6^*$	$176,66 \pm 122,98^{* \#}$
Сечовина ммоль/л	$28,2 \pm 1,5$	$19,8 \pm 6,1^*$	$11,43 \pm 7,19^*$
D-дімер нг/мл	$240,0 \pm 40,9$	$160,0 \pm 20,4^*$	$340,0 \pm 30,9^{* \#}$
Гемоглобін, г/л	$82,6 \pm 3,4$	$90,3 \pm 2,3^*$	$90,3 \pm 2,3^*$
Лейкоцити, Г/л	$12,4 \pm 2,3$	$9,8 \pm 1,7$	$12,4 \pm 2,3$
Тромбоцити, Г/л	$420,0 \pm 23,2$	$360,0 \pm 19,7$	$420,0 \pm 23,2$
Сатурація кисню, %	$94,0 \pm 6,7$	$96,0 \pm 14,2$	$96,0 \pm 14,2$
Об'єм ураження легень, %	$26,0 \pm 3,1$	$22,0 \pm 2,8$	$32,0 \pm 4,8^{* \#}$

Примітки: різниця є статистично значущою порівняно з першою групою (*), з другою групою (#); $p < 0,01$ за U-критерієм Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні.

Слід зазначити, що у пацієнтів на ЗНТ за методом ГД адекватність діалітичної терапії, визначеної за рівнем сечовини та креатиніну була недостатньою (сечовина – $28,2 \pm 1,5$, креатинін $764,0 \pm 17,6$), що призвело до більш виразної загальної запальної реакції, яка характеризувалася найвищим рівнем СРБ ($64,4 \pm 5,1$ мг/л) в даній групі пацієнтів. Згідно сучасних уявлень підвищення рівня СРБ є раннім біомаркером важкого перебігу коронавірусної інфекції [13, 14, 15]. Перебіг захворювання у пацієнтів на гемодіалізі був також ускладнений анемією: середній рівень гемоглобіну склав $82,6 \pm 3,4$ г/л і був достовірно нижчим за аналогічний показник у групах пацієнтів, які знаходилися на перитонеальному діалізі та реципієнтів ниркового трансплантату

($p < 0,05$). Достовірних змін за показниками загального білку, альбуміну, лейкоцитів та тромбоцитів між пацієнтами дослідних груп виявлено не було.

Слід зазначити, що у пацієнтів, які отримували ЗНТ за методом перитонеального діалізу інфекція COVID-19 характеризувалася відносно легким перебігом, було відмічено найнижчий відсоток ураження легень ($22,0 \pm 2,8\%$) та летальності ($11,6\%$).

Висновки. За результатами даного дослідження, захворюваність на COVID-19 серед хворих, які отримують замісну ниркову терапію, складає $38,2\%$. Більш важкий перебіг захворювання

zareєстровано в групі пацієнтів з нирковим трансплантатом, що обумовлено характером коморбідної патології, а також проведенням імуносупресивної терапії. Отримані дані дозволяють розглядати пацієнтів з трансплантованою ниркою в якості групи ризику ускладненого перебігу інфекції COVID-19.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою оптимальних режимів замісної ниркової терапії у пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, ускладненою інфекцією COVID-19.

References

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(4): e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20
2. Sallan VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, Tang X, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021; 18(3): 754-771. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608
3. Goltsev A, Fuller B, Bondarovich M, Babenko N, Gaevska Y, Buriak I, et al. COVID-19 as a Potential Target for Cryobiology and Cryomedicine. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2020; 30(2): 107-31.
4. To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021; 10(1): 507-535. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291
5. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021; 13(2): 202. doi: 10.3390/v13020202
6. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(11): 1436-1447. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3596
7. Ma Y, Diao B, Lv X, Liang W, Zhu J, Liu L, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China [Internet]. *MedRxiv.* 2020; 2020: 20027201. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>
8. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens.* 2021; 35(1): 4-11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4
9. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020; 20(11): 3140-3148. doi: 10.1111/ajt.16185
10. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical management: living guidance, 25.01.2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
11. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020 Nov; 13(11): 1265-1275. PMID: 32997543. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383
12. Purroy F, Arqué G. Influence of thromboembolic events in the prognosis of COVID-19 hospitalized patients. Results from a cross sectional study. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252351. doi: 10.1371/journal.pone.0252351
13. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2409-2411. doi: 10.1002/jmv.26097
14. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, Ebrahimpour S, Babazadeh A, Mehraeen R, et al. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2021; 2021: 5557582. doi: 10.1155/2021/5557582
15. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Apr 29; 7(5): ofaa153. PMID: 32455147; PMCID: PMC7197542. doi: 10.1093/ofid/ofaa153

УДК 616.61-008.64–78:616.98:578.834.1COVID19

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ**Андоньева Н. М., Колупаев С. М., Дубовик М. Я.,
Гуц Е. А., Валковская Т. Л., Железникова М. А.**

Резюме. Пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии относятся к группе больных с наиболее высоким риском неблагоприятного течения COVID-19.

Цель работы заключалась в изучении распространенности и клинико-лабораторных особенностей течения инфекции COVID-19 среди больных с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию.

Материалы и методы. В исследование были включены 172 пациента с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), у которых был диагностирован COVID-19 за период с апреля 2020 г. по апрель 2021. В зависимости от вида заместительной почечной терапии все исследуемые были распределены на 3 группы: 1 группа – 98 (56,9%) пациентов получавших программный гемодиализ, 2 группа – 60 (34,8%) больных, находившихся на перитонеальном диализе, 3 группа – 14 (8,1%) пациентов с трансплантированной почкой.

У всех больных были оценены основные клинико-лабораторные показатели, характеризующие течение инфекции COVID-19: лихорадка, диарея, аносмия, процент сатурации кислорода, процент поражения легких, уровни общего белка, альбумина, С-реактивного белка, мочевины, креатинина, D-димера, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов.

Результаты и их обсуждение. COVID-19 инфекция была диагностирована у 172 (38,2%) пациентов, в подавляющем большинстве она определялась у женщин – 110 (63,9%), средний возраст которых составлял 47,4±4,6 лет. При анализе клинико-лабораторных показателей тяжелое течение заболевания имело место у пациентов с почечным трансплантатом и у больных, находившихся на гемодиализе. В группе реципиентов почечного трансплантата было отмечено достоверное увеличение уровня D-димера, а также больший процент поражения легких, по сравнению со средними значениями данных показателей у пациентов, находившихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, однако летальность в данной группе составляла 13,3% и была значительно ниже, чем в группе гемодиализных больных – 27,5%.

Следует отметить, что у пациентов, получавших заместительную почечную терапию методом гемодиализа, адекватность диализной терапии была недостаточной, что привело к более выраженной общей воспалительной реакции, которая характеризовалась высоким уровнем С-реактивного белка (64,4±5,1 мг/л), по сравнению с аналогичным показателем пациентов других исследуемых групп. Течение заболевания у пациентов, находившихся на гемодиализе, был также осложнено развитием анемии.

У пациентов, получавших заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа, инфекция COVID-19 характеризовалась более легким течением. В данной группе больных отмечен самый низкий процент поражения легких (22,0±2,8%), уровень летальности составил 11,6%.

Выводы. Согласно результатам данного исследования, заболеваемость COVID-19 среди больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет 38,2%. Более тяжелое течение заболевания зарегистрировано в группе пациентов с почечным трансплантатом, что обусловлено характером коморбидной патологии, а также проведением иммуносупрессивной терапии. Полученные данные позволяют рассматривать пациентов с трансплантированной почкой в качестве группы риска тяжелого течения инфекции COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки.

UDC 616.61-008.64–78:616.98:578.834.1COVID19

Peculiarities of the Course of COVID-19 in Patients with Chronic Kidney Disease Receiving Renal Replacement Therapy**Andoniev N. M., Kolupayev S. M., Dubovik M. Ya.,
Huts O. A., Valkovska T. L., Zheliezniukova M. O.**

Abstract. Patients with chronic kidney disease stage 5 belong to the group of patients with the highest risk of complicated course of COVID-19.

The purpose of the study was to study the prevalence and clinical and laboratory features of the COVID-19 infection among patients with end-stage of chronic kidney disease who receive renal replacement therapy.

Materials and methods. The study included 172 patients with chronic kidney disease stage 5, who were receiving renal replacement therapy and who were diagnosed with COVID-19 for the period from April 2020

to April 2021. According to the type of renal replacement therapy all patients were divided into 3 groups: group 1 – 98 (56.9%) patients who received hemodialysis, group 2 – 60 (34.8%) patients who were on peritoneal dialysis, group 3 – 14 (8.1%) patients with kidney transplantation.

The main clinical and laboratory parameters that characterize the course of the COVID-19 infection such as fever, diarrhea, anosmia, the percentage of oxygen saturation, the percentage of lung damage, levels of total protein, albumin, C-reactive protein, urea, creatinine, D-dimer, hemoglobin, leukocytes, platelets were evaluated.

Results and discussion. The COVID-19 infection was diagnosed in 172 (38.2%) patients, the vast majority of whom – 110 (63.9%) patients were women with a mean age of 47.4 ± 4.6 years. The analysis of clinical and laboratory parameters revealed the most severe course of the disease in patients with a kidney transplant and in patients who were on hemodialysis. In the group of renal transplant recipients there was a significant increase in the level of D-dimer, as well as a higher percentage of lung damage, compared with the average values of these indicators among patients on hemodialysis and peritoneal dialysis, but mortality in this group was 13.3% and was significantly lower than in the group of hemodialysis patients – 27.5%.

It should be noted that in patients on renal replacement therapy by the method of hemodialysis, the adequacy of dialysis therapy was insufficient, which led to a more pronounced overall inflammatory response, which was characterized by the highest level of C-reactive protein (64.4 ± 5.1 mg/l), compared with patients in the other study groups. The course of the disease in patients on hemodialysis was also complicated by anemia.

In patients on renal replacement therapy by peritoneal dialysis, the COVID-19 infection was characterized by a mild course, with the lowest percentage of lung damage ($22.0 \pm 2.8\%$) and fatalities (11.6%).

Conclusion. According to our study, the incidence of COVID-19 among patients receiving renal replacement therapy is 38.2%. A more severe course of the disease was registered in the group of patients with a kidney transplant, due to the nature of comorbid pathology, as well as immunosuppressive therapy. The data obtained allow us to consider patients with a transplanted kidney as a risk group for severe COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation.

ORCID and contributionship:

Nina M. Andoniev: 0000-0002-8122-8263 ^{A, E, F}

Sergiy M. Kolupayev: 0000-0001-7128-4555 ^{A, D, F}

Maria Ya. Dubovik: 0000-0002-0964-6612 ^{B, C, D}

Olena A. Huts: 0000-0002-9042-4661 ^{B, C}

Tetiana L. Valkovska: 0000-001-7067-6856 ^B

Maryna O. Zheliezniukova: 0000-0001-9048-4560 ^{C, E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Sergiy M. Kolupayev

Kharkiv National Medical University,

Department of Urology, Nephrology and Andrology n. a. A.G. Podrez

195, Moskovsky Ave., Kharkiv 61037, Ukraine

tel: +380 675732314, e-mail: sm_kolupayev@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.148

УДК 616.36-003.826-06:616.61-036.12]-036.1-07:616.153.915-097

Антонів А. А., Хухліна О. С., Коцюбійчук З. Я.,

Віссянник В. В., Каньовська Л. В., Мандрик О. Є.

ВЗАЄМОВПЛИВ СТАНУ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ТА ВМІСТУ АДИПОКІНІВ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

Мета дослідження – з'ясування ймовірного взаємовпливу стану ліпідного спектру крові та вмісту в крові адипокінів: лептину, адипонектину на клінічний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння залежно від її форми та наявності коморбідної хронічної хвороби нирок.

Матеріал та методи. Обстежено 444 хворих: з яких 84 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз печінки та 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит; 270 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок I-III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на неалкогольний стеатоз печінки та 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Групу контролю склали 90 хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Середній вік пацієнтів склав $(45,8 \pm 3,81)$ років.

Результати. Дослідження показало, що у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння без супровідної хронічної хвороби нирок характерні наступні зміни ліпідного спектру крові: максимальне зростання вмісту в крові триацилгліцеролів (у 2,1 раза, $p < 0,05$), вірогідне зростання вмісту загального холестеролу (у 1,4 раза, $p < 0,05$) та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності (у 1,6 раза, $p < 0,05$), вірогідне зниження протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (у 1,6 раза, $p < 0,05$), які з приєднанням коморбідної хронічної хвороби нирок вірогідно поглиблюються (у межах 1,5-1,8 раза, $p < 0,05$), крім показника гіпертриацилгліцеролемії. За результатами дослідження, вміст у крові лептину був вірогідно підвищений у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з практично здоровими особами, який достовірно відрізнявся від показника у хворих на неалкогольний стеатоз печінки із хронічною хворобою нирок та неалкогольний стеатогепатит із хронічною хворобою нирок ($p < 0,05$). Вміст у крові адипонектину був вірогідно знижений у 1,4 рази у порівнянні з практично здоровими особами ($p < 0,05$) і також достовірно відрізнявся від показника у хворих на неалкогольний стеатоз печінки із хронічною хворобою нирок та неалко-

гольний стеатогепатит із хронічною хворобою нирок ($p < 0,05$).

Висновки. На підставі отриманих результатів було встановлено, що суттєвими метаболічними передумовами розвитку неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну. Гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія також є чинниками взаємообтяження неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння в силу прогресування мезенхімального запалення та цитолізу гепатоцитів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, ліпідний спектр, адипокіни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості перебігу захворювань внутрішніх», № держ. реєстрації 0119U101344.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою формою хронічного захворювання печінки у світі (Фадєєнко Г.Д., 2018, Jang H.R. et al, 2018, Musso G. et al., 2014, Papademetriou M. et al., 2018, Targher G. et al., 2014). Поширеність НАЖХП у популяції становить 10-40 % [1-2]. НАЖХП сьогодні розглядається як один з провідних чинників захворюваності та смертності від хвороб печінки, та як незалежний чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Скрипник І.М. та співавт., 2017). Клінічні форми НАЖХП: неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), стеатогепатит (НАСГ), особливо за умов коморбідності, супроводжуються прогресуючим фіброзом печінки (ФП) та призводять до цирозу печінки [1-4].

Новітні дослідження показали спільну роль інсуліну та адипонектину в переносі глюкози через мембрану подоцита [5-6]. Адипонектин – білок, що секретується, в основному, адипоцитами, нормальний рівень його забезпечує фізіологічне функціонування ендотелію. Адипонектин стимулює каскад ферментів синтаз, відповідальних за

синтез монооксиду нітрогену (NO), і його концентрація у плазмі крові корелює із здатністю до вазодилатації [5]. Ожиріння асоціюється із гіпоадипонектинемією. У осіб з ожирінням спостерігається зворотній взаємозв'язок між альбумінурією та рівнем адипонектину у сироватці крові [6-8]. Отже, дослідження особливостей взаємовпливу стану ліпідного спектру крові та вмісту в крові адипокінів: лептину, адипонектину на клінічний перебіг НАЖХП на тлі ожиріння залежно від її форми та наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та її стадії є актуальним.

Метою дослідження було з'ясування ймовірного взаємовпливу стану ліпідного спектру крові та вмісту в крові адипокінів: лептину, адипонектину на клінічний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння залежно від її форми та наявності коморбідної хронічної хвороби нирок.

Матеріал та методи дослідження. Основу дослідження склав матеріал клінічного спостереження за 444 хворими, серед яких 354 хворих на НАЖХП, які знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні, першому та другому терапевтичних відділеннях ОКУ «Лікарні швидкої медичної допомоги – Університетської лікарні» м. Чернівців у 2013-2018 рр.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Обстежено 444 хворих: з яких 84 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня (1 група), яка мстила 2 підгрупи: 32 хворих на НАСП та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок (ХХН) I-III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I-III стадії із нормальною масою тіла. Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012). При діагностиці ХХН використовували класифікаційні критерії ХХН (KDIGO, 2012). Ступінь інсулінорезистентності (IP) встановлювали за величиною індексу маси тіла (IMT), співвідношенням: обвід талії/обвід стегон;

індексами IP: Саго: глюкоза (ммоль/л) / інсулін (мкОД/мл); індексом HOMA-IR (D.R. Matthews et al.), показником чутливості периферичних тканин до інсуліну (S) [9], які обчислювались із використанням програми HOMA Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Гормональну регуляцію ліпідного обміну оцінювали за вмістом у крові лептину, адипонектину (DRG System) здійснювали методом ІФА.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводили через визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою Primer of Biostatistics. Version 4.03.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з отриманими даними, показники концентрації у крові загальних ліпідів у пацієнтів на НАСП та ожиріння істотно перевищення норми загальних ліпідів та загального ХС крові – у 1,3 рази ($p < 0,05$), а у групі хворих на НАСП із ХХН – відповідно у 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). У крові вміст тригліцеридів (ТГ) вказує також на їх вірогідне зростання у хворих на НАСП – у 1,5 рази, у хворих на НАСП із ХХН – істотніше (у 2,0 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з практично здоровими особами (ПЗО). Концентрація ЛПНЩ у пацієнтів з НАСП була вірогідно вищою від показника у контролі в 1,3 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСП із ХХН встановлено вірогідне зростання ЛПНЩ у 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). За результатами дослідження, концентрація у крові ХС антиатерогенних ліпопротеїнів – ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох груп спостереження була вірогідно нижчою у порівнянні з контролем

(табл. 1): у хворих на НАСП – у 1,4 рази ($p<0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 1,5 рази ($p<0,05$).

За даними проведеного дослідження, вірогідне пригнічення синтезу ХС ЛПВЩ спостерігалось у пацієнтів з НАСП та ХХН, що на нашу думку свідчить про знижений рівень захисту ендотелію судин від агресії вільними радикалами та атерогенними фракціями ліпопротеїнів крові. Наслідком вище зазначених змін стало істотне зростання індексу атерогенності (ІА) у хворих обох груп спостереження:

відповідно у 2,1 рази та 2,6 рази ($p<0,05$) (табл. 1) із максимальними змінами показника у хворих на НАСП, ХХН та ожиріння, що вказує на наявність істотних факторів ризику прогресування атеросклерозу на тлі зазначеної гіпер- та дисліпідемії при ХХН на тлі ожиріння та з іншого боку вказує на сприятливу патогенетичну ситуацію щодо прогресування НАСП. По суті, при НАСП нами встановлений ліпідний дистрес-синдром, який істотно прогресує за коморбідності з ХХН.

Таблиця 1 – Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок ($M\pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих				
		НАСП, n=32	НАСП+ ХХН, n=110	НАСГ, n=52	НАСГ+ ХХН, n=160	ХХН, n=90
Заг. ліпіди, ммоль/л	5,85±0,11	7,45±0,14 *	8,13±0,12 */**	7,97±0,11 */**	8,89±0,10 */**/#	6,59±0,20 */**/##
Заг. холестерол (ХС), ммоль/л	4,72±0,10	6,08±0,11 *	6,61±0,09 */**	6,37±0,11 */**	6,93±0,14 */**/#	5,48±0,12 */**/##
ТГ, ммоль/л	1,47±0,03	2,27±0,01 *	2,94±0,01 */**	2,73±0,03 */**	3,19±0,02 */**/#	1,96±0,03 */**/##
ЛПНЩ, ммоль/л	2,59±0,02	3,35±0,03 *	4,29±0,02 */**	3,68±0,05 */**	4,57±0,02 */**/#	2,97±0,03 */**/##
ЛПВЩ, ммоль/л	1,29±0,04	0,93±0,01 *	0,85±0,01 */**	0,79±0,01 */**	0,72±0,01 */**/#	1,03±0,02 */**/##
Індекс атерогенності (ІА)	2,65±0,02	5,54±0,03*	6,78±0,04 */**	7,06±0,05 */**	8,63±0,03 */**/#	4,32±0,03 */**/##

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ($p<0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p<0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ($p<0,05$); ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН ($p<0,05$).

Дослідження вмісту в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на зростання вмісту фракції ХС ЛПНЩ у пацієнтів з НАСГ у 1,4 рази ($p<0,05$), а у пацієнтів з НАСГ із ХХН у 1,8 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p<0,05$). Концентрація у крові ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох груп спостереження була вірогідно нижчою у порівнянні з контролем (табл. 1): у хворих на НАСГ – у 1,6 рази ($p<0,05$), хворих на НАСГ із ХХН – у 1,8 рази ($p<0,05$), тобто максимально. Унаслідок цього було зареєстровано істотне зростання індексу атерогенності у хворих обох груп спостереження: відповідно у 2,7 рази та 3,3 рази ($p<0,05$) (табл. 1) із максимальним зростанням показника у хворих на НАСГ, ХХН та ожиріння. При прогресуванні НАСП у НАСГ нами встановлено зростання інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, який істотно прогресує за ХХН.

У хворих з ізольованим перебігом ХХН вміст у крові загальних ліпідів, загального ХС, ХС ЛПНЩ вірогідно перевищував показник у ПЗО у 1,2 рази ($p<0,05$), вміст ТГ – у 1,3 рази ($p<0,05$), вміст ХС ЛПВЩ знижувався за ізольованої ХХН у 1,3 рази, таким чином ІА перевищував показник у ПЗО у 1,6 рази ($p<0,05$) (табл. 1). На нашу думку, коморбідна ХХН є додатковим, вірогідним, потужним чинником ризику та індукуючим фактором щодо

розвитку не лише атеросклеротичного процесу в організмі, а й потенціювання ліпідного дистрес-синдрому та НАЖХП.

За даними результатів (табл. 2), концентрація у крові лептину у пацієнтів обох груп спостереження була вірогідно вищою у порівнянні з контролем: у хворих на НАСП – у 4,4 рази ($p<0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 6,0 рази ($p<0,05$). Уміст у крові адипонектину був вірогідно нижчим від показника у ПЗО – відповідно у 1,8 та 2,0 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$).

Водночас, аналіз показників обчисленого індексу маси тіла (ІМТ) у груп хворих на НАСП не відрізнявся ($p>0,05$), хоча і перевищував показник у ПЗО відповідно у 1,4 та 1,5 рази ($p<0,05$) і відповідав І ступеню ожиріння. Обчислення відомих коефіцієнтів, що вказують на регуляцію ліпідного обміну у хворих на НАСП, показало істотне зростання ліпідрегулювального індексу (ЛРІ) (лептин/ТГ) відповідно у 3,3 та 3,5 рази ($p<0,05$) у порівнянні з ПЗО із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Інший показовий індекс лептинорезистентності (ІЛР) (лептин/ІМТ) теж вірогідно зростає з приєднанням ХХН до НАСП і, в свою чергу, перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,1 та 2,8 рази із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) (табл. 3).

Таблиця 2 – Вмісту в крові адипокінів у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок, ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих				
		НАСП, n=32	НАСП+ ХХН, n=110	НАСГ, n=52	НАСГ+ ХХН, n=160	ХХН, n=90
Лептин, нг/мл	7,12 $\pm$ 0,23	31,12 $\pm$ 1,08*	42,82 $\pm$ 1,21 */**	36,70 $\pm$ 1,19 */**	48,27 $\pm$ 1,34 */**/#	10,17 $\pm$ 0,48 */**/##
Адипонектин, нг/мл	7,71 $\pm$ 0,14	4,31 $\pm$ 0,06 *	3,93 $\pm$ 0,07 */**	3,37 $\pm$ 0,11 */**	2,03 $\pm$ 0,01 */**/#	5,38 $\pm$ 0,07 */**/##
ІМТ, кг/м ²	22,50 $\pm$ 1,22	32,13 $\pm$ 1,08 *	33,52 $\pm$ 1,25 *	32,48 $\pm$ 1,14 *	33,83 $\pm$ 1,34 *	26,13 $\pm$ 1,02 ***/##
ЛРІ (лептин/ТГ)	4,84 $\pm$ 0,15	13,71 $\pm$ 0,11 *	14,56 $\pm$ 0,15 */**	13,44 $\pm$ 0,23 */**	15,13 $\pm$ 0,22 */**/#	5,19 $\pm$ 0,10 ***/##
ІЛР (лептин/ІМТ)	0,46 $\pm$ 0,02	0,96 $\pm$ 0,01 *	1,28 $\pm$ 0,01 */**	1,13 $\pm$ 0,01 */**	1,43 $\pm$ 0,01 */**/#	0,39 $\pm$ 0,03 ***/##

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ($p < 0,05$); ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН ($p < 0,05$).

У хворих на НАСГ теж була встановлена подібна залежність змін концентрації лептину та адипонектину у крові із приєднанням ХХН (табл. 2). Так, вміст у крові лептину у пацієнтів на НАСГ був вірогідно вищим у порівнянні з контролем (табл. 2): у хворих на НАСГ – у 5,2 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 6,8 рази ($p < 0,05$). Уміст у крові адипонектину був вірогідно нижчим від показника у ПЗО – відповідно у 2,3 та 3,8 рази ($p < 0,05$) із вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$).

Водночас, аналіз показників обчисленого ІМТ у груп хворих на НАСГ не відрізнявся ($p > 0,05$), хоча і перевищував показник у ПЗО відповідно у 1,4 та 1,5 рази ($p < 0,05$) і відповідав І ступеню ожиріння. Наслідком зазначених змін стало істотне зростання ЛРІ у хворих обох груп спостереження: відповідно у 2,8 рази та 3,1 рази ($p < 0,05$) (табл. 2) із максимальними змінами показника у хворих на НАСГ, ХХН та ожиріння, що вказує на наявність

істотних факторів ризику прогресування дисліпідемії та гіперліпідемії, системного атеросклерозу судин та стеатогепатиту на тлі ХХН та ожиріння. Не зважаючи на те, що ІМТ у хворих обох груп статистично не відрізнявся і перевищував показник у ПЗО у 1,5 рази ($p < 0,05$) – все ж ІЛР вірогідно зростав з приєднанням ХХН до НАСГ і перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,5 та 3,1 рази із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл. 2). Отримані дані вказують на роль дисфункції жирової тканини у хворих на ожиріння, яка продукує надмірну кількість гормону лептину та, навпаки, має місце дефіцит вмісту в крові адипонектину, які сприяють розвитку НАЖХП та прогресують із приєднанням ХХН.

Для встановлення ролі ХХН у патогенезі зазначеного гормонального дисбалансу і, навпаки, роль адипокінів у формуванні порушень ліпідного гомеостазу при ХХН проведено аналіз показників

Таблиця 3 – Матриця кореляційних зв'язків морфофункціональних показників печінки і нирок із показниками ліпідного гомеостазу та вмістом у крові адипокінів у хворих на НАСП та ХХН, ожиріння, (r , p)

Показник	ХС	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ	ІА	Лептин	Адипонектин	ІМТ
Білірубін	0,28	0,25	-0,12	0,39*	0,37*	0,33*	-0,35*	0,31*
АлАТ	0,24	0,29	-0,15	0,37*	0,41*	0,39*	-0,32*	0,33*
АсАТ	0,23	0,23	-0,21	0,34*	0,43*	0,44*	-0,42*	0,29
ГГТ	0,46*	0,39*	-0,43*	0,61*	0,72*	0,52*	-0,53*	0,37*
Лужна фосфатаза (ЛФ)	0,44*	0,47*	-0,31*	0,65*	0,61*	0,53*	-0,52*	0,35*
Тимол. проба	0,23	0,25	-0,11	0,28	0,31*	0,47*	-0,45*	0,37*
Фібриноген	-0,34*	-0,39*	0,10	-0,27	-0,40*	-0,43*	0,32*	-0,39*
Альбуміни	-0,35*	-0,38*	0,29	-0,30*	-0,42*	-0,39*	0,33*	-0,31*
Креатинін крові	0,45*	0,49*	-0,31*	0,52*	0,53*	0,45*	-0,56*	0,38*
Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)	-0,53*	-0,57*	0,42*	-0,58*	-0,61*	-0,53*	0,47*	-0,33*
Steato-test	0,73*	0,77*	-0,72*	0,79*	0,75*	0,82*	-0,67*	0,72*
ГРІ	0,71*	0,70*	-0,67*	0,75*	0,73*	0,78*	-0,63*	0,70*

Примітка: * – статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).

вмісту гормонів жирової тканини у крові у хворих на ізольовану ХХН I-III стадії без ожиріння. Так, вміст у крові лептину був вірогідно підвищений у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО (табл. 3), який достовірно відрізнявся від показника у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН ($p < 0,05$). Вміст у крові адипонектину був вірогідно знижений у 1,4 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$) (табл. 3) і також достовірно відрізнявся від показника у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН ($p < 0,05$). Обчислення ІМТ показало тенденцію до зростання показника у порівнянні з ПЗО (у 1,2 рази) до рівня надмірної маси тіла, але дане підвищення було статистично не вірогідне ($p > 0,05$), водночас, показник достовірно відрізнявся від показника у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН ($p < 0,05$). Обчислені ліпідрегуляторні індекси, пов'язані з лептином, знаходились в межах нормативних ($p > 0,05$), хоча ЛРІ мав тенденцію до зростання, а ІЛР до зниження (табл. 2). Отримані дані вказують на роль гормонів жирової тканини лептину та адипонектину у патогенезі дисліпідемії, однак за відсутності ожиріння їх патогенетичний вплив щодо розвитку ХХН мінімальний.

Для визначення ролі гіперліпідемії та дисбалансу адипокінів у патогенезі різних форм НАЖХП за коморбідності з ожирінням та ХХН проведено бінарний кореляційний аналіз між показниками ліпідограми та біохімічними показниками морфофункціонального стану печінки та нирок, наведені у таблицях 3, 4. Встановлено, що у хворих на НАСП, ожиріння за коморбідності з ХХН синдром холестазу вірогідно взаємопов'язаний із гіпертриацилгліцеролемією, зростанням вмісту в крові ХС ЛПНГ, ІА, гіперлептинемією, зниженням вмісту антиатерогенних ЛПВГ, адипонектину ($p < 0,05$). Гіперлептинемія також є чинником ризику прогресування мезенхімального запалення та цитолізу гепатоцитів ($p < 0,05$). Встановлено слабкий

кореляційний взаємозв'язок гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії із маркерами ПКН та середньої сили взаємозв'язок із маркерами дисфункції нирок (табл. 3). Водночас, встановлено сильний взаємозв'язок зростання вмісту проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, ТГ, ІА, ІМТ та вмісту лептину, а також дефіциту ХС ЛПВЩ та адипонектину із показниками Steato-тесту та рівня сонографічного показника гепаторенального індексу (ГРІ) ($p < 0,05$), що доводить дану ланку патогенезу НАСП на тлі ліпідного дистрес-синдрому.

У хворих на НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХХН встановлені розлади гомеостазу ХС та ліпопротеїнів у слабкій взаємозалежності корелюють із маркерами цитолізу, мезенхімального запалення, проявами ПКН (табл. 3).

Гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія також є чинниками взаємообтяження НАСГ та ожиріння в силу прогресування мезенхімального запалення та цитолізу гепатоцитів ($p < 0,05$). Маркери синдрому холестазу при НАСГ вірогідно корелюють у взаємозалежності середньої сили із зростанням у крові ХС, ХС ЛПНГ, ТГ, ІА, гіперлептинемією, зниженням вмісту антиатерогенних ЛПВГ, адипонектину ($p < 0,05$). Встановлено середньої сили кореляційний взаємозв'язок гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії із маркерами дисфункції нирок за коморбідної ХХН (табл. 4).

Водночас, нами встановлено сильний взаємозв'язок між зростанням вмісту ХС, ЛПНГ, ТГ, ІА, ІМТ та вмісту лептину, а також зниженням вмісту в крові ХС ЛПВЩ та адипонектину із показниками Steato-тесту та ГРІ ($p < 0,05$), що доводить роль ліпідного дистрес-синдрому у патогенезі НАСГ на тлі ожиріння.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння без супровідної ХХН характерні наступні зміни ліпідного спектру крові: максимальне

Таблиця 4 – Матриця кореляційних зв'язків морфофункціональних показників та печінки і нирок із показниками ліпідного гомеостазу та вмістом у крові адипокінів у хворих на НАСГ та ХХН, ожиріння (r , p)

Показник	ХС	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ	ІА	Лептин	Адипонектин	ІМТ
Білірубін	0,35*	0,37*	-0,31*	0,45*	0,48*	0,46*	-0,39*	0,38*
АлАТ	0,33*	0,36*	-0,28	0,42*	0,45*	0,48*	-0,41*	0,37*
АсАТ	0,34*	0,39*	-0,31	0,47*	0,49*	0,47*	-0,45*	0,39
ГГТ	0,52*	0,50*	-0,46*	0,65*	0,73*	0,62*	-0,63*	0,47*
ЛФ	0,55*	0,57*	-0,48*	0,68*	0,74*	0,64*	-0,65*	0,56*
Тимол. проба	0,36*	0,38*	-0,35*	0,45*	0,51*	0,53*	-0,57*	0,48*
Фібриноген	-0,42*	-0,43*	0,45*	-0,43*	-0,57*	-0,58*	0,42*	-0,45*
Альбуміни	-0,38*	-0,42*	0,33*	-0,37*	-0,55*	-0,57*	0,43*	-0,42*
Креатинін крові	0,47*	0,50*	-0,41*	0,53*	0,57*	0,48*	-0,59*	0,44*
ШКФ	-0,57*	-0,59*	0,45*	-0,61*	-0,64*	-0,55*	0,48*	-0,41*
Steato-test	0,75*	0,78*	-0,76*	0,81*	0,78*	0,83*	-0,69*	0,74*
ГРІ	0,73*	0,72*	-0,68*	0,76*	0,77*	0,79*	-0,65*	0,71*

Примітка: * – статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).

зростання вмісту в крові триацилгліцеролів (у 2,1 раза, $p < 0,05$), вірогідне зростання вмісту загального холестеролу (у 1,4 раза, $p < 0,05$) та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності (у 1,6 раза, $p < 0,05$), вірогідне зниження протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (у 1,6 раза, $p < 0,05$), які з приєднанням коморбідної ХХН вірогідно поглиблюються (у межах 1,5-1,8 раза, $p < 0,05$), крім показника гіпертриацилгліцеролемії. Показники вмісту у крові ТГ та індекс стеатозу гепатоцитів у хворих на НАСГ на тлі ожиріння є вірогідно вищими (в 1,3 раза ($p < 0,05$)) (за даними стеато-тесту: у межах S1-S2) від показників у хворих із коморбідною ХХН встановлено максимальне зростання індексу атерогенності (у 2,7 раза проти 2,2 раза за ізольованого перебігу НАСГ, $p < 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. За результатами нашого дослідження, максимальне пригнічення синтезу ЛПВЩ спостерігалось у пацієнтів 2-ї групи, що обумовлено мінімальним рівнем захисту ендотелію судин від агресії вільних радикалів та атерогенних фракцій ліпідів крові, що може призвести до прогресування НАСГ. Наші дані та літературні дані [10-11] підтверджують, що провідну роль у розвитку та прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту за коморбідних патологій та розладів печінкового кровообігу справляє зростання вмісту в крові тригліцеридів. Високий рівень лептину в обстежених групах пацієнтів із

ожирінням обумовлений лептинорезистентністю. Через стан ЛР посилюється утворення ТГ і активізується окислення перекису ліпідів, що може призвести до розвитку ліпотоксичності і, як наслідок, порушення обміну речовин [8-11]. Більш висока концентрація лептину у пацієнтів із супутнім перебігом НАСГ та ХХН зумовлена більш глибокими порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну, декомпенсованим окиснювальним стресом у пацієнтів із супутньою ХХН.

Висновок. На підставі отриманих результатів було встановлено, що суттєвими метаболічними передумовами розвитку неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну. Гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія також є чинниками взаємообтяження неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння в силу прогресування мезенхімального запалення та цитолізу гепатоцитів.

Перспективою подальших досліджень в зазначеному напрямку полягає в дослідженні показників інсулінорезистентності та лептинорезистентності в динаміці лікування у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок I-III стадії у динаміці лікування.

References

1. Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(10): 1103-1115. doi: 10.1097/MEG.0000000000001235
2. Babak OYa, Kolesnikova EV, Syitnik KA. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterol*. 2013; 3(71): 103-9. [Russian]
3. Kolesnyk MO, Gholubchykov MV, Sajdakova NO, et al. *Klasyfikacija khvorob sechovoji systemy ta vedennja rehionalnykh ta nacionalnogho rejestriv khvorykh z khronichnoju khvoroboju nyrok* [Classification of the diseases of the urinary system and maintaining regional and national registers of patients with chronic kidney disease]. Metod rekomendacii MOZ Ukrainy, AMN Ukrainy, Ukr Centr naukovoji med informacii i patentno-licenzijnoji roboty. K; 2006. 24 s. [Ukrainian]
4. Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(37): e12356. PMID: 30212992. PMCID: PMC6156034. doi: 10.1097/MD.00000000000012356
5. Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(1): 71-79. doi: 10.1016/j.beem.2013.08.002
6. Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, Utrini MP, Gestic MA, Cazzo E. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arg Gastroenterol*. 2018; 55(3): 247-51. PMID: 30540086. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-62
7. Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka IV, Dudka TV, Mandryk OE. The state of blood lipid spectrum and the indicators of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and hypertensive disease. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2018; 2(64): 85-88. [Ukrainian]. doi: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-85-88
8. Grander C, Grabherr F, Moschen AR, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Cause or effect of metabolic syndrome. *Visc Med*. 2016; 32(5): 329-34. PMID: 27921044. PMCID: PMC5122994. doi: 10.1159/000448940
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412-419. PMID: 3899825. doi: 10.1007/BF00280883

10. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, Matushchak M, Vivsyannuk V. The intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Medical News*. 2018; 3(276): 71-6. PMID: 29697385
11. Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(37): e12356. PMID: 30212992. PMCID: PMC6156034.. doi: 10.1097/MD.00000000000012356

УДК 616.36-003.826-06:616.61-036.12]-036.1-07:616.153.915-097

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ И СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

**Антонив А. А., Хухлина О. С., Коцюбийчук З. Я.,
Вивсянник В. В., Канюевська Л. В., Мандрик О. Е.**

Резюме. Цель исследования – было выяснение возможного взаимовлияния состояния липидного спектра крови и содержания в крови адипокины: лептина, адипонектина на клиническое течение неалкогольной жировой болезни печени на фоне ожирения в зависимости от ее формы и наличия коморбидной хронической болезни почек.

Объект и методы. Обследовано 444 больных: из которых 84 больных на неалкогольную жировую болезнь печени с ожирением I степени (1 группа), которая содержала 2 подгруппы: 32 больных на неалкогольный стеатоз печени и 52 больных на неалкогольный стеатогепатит; 270 больных на неалкогольную жировую болезнь печени с коморбидным ожирением I степени и хронической болезнью почек I-III стадии (2 группа), в том числе 110 больных на неалкогольный стеатоз печени и 160 больных на неалкогольный стеатогепатит. Группу контроля составили 90 больных с хронической болезнью почек I-III стадии с нормальной массой тела (3 группа). Средний возраст пациентов составил (45,8±3,81) лет.

Результаты. Исследование показало, что у больных с неалкогольным стеатогепатит и ожирение без сопроводительной хронической болезни почек характерны следующие изменения липидного спектра крови: максимальный рост содержания в крови триацилглицеролов (в 2,1 раза, $p < 0,05$), вероятен рост содержания общего холестерина (в 1,4 раза, $p < 0,05$) и проатерогенных липопротеинов низкой плотности (в 1,6 раза, $p < 0,05$), достоверное снижение противоатерогенных липопротеинов высокой плотности (в 1,6 раза, $p < 0,05$), которые с присоединением коморбидной хронической болезни почек достоверно усугубляются (в пределах 1,5-1,8 раза, $p < 0,05$), кроме показателя гипертриацилглицеролемии. По результатам исследования, содержание в крови лептина был достоверно повышен в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с практически здоровыми лицами, который достоверно отличался от показателя у больных с неалкогольным стеатозом печени с хронической болезнью почек и неалкогольным стеатогепатитом с хронической болезнью почек ($p < 0,05$). Содержание в крови адипонектина был достоверно снижен в 1,4 раза по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$) и также достоверно отличался от показателя у больных на неалкогольный стеатоз печени с хронической болезнью почек и неалкогольным стеатогепатитом с хронической болезнью почек ($p < 0,05$).

На основании полученных результатов было установлено, что существенными метаболическими предпосылками развития неалкогольного стеатогепатита на фоне ожирения и хронической болезни почек является вероятно постпрандиальная гипергликемия, гиперинсулинемия, рост степени гликозилирования гемоглобина. Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия также являются факторами взаимовлияния неалкогольного стеатогепатита и ожирения в силу прогрессирования мезенхимального воспаления и цитолиза гепатоцитов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, липидный спектр, адипокины.

UDC 616.36-003.826-06:616.61-036.12]-036.1-07:616.153.915-097

The Mutual Influence of the State of the Lipid Spectrum of Blood and Content of Adipokines on the Clinical Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Presence of Comorbid Chronic Kidney Disease

**Antoniv A. A., Khukhlina O. S., Kotsiubiychuk Z. Ya.,
Vivsyannuk V. V., Kaniovska L. V., Mandryk O. Ye.**

Abstract. The purpose of the study was to find out the probable mutual influence of the state of the lipid spectrum of blood and content of adipokines in blood: leptin, adiponectin on the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease against the background of obesity depending on its form and the presence of comorbid chronic kidney disease.

Materials and methods. 444 patients were examined: of which 84 patients with non-alcoholic fatty liver disease with grade I obesity (group 1), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic hepatic steatosis and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis; 270 patients with non-alcoholic fatty liver disease with comorbid obesity of the I degree and chronic kidney disease of the I-III stage (group 2), including 110 patients with non-alcoholic steatosis of the liver and 160 patients with non-alcoholic steatohepatitis. The control group consisted of 90 patients with chronic kidney disease stage I-III with normal body weight (group 3). The mean age of patients was (45.8 ± 3.81) years.

Results and discussion. The study showed that patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity without concomitant chronic kidney disease are characterized by the following changes in the blood lipid spectrum: maximum increase in blood triacylglycerols (by 2.1 times, $p < 0.05$), a probable increase in total cholesterol (by 1.4 times, $p < 0.05$) and proatherogenic low-density lipoproteins (by 1.6 times, $p < 0.05$), a probable decrease in anti-atherogenic high-density lipoproteins (by 1.6 times, $p < 0.05$), which with the addition of comorbid chronic kidney disease are likely to deepen (within 1.5-1.8 times, $p < 0.05$), in addition to hyper triacylglycerol. According to the results of the study, the content of leptin in the blood was significantly increased by 1.4 times ($p < 0.05$) compared with almost healthy individuals, which differed significantly from patients with non-alcoholic steatosis of the liver with chronic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis with chronic kidney disease ($p < 0.05$). The content of adiponectin in the blood was significantly reduced by 1.4 times compared with almost healthy individuals ($p < 0.05$) and also differed significantly from patients with non-alcoholic hepatic steatosis with chronic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis with chronic kidney disease ($p < 0.05$).

Conclusion. Based on the results, it was found that significant metabolic prerequisites for the development of non-alcoholic steatohepatitis against the background of obesity and chronic kidney disease are probable postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, increased glycosylation of hemoglobin. Hyperleptinemia and hypo adiponectinemia are also factors in the burden of non-alcoholic steatohepatitis and obesity due to the progression of mesenchymal inflammation and cytolysis of hepatocytes.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, lipid spectrum, adipokines.

ORCID and contributionship:

Alona A. Antoniv: 0000-0003-2399-512X A, B, D, C, F
 Oksana S. Khukhlina: 0000-0004-2399-514X C, F
 Zoriana Y. Kotsiublichuk: 0000-0002-1616-9834 B, C
 Vladimir V. Vivsyannuk: 0000-0003-4136-628X C, D, E
 Lyudmila V. Kaniovska: 0000-0003-4767-0522 B, C, E
 Olga Ye. Mandryk: 0000-0001-8590-5252 B, D, C

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
 C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
 E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Alona A. Antoniv

Bukovinian State Medical University,
 Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases
 2, Teatralnaya Square, Chernivtsi 58002, Ukraine
 tel: +380992321861, e-mail: antonivalona@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОЇ ГІСТЕРОВАРІЕКТОМІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ТРОМБОТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука, Україна

Терапія онкогінекологічних пацієнтів в післяопераційний період націлена на покращення їх симптоматичного перебігу та прогнозу життя. Проте суб'єктивізація свого стану жінкою після проведеного радикального втручання в її репродуктивну систему виявляє руйнівний ефект на якість життя цієї когорти пацієнтів.

Мета дослідження: Оцінити динаміку показників якості життя онкогінекологічних хворих до та після проведеної гістероварієктомії, асоційованої з тромботичними ускладненнями.

Матеріали та методи. Проведено вивчення якості життя за спеціалізованим опитувальником European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire у 34 пацієнток з онкопатологією матки та придатків після проведеної гістероварієктомії, асоційованої з постопераційним тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок.

Результати дослідження. Аналіз вихідних показників опитувальника European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire в онкогінекологічних пацієнток показав низьку статистично значущу оцінку в усіх його шкалах в порівнянні з практично здоровими жінками ($p < 0,05$). У групі пацієнток після проведеної гістероварієктомії із постопераційними тромботичними ускладненнями спостерігалось вірогідно значущий спад фізичної активності на 46,5 % в порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$). На фоні проведеної терапії прослідковано зменшення соціальних контактів, рівня спілкування у зв'язку з обмеженнями фізичного й емоційного стану ($p < 0,05$). Зниження якості життя асоціювалось із ростом сексуальної дисфункції у 100 % випадків.

Висновки. Оцінка показників якості життя у хворих зі злоякісними пухлинами гінекологічної сфери необхідно контролювати як до, так і після оперативного лікування для визначення необхідного соціально-медичного алгоритму дій стосовно адаптації таких пацієнток в реабілітаційний період.

Ключові слова: онкогінекологія, тромбоз, ускладнення, гістероварієктомія, якість життя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота проведена у рамках НДР «Розробка нових відкритих і лапароскопічних операційних втручання при лікуванні захворювань органів черевної порожнини на принципах мультимодальної програми "fast track surgery"», № держ. реєстрації 0119U002805.

Вступ. Онкологічні захворювання залишаються ключовою глобальною проблемою в структурі захворювання та смертності у жінок працездатного, в тому числі фертильного, віку [1, 2]. Згідно з даними ВОЗ ця невтішна статистика корелює із соціально-економічним статусом країни як показник доступності медичної допомоги, зокрема ефективних скринінгових можливостей лікувальних установ [3].

В епоху новітніх технологій, що надають фахівцям чимало діагностичних та лікувальних можливостей хірургічний метод й досі складає основну частину комбінованої терапії пацієнток зі злоякісними новоутвореннями репродуктивної системи.

Програми комплексного підходу до менеджменту онкогінекологічних хворих, включаючи радикальні методики такі як гістероварієктомія, призводять до збільшення тривалості життя серед цих важких хворих, проте якість життя цієї когорти пацієнток страждає навіть більше в післяопераційний період, враховуючи аспекти генітоурінарного синдрому як вторинного ускладнення проведеної терапії [4]. Посткастраційний синдром як наслідок хірургічного виключення функцій яєчників призводить до "дисгармонії гормонів", реалізуючи штучну менопаузальну маніфестацію з психоемоційними, вегетативно-невротичними розладами, уrogenітальною дисфункцією, порушуючи психосоціальну адаптацію у всіх сферах життя жінки [5].

Одним з сучасних критеріїв оцінки ефективності надання медичної допомоги є якість життя [6]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає поняття якості життя (ЯЖ), як сприйняття індивідом свого становища в житті в контексті культури й системи цінностей того середовища, в якому він проживає, в нерозривному зв'язку з його цілями, очікуваннями, стандартами та турботами.

В сучасній медицині частіше використовують термін «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» (HRQL). Його оцінка ґрунтується на скаргах пацієнта, асоційованих і не асоційованих із захворюванням, що дозволяє диференційовано визначити вплив хвороби й лікування на психологічний, емоційний стан хворого, його соціальний статус [7]. Основний координатор всіх досліджень в області ЯЖ – MAP Research Institute – щорічно проводить конгреси International Society of Quality of Life Research, гаслом яких є «ціль будь-якого лікування – наближення ЯЖ хворих до рівня ЯЖ практично здорових людей. Основний інструмент для визначення ЯЖ – це стандартизовані опитувальники, що складені за допомогою психометричних методів [8].

Мета дослідження. Оцінити динаміку показників якості життя онкогінекологічних хворих до та після проведеної гістероваріоектомії, асоційованої з тромботичними ускладненнями.

Матеріал та методи дослідження. Відповідно до мети дослідження було проведено комплексне обстеження 34 жінок з онкологічними захворюваннями матки та придатків із післяопераційним тромбозом глибоких вен, які знаходились на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру протягом 2020-2021 років. Середній вік пацієнток становив $51,4 \pm 3,5$. Усі пацієнти підлягали оперативному втручанню в об'ємі гістероваріоектомії. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок.

Комплекс діагностичних і лікувальних заходів включав ретельне клінічне дослідження з вивченням анамнезу, особливостей менструальної й репродуктивної функцій, трансвагінальне ультразвукове сканування, гістероскопію та гістологічне дослідження макропрепаратів, вилучених під час операції. Групи були співставні за віком, об'ємом хірургічного втручання та супутньою патологією.

Фармакологічна ступінчата профілактика тромбоемболічних ускладнень була проведена усім жінкам в післяопераційному періоді.

Для оцінки якості життя онкогінекологічних жінок із постопераційними тромботичними ускладненнями використовували спеціалізований опитувальник EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) [9]. EORTC QLQ-C30 містить 30 питань, відповідь на які конвертується у бали: «Ні» – 1; «Трохи» – 2; «Часто» – 3; «Дуже сильно» – 4. Отримані результати є критерієм оцінки якості життя пацієнта: чим вище бал, тим нижче рівень життя онкохворої, що вказує на існуючі психологічні, соціальні проблеми, поганий стан хворого, неправильно підібрану програму лікування.

Термін дослідження становив 4 тижні і включав 2 візити: візит 1 – до старту лікування та візит 2 – по його закінченню.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакетів програм «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc.), «Microsoft® Excel 2010» (Microsoft®). Отримані результати подано у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Протокол обстеження хворих та умови дослідження затверджені комітетом з біоетики Тернопільським національним медичним університетом імені І. Я. Горбачевського (протокол № 6 від 6.09.2020 р.). Всі хворі дали письмову інформовану згоду перед включенням їх в дослідження, яке проводили відповідно до аналізу принципів Гельсінської декларації.

Для формування бази даних було використано редактор електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Обробка результатів виконувались методом варіаційної статистики, що було основою для узагальнення результатів. Для графічної ілюстрації досліджуваних варіацій використовували коробчасті, лінійчаті графіки та гістограми. Обробку даних під час статистичного аналізу проводили за допомогою офісного пакета Microsoft Excel та пакету Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Використовували обчислення параметричного t-критерію Стьюдента та методи непараметричної статистики (тест Манна-Уїтні). Відмінності між порівнюваними параметрами вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Тромбози глибоких вен нижніх кінцівок були виявлені на 3-тю–5-ту добу після оперативного втручання у 15 (44,12 %) та у 19 (55,88 %) жінок спостерігали флеботромбоз із клінічно безсимптомним перебігом.

Аналіз доступних гемостазіологічних параметрів показав вірогідне зниження активності антикоагулянтної системи: час згортання за Лі-Уайтом був нижче показників контрольної групи втричі ($p < 0,05$), час рекальцифікації, протромбінованого часу, активованого часткового та тромбoplastинного часу – на 35,8 %, на 53,7 %, на 49,8 % відповідно.

При порівняльному аналізі вихідних показників ЯЖ за опитувальником EORTC QLQ-C30 в обох групах всі хворі відмічали зниження усіх показників шкал та статистично значимо не відрізнялись (табл. 1).

У групі пацієнтів після проведеної гістероваріоектомії із постопераційними тромботичними ускладненнями спостерігалось вірогідно значущий

Таблиця 1 – Динаміка показників якості життя онкологічних хворих до та після проведеної гістероваріоектомії, асоційованої із тромботичними ускладненнями

Шкала	Групи дослідження					
	Основна (n=34)			Контрольна (n=30)		
	Візит 1	Візит 2	p	Візит 1	Візит 2	p
GHS/QI Глобальний статус здоров'я	3,78±0,03	3,92±0,02*	<0,05	2,72±0,13	2,72±0,15	>0,05
PF2 Фізичне функціонування	3,11±0,02	3,34±0,04*	<0,05	1,62±0,11	1,60±0,12	>0,05
RF2 Рольове функціонування	2,05±0,03	1,97±0,02*	<0,05	1,04±0,13	1,05±0,13	>0,05
EF Емоційне функціонування	2,04±0,03	2,01±0,0*	<0,05	1,08±1,12	1,08±1,07	>0,05
CF Когнітивне функціонування	2,92±0,04	2,94±0,05	>0,05	1,11±1,01	1,16±1,09	>0,05
SF Соціальне функціонування	2,62±0,02	2,48±0,01*	<0,05	2,84±1,03	2,81±1,04	>0,05
FA Втомлюваність	2,93±0,19	2,91±0,17	>0,05	1,78±1,41	1,81±1,36	>0,05
NV Нудота та блювання	1,81±1,71	1,43±1,65	>0,05	2,74±1,18	2,73±1,16	>0,05
PA Біль	1,38±0,04	2,67±0,03*	<0,05	0,72±1,12	0,71±1,03	>0,05
DY Задишка	1,12±1,18	1,12±1,16	>0,05	0,52±1,12	0,61±1,17	>0,05
SL Безсоння	3,71±1,1	3,82±1,1*	<0,05	1,52±1,1	1,54±0,09	>0,05
AP Зниження апетиту	3,81±0,71	2,72±0,28*	<0,05	0,74±1,12	0,82±1,09	>0,05
CO Закрепи	2,45±1,03	2,52±1,02*	<0,05	1,95±1,42	1,98±1,16	>0,05
DI Діарея	1,81±1,11	1,81±1,12*	<0,05	0,73±0,23	0,73±0,21	>0,05
FI Фінансові труднощі	3,72±0,04	3,94±0,03*	<0,05	2,74±1,62	2,89±1,53	>0,05

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з вихідними даними та пацієнтами із контрольної групи.

спад фізичної активності, що пояснюється зменшенням рухливості нижніх кінцівок та як наслідок зниження працездатності й обмеження повсякденної активності. Ряд авторів, вивчаючи реабілітацію пацієнток після комплексного лікування рака тіла матки, вказують, що онкогінекологічні пацієнти в післяопераційний період асоціюються із значним зниженням фізичної активності, що потребує корекції для покращення прогнозу та перебігу тромботичних ускладнень [10].

У жінок із злоякісними новоутвореннями репродуктивної системи спостерігається тенденція до підвищеної втомлюваності та порушення роботи серцево-судинної системи, що й було віддзер-

калено у результатах нашого дослідження. Відповідно, загальний стан здоров'я, як оцінка хворими свого стану на даний час, не покращився та навіть знизився в післяопераційний період. На фоні проведеної терапії прослідковано зменшення соціальних контактів, рівня спілкування у зв'язку з обмеженнями фізичного й емоційного стану. Аналогічні дані висвітлили у своєму дослідженні по вивченню параметрів ЯЖ та метаболічних порушень у жінок після гістеректомії [11].

Висновки

1. Рівень якості життя онкологічних хворих із тромботичними ускладненнями в післяопераційний період достовірно нижчий в порівнянні зі здоровими жінками.

2. Радикальне оперативне втручання не лише покращує загальну оцінку свого здоров'я жінкою, а й має тенденцію до зниження.
3. Оцінка показників якості життя у хворих зі злосудними пухлинами гінекологічної сфери необхідно контролювати як до, так і після оперативного лікування для визначення необхідного соціально-медичного алгоритму дій стосовно адаптації таких пацієнтів в реабілітаційний період.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення різних варіантів комплексної терапії в реабілітаційному періоді онкогінекологічних пацієнтів із акцентуванням їх впливу на якість життя цієї когорти жінок для знаходження найбільш ефективного та персоніфікованого підходу до постопераційної адаптації.

References

1. Abuzarova HR, Alentov YY, Anpylokhov SV, Anurova O, Bakhydze EV, Bebnova TN, et al. *Onkohynekolohiya: natsionalnoe rukovodstvo* [Oncology: National Guidelines]. M: Geotar-Media; 2019. 384 p. [Russian]
2. Aksel EM, Vynohradova NN. Statystyka zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskyykh reproduktivnykh orhanov. [Statistics on malignant neoplasms of the female reproductive organs]. *Onkohynekolohiya*. 2018; 3: 64-78. [Russian]. doi: 10.52313/22278710_2018_3_64
3. Nagase S, Ohta T, Takahashi F, Enomoto T. 2017 Committee on Gynecologic Oncology of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Annual report of the committee on gynecologic oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: annual patients report for 2015 and annual treatment report for 2010. *J Obstetr Gynaecol Res*. 2019; 45(2): 289-298. doi: 10.1111/jog.13863
4. Mulder FI, Kraaijpoel N, Di Nisio M, Carrier M, Duggal A, Raskob G. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thrombosis research*. 2020; 185: 13-19. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.007
5. Lundin ES, Wodlin NB, Nilsson L, Kjölhede P. A prospective randomized assessment of quality of life between open and robotic hysterectomy in early endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Mar 28: ijgc-2019-000285. PMID: 30923082. doi: 10.1136/ijgc-2019-000285
6. Shisler R, Sinnott JA, Wang V, Hebert C, Salani R, Felix AS. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes. *Gynecologic oncology*. 2018; 148(2): 403-413. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.007
7. Dobrzycka B, Terlikowski R, Kulesza-Brończyk B, Niklinski J, Terlikowski SJ. Quality of life in long-term survivors of early stage endometrial cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017; 24(3): 513-516. doi: 10.5604/12321966.1232759
8. Bowman C, Piedalue KA, Baydoun M, Carlson LE. The Quality of Life and Psychosocial Implications of Cancer-Related Lower-Extremity Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020; 9(10): 3200. doi: 10.3390/jcm9103200
9. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom AC, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer*. 2006; 107(8): 1812-22. doi: 10.1002/cncr.22217
10. Solopova AH, Idrysova LE, Tabakman Yulu, Alypov VY, Chukanova EM. Reabilytatsiya patsyentok posle kompleksnogo lecheniya raka tela matky. [Rehabilitation of patients after complex treatment of uterine body cancer]. *Vestnyk vosstanovitel'noy medytyny*. 2019; 1(89): 85-92. [Russian]
11. Proshchenko O, Ventskiy B, Ventskiy I. Parametry yakosti zhyttia i metabolichni porushennia u zhinok pislia histerektomii z pryvodu miomy matky [Parameters of Quality of Life and Metabolic Disorders in Women Who Underwent on Hysterectomy with Uterine Myoma]. *Family Medicine*. 2020; 5-6: 89-94. [Russian]

УДК 618.1:616-008-085

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ГИСТЕРОВАРИЕКТОМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Боднар П. Я.

Резюме. *Введение.* Терапия онкогинекологических пациентов в послеоперационный период нацелена на улучшение их симптоматического течения и прогноза жизни. Однако субъективизация своего состояния женщиной после проведенного радикального вмешательства в ее репродуктивную систему оказывает разрушительный эффект на качество жизни этой когорты пациентов.

Цель исследования. Оценить динамику показателей качества жизни онкогинекологических больных до и после проведенной гистеровариоэктомии, ассоциированной с тромботическими осложнениями.

Материалы и методы. Проведено изучение качества жизни специализированным опросником European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire в 34 пациенток

с онкопатологией матки и придатков после проведенной гистеровариоэктомии, ассоциированной с постоперационным тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Результаты. Анализ исходных показателей опросника European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire в онкогинекологических пациенток показал низкую статистически значимую оценку во всех его шкалах по сравнению с практически здоровыми женщинами ($p < 0,05$). В группе пациентов после проведенной гистеровариоэктомии с постоперационными тромботическими осложнениями наблюдалось достоверно значимый спад физической активности на 46,5% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). На фоне проводимой терапии прослежено уменьшение социальных контактов, уровня общения в связи с ограничениями физического и эмоционального состояния ($p < 0,05$). Снижение качества жизни ассоциировалось с ростом сексуальной дисфункции у 100% случаев.

Выводы. Оценка показателей качества жизни у больных со злокачественными опухолями гинекологической сферы необходимо контролировать как до, так и после оперативного лечения для определения необходимого социально-медицинского алгоритма действий по адаптации таких пациентов в реабилитационный период.

Ключевые слова: онкогинекология, тромбоз, осложнения, гистероооариэктомия, качество жизни.

UDC 618.1:616-008-085

Assessment of the Quality of Life of Oncological Patients Following Hysterovariectomy Associated with Thrombotic Complications

Bodnar P. Ya.

Abstract. Oncological treatment for post-operative patients is aimed to improve their symptomatic course and life prognosis. However, the subjection of a woman following radical intervention in her reproductive system has a devastating effect on the quality of life in this cohort of patients. Quality of life is one of the modern criteria for assessing the effectiveness of health care. The main tool for measuring quality of life is the standardized questionnaires produced by psychometric methods. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire was used to assess the quality of life of women with cancer with post-operative thrombotic complications.

The purpose of the study was to assess the indicators dynamics of the quality of life in oncological patients before and after a hysterovariectomy associated with thrombotic complications.

Materials and methods. In accordance with the purpose of the study, a comprehensive examination of 34 women with oncological diseases of the uterus and appendages with postoperative deep vein thrombosis, who were in hospital, was done. The average age of patients was 51.4 - 3.5. All patients underwent hysterovariectomy. The control group consisted of 30 healthy women. The set of diagnostic and therapeutic measures included a thorough clinical examination with anamnesis, features of menstrual and reproductive functions, transvaginal ultrasound scanning, hysteroscopy and histological examination of macrodrugs removed during surgery. The groups were compared by age, volume of surgery and comorbidities.

Results and discussion. Analysis of the initial results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire in oncological patients showed a low statistically significant score in all its scales compared to practically healthy women ($p < 0.05$). In the group of patients with post-operative thrombotic complications, after a hysterovariectomy, there was an evident decrease by 46.5% in physical activity compared to the initial data ($p < 0.05$). In the context of therapy, there has been a decrease in social contacts and in the level of communication due to physical and emotional limitations ($p < 0.05$). The decline in quality of life was associated with an increase in sexual dysfunction in 100% of cases.

Conclusion. The assessment of indicators of quality of life in patients with malignant neoplasia of the gynaecological sphere must be monitored before and after rapid treatment to determine the necessary social-medical algorithm of actions to adapt such patients during the rehabilitation period.

Keywords: oncogynecology, thrombosis, complications, hysterovariectomy, Quality of Life.

ORCID and contributionship:

Petro Ya. Bodnar: 0000-0001-9285-6516 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Petro Ya. Bodnar**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,
L.Ya. Kovalchuk Department of Surgery No.1, Urology, Minimally Invasive Surgery
1, Maydan Voli, Ternopil 46002, Ukraine
tel: +380633422424, e-mail: ztrololz@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ТРАНСЛОКАЦІЙ У ПЕРВИННІЙ ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ, ЗА ПРОГРАМОЮ ALLIC BFM 2009

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

У роботі проведено кореляційний аналіз між кількістю бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові, а також досліджено залежність відсотка бластів від наявності молекулярно-генетичних транслокацій (AF4/MLL, BCR/ABL1, TEL/AML, E2A/PBX1) у пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією за умов лікування за програмою ALLIC-BFM 2009.

Мета роботи. Встановити взаємозв'язок між кількістю бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові залежно від наявності молекулярно-генетичних транслокацій для раннього виявлення відповіді.

Матеріали та методи. Групу обстеження склали 105 дітей у віці від 12 місяців до 16 років (медіана віку становила 6 років). Серед обстежених було 62 хлопчики (59,0%) та 43 – дівчинки (41,0%). У всіх пацієнтів був встановлений діагноз гостра лімфобластна лейкемія.

Результати. За допомогою кореляційного аналізу встановлено високий ступінь взаємозв'язку між кількістю бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові, оскільки коефіцієнт кореляції (r) дорівнював 0,87. Показано, що підвищення кількості бластних клітин залежить від наявності хромосомних транслокацій. Найвища кількість бластів до початку лікування спостерігається у пацієнтів з BCR/ABL1 та E2A/PBX1 транслокаціями, у яких вміст бластів у кістковому мозку становив 97 та 96% відповідно, а в периферичній крові – 67 та 73% відповідно.

Встановлено, що застосування хіміотерапії за програмою ALLIC BFM 2009 призводить до зниження кількості бластних клітин у кістковому мозку та крові з мінімальними показниками на 33-й день лікування. Показано, що під час проведення хіміотерапії на всіх етапах лікування (8-, 15, 33-й день) найвищий відсоток бластних клітин як у кістковому мозку, так і в крові зберігається у пацієнтів з хромосомними транслокаціями BCR/ABL1 та E2A/PBX1. У пацієнтів з транслокацією AF4/MLL ефективність терапії виявилася найвищою, оскільки на 33-й день лікування бластні клітини у кістковому мозку не візуалізувалися.

Висновки. Під час дослідження первинної відповіді пацієнтів з гострою лімфобластною лейке-

мією на індукційне лікування за програмою ALLIC BFM 2009 виявлено залежність кількості бластних клітин кісткового мозку та крові від виду хромосомної аберації. Найвищою стійкістю до хіміотерапії володіють пацієнти з BCR/ABL1 та E2A/PBX1 молекулярно-генетичними транслокаціями, меншою – пацієнти з AF4/MLL та TEL/AML, про що свідчить наявність та відсутність бластних клітин у периферичній крові відповідно на 33-й день лікування.

Встановлення взаємозв'язку між цитогенетичними та молекулярно-генетичними ознаками пухлинного клону допоможе встановити ступінь злоякісності процесу, а також групу ризику щодо перебігу хвороби. Визначення залежності перебігу гострих лейкемій від молекулярно-генетичних транслокацій дасть можливість в подальшому модифікувати програму лікування.

Ключові слова: бластні клітини, химерні гени AF4/MLL, BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML; транслокація, гостра лімфобластна лейкемія у дітей, кістковий мозок, кров.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення впливу екологосоціальних та мікроеко-соціальних чинників на розвиток патологічного стану у дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, лікування, профілактики», № держ. реєстрації 1119U100141, шифр Ін.1900/0001/19.

Вступ. Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) належить до захворювань онкогематологічних, що характеризуються злоякісною проліферацією незрілих лімфоїдних клітин кісткового мозку. При цьому неопластичним процесом можуть уражатися різні тканини й органи [1]. Тому, актуальним завданням сучасної медичної науки є удосконалення методів діагностики та лікування цього типу злоякісних новоутворень.

Проліферація попередників лімфоцитів може відбуватися за рахунок порушення міжклітинної сигналізації та шляхів апоптозу [2]. До неконтрольованого поділу популяції лімфобластних клітин можуть призвести мутації протоонкогену [3]. У результаті мутацій, які часто супроводжуються хромосомною транслокацією, утворюються так звані

химерні гени, експресія яких призведе до синтезу химерних білків з онкогенними властивостями [4]. Оскільки ідентифікувати хромосомні транслокації досить складно, а химерні гени виявляються у невеликого відсотка хворих, то це спонукало нас до пошуку інших пухлинних маркерів, які б мали пряму залежність від хромосомних транслокацій та являли собою зручну мішень для детекції лімфоїдної клональності [5]. До таких маркерів можна віднести бластні клітини, які не здатні повноцінно функціонувати та заміщають собою нормальні еритроцити, тромбоцити і лейкоцити [6].

Враховуючи той факт, що в пацієнтів з ГЛЛ підвищений відсоток бластних клітин [7], то визначення їхньої кількості в кістковому мозку та периферичній крові лежить в основі позитивного результату, отриманого при скринінгових дослідженнях. Окрім того, практично відсутні роботи по дослідженню взаємозв'язку між кількістю бластів у кістковому мозку та периферичній крові та утворенням химерних генів як маркерів клональності.

Встановлення кореляційного взаємозв'язку між кількістю бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові, а також його залежність від наявності та виду молекулярно-генетичних транслокацій, дозволить на ранніх етапах діагностувати захворювання, провести моніторинг та передбачити ефективність цитостатичної терапії. Окрім того, це дозволить вносити корективи не лише у діагностичний, але й лікувальний процеси, оскільки сучасна діагностика гострих лейкемій у дітей повинна включати дані про генетичні зміни, від яких залежать властивості пухлини та особливості перебігу захворювання. Це дасть можливість розробки відповідної схеми дослідження генетичних порушень у таких хворих через визначення властивостей пухлини.

Мета роботи. Встановити взаємозв'язок між кількістю бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові залежно від наявності молекулярно-генетичних транслокацій для раннього виявлення відповіді на індукційне цитотоксичне лікування за програмою ALLIC BFM 2009.

Матеріал та методи дослідження. Групу обстеження склали 105 дітей у віці від 12 місяців до 16 років (медіана віку становила 6 років), які знаходились на лікуванні в гематологічних відділеннях КНП ІОР «Івано-Франківська дитяча обласна клінічна лікарня, КНП ЧОР «Чернівецька обласна дитяча лікарня» та КНП РОР «Рівненська обласна клінічна лікарня» з 11.05.2012 до 13.06.2016 р. Контроль за віддаленими результатами припинено 1.07.2019 р. Серед обстежених було 62 хлопчики (59,0%) та 43– дівчинки (41,0%). У всіх пацієнтів був встановлений діагноз ГЛЛ.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків дітей.

Діагностику захворювання проводили із застосуванням таких методів візуалізації як: рентгенографія органів грудної клітки; ультразвукове дослідження; комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія голови, органів грудної клітки, черева. Для встановлення діагнозу гострої лейкемії враховували клінічну картину, дані аналізу периферичної крові та усім хворим проводили пункцію кісткового мозку із цитологічним дослідженням аспірату з підрахунком відсотка бластних клітин. Окрім основних діагностичних методів, визначали наявність або відсутність хромосомних аномалій та експресію прогностично важливих онкогенів.

Лімфоїдну приналежність бластів кісткового мозку і крові виявляли за допомогою морфологічного, цитохімічного та імунофенотипового досліджень.

Залежно від наявності молекулярно-генетичної транслокації, пацієнтів розділили на такі групи: I – пацієнти, у яких при молекулярно-генетичному та цитогенетичному дослідженнях виявлено транслокацію AF4/MLL t(4;11); II – пацієнти, з виявленою транслокацією BCR/ABL t(9;22); III – пацієнти з транслокацією TEL/AML t(12;21); IV – пацієнти, у яких виявлена транслокація E2A/PBX1 t(1;19).

Лікування хворих проводилося за програмою ALLIC BFM 2009 з врахуванням стандартних протоколів інтенсивної поліхіміотерапії. Відповідь на цитостатичну терапію аналізували на 8-, 15- та 33-й день від початку лікування. При цьому оцінювали особливості перебігу захворювання.

Визначення експресії химерних генів AF4/MLL, BCR/ABL, TEL/AML, E2A/PBX1 проводили за допомогою двораундової "гніздової" ЗТ-ПЛР. Для ампліфікації генів використовували праймери, які входили до складу комерційних наборів. Утворені продукти ампліфікації візуалізували методом електрофорезу в 2% агарозному гелі [8].

Імунофенотипування бластних клітин ґрунтувалося на детальному вивченні антигенів мембрани і цитоплазми злоякісних клітин, тобто виявленні експресії на бластних клітинах лінійно-специфічних і стадієспецифічних маркерів, за допомогою панелі моноклональних антитіл (МКАТ). Дослідження імунофенотипу бластних клітин у зразках

аспірата кісткового мозку та крові проводили методом проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл на апараті FACScan (Becton Dickinson, США) в гейті бластних клітин, які ідентифікували за фізичними параметрами світлорозсіювання [9]. Проточний цитометр FACScan для кожної клітини дозволяє враховувати 5 параметрів: 3 параметри флуоресценції залежно від застосовуваних флуорохромів та 2 параметри світлорозсіювання – пряме світлорозсіювання (FSC) (відображає розмір клітин) та бічне світлорозсіювання (SSC) (характеризує внутрішньоклітинну структуру) [10]. Враховували рекомендації фірми-виробника з калібруванням проточного цитометра CaliBRITE Beads, програмним забезпеченням AutoCOMP та за умови негативного ізотипового контролю. Панель MKAT була підібрана таким чином, щоб можна було охарактеризувати різні лінії та стадії лімфопозезу та зіставити з ними фенотипові ознаки бластних клітин у обстежених хворих на ГЛЛ.

Аналіз та обробку цифрового матеріалу здійснювали за допомогою методів математичної статистики. Для визначення взаємозв'язків між показниками з нормальним розподілом використовували кореляційний аналіз, розраховуючи коефіцієнт кореляції Пірсона. Для визначення форми взаємозв'язків між показниками застосовували регресійний аналіз. На основі отриманих математичних моделей визначили прогнозні значення певних показників. Для всіх показників статистично вірогідною вважалася величина $p < 0,05$. Комп'ютерну обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel та програмних пакетів SYSTAT (версія 10.0) і STATISTIKA (версія 7.0).

Результати дослідження та їх обговорення. В основі діагностики та класифікації гострих лейкозів лежать цитологічні та цитохімічні ознаки бластних клітин. Зокрема, в основі діагностики ГЛЛ лежить виявлення залишкових патологічних клітин аномального клону, які не розпізнаються морфологічно. За допомогою методу імунофенотипування було виявлено підвищення кількості морфологічно недиференційованих бластних клітин як у кістковому мозку, так і у периферичній крові пацієнтів з ГЛЛ, що може свідчити про пряму залежність між цими показниками.

У результаті досліджень виявлено взаємозв'язок між показником кількості бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові. Так, розрахувавши коефіцієнт кореляції Пірсона, встановлено високий ступінь взаємозв'язку кількістю бластних клітин між кістковим мозком та кров'ю, оскільки коефіцієнт кореляції дорівнював 0,87 ($p < 0,05$) (рис. 1).

Використовуючи регресійний аналіз, була створена математична модель типу $y=f(x)$. В якості

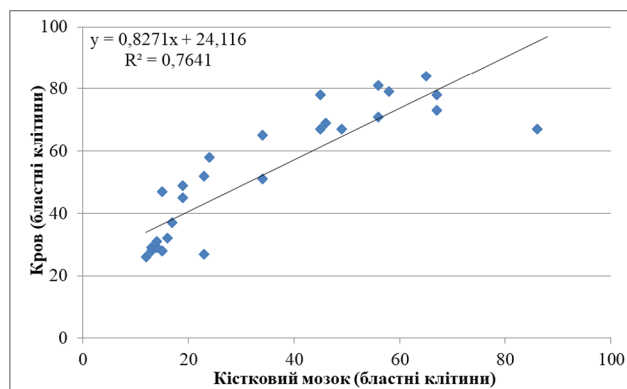


Рис. 1. Кореляційний взаємозв'язок між кількістю бластних клітин кісткового мозку та аналогічним показником периферичної крові

незалежної змінної X виступає показник кількості бластних клітин кісткового мозку, а в якості залежної змінної Y – показник кількості бластних клітин периферичної крові. Таким чином, за допомогою математичної моделі можна визначати усереднене значення показників периферичної крові, виходячи з фактичних значень відповідних показників кісткового мозку. Так, для показника кількості бластних клітин математична модель мала такий вигляд: $Y = 0,8271X + 24,116$ (рис. 1). Значення коефіцієнта апроксимації $R^2 = 0,7641$ вказує на високий ступінь достовірності підбраної функції.

Таким чином, використання кореляційного аналізу вказує на високий ступінь взаємозв'язків між підвищенням кількості бластних клітин у периферичній крові з їхньою кількістю у кістковому мозку. Підвищена кількість бластних клітин свідчить про прогресування ГЛЛ під час набуття клітинами лейкоемічного клону. Встановлений факт може бути пов'язаний з хромосомними абераціями недиференційованих бластних клітинах, які призводять до неконтрольованого поділу попередників лімфоцитів та розвитку новоутворення. Відкритим залишається, які саме молекулярно-генетичні транслокації більшою мірою сприяють розвитку пухлинного клону з підвищенням кількості бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові.

Результати проведених досліджень показали, що підвищення кількості бластних клітин у кістковому мозку більшою мірою спостерігається при хромосомних транслокаціях BCR/ABL t(9;22) та E2A/PBX1 t(1;19) (рис. 2). Так, кількість бластних клітин у кістковому мозку перевищувала значення 95% при зазначених геномних транслокаціях (рис. 2).

Очевидно, реципрокна транслокація t(9;22) (q34;q11) з утворенням філадельфійської хромосоми, лежить в основі злоякісної трансформації гемопоетичних стовбурових клітин [11, 12], про що свідчить висока кількість бластних клітин ($97 \pm 8,5\%$) у кістковому мозку. Продуктом експресії

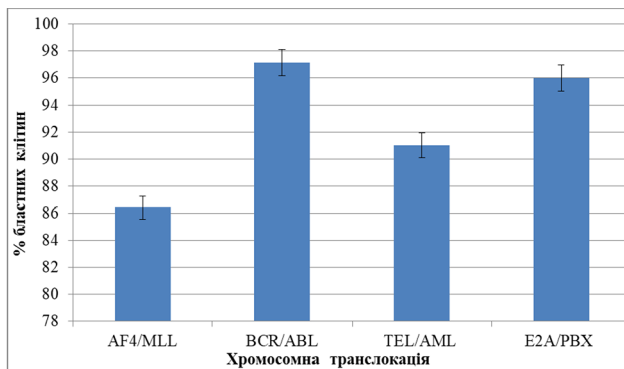


Рис. 2. Відсоток бластних клітин у зразках аспірата кісткового мозку дітей з гострою лімфобластною лейкемією залежно від молекулярно-генетичних транслокацій

химерного гена BCR/ABL1 є патологічний білок, який володіє тирозинкіназною активністю [13]. Посилення тирозинакіназної активності нового білка активує компоненти мітогенактивуючих протеїнкіназ (МАПК), стимулюючи, тим самим, неконтрольовану проліферацію лейкоцитів та порушуючи процес апоптозу [14]. Встановлений факт може бути одним з діагностичних ознак ГЛЛ.

По мірі розвитку онкогематологічного процесу ГЛЛ стає все більш агресивною і пацієнт набуває додаткових хромосомних змін: трисомії хромосом, другу філадельфійську хромосому, мутації інших протоонкогенів і мутації генів-супресорів [15]. Окрім, транслокації BCR/ABL1, кількість бластних клітин різко підвищується і при транслокації E2A/PBX1 t(1;19) – 96±11,4%. Підвищення бластних клітин у пацієнтів з транслокаціями AF4/MLL та TEL/AML виявлялося на рівні 86±4,4% та 91±10,8% відповідно.

Отже, при ГЛЛ виявлений зв'язок між хромосомними аномаліями, зокрема транслокаціями BCR/ABL1 та E2A/PBX1, та кількістю бластних клітин кісткового мозку. Підвищення у кістковому мозку

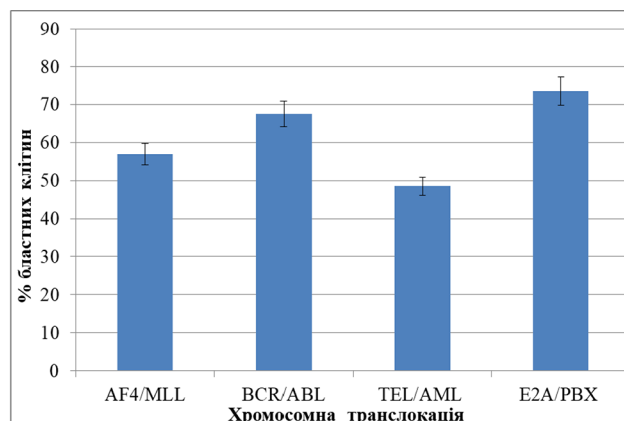


Рис. 3. Кількість бластних клітин у периферичній крові дітей з гострою лімфобластною лейкемією залежно від молекулярно-генетичних транслокацій

ку пулу ранніх клітин-попередників сприяє тому, що вони у великій кількості потрапляють у кровотік, сприяючи появі у периферичній крові пацієнта малодиференційованих бластних клітин (рис. 3). Так, встановлено, що у крові пацієнтів з хромосомними транслокаціями BCR/ABL1 та E2A/PBX1 вміст бластних клітин знаходився на рівні 67±0,78% та 73±9,8% відповідно (рис. 3).

Оскільки кількість бластних клітин кісткового мозку та крові має пряму кореляційну залежність (рис. 1), то підвищення кількості бластів у крові відбувається за рахунок їх виходу з кісткового мозку в кровотік. Поява малодиференційованих гемопоетичних клітин у периферичній крові пацієнта має ключове значення в патогенезі ГЛЛ.

Потрапляння у кровотік ранніх клітин-попередників свідчить про прогресування ГЛЛ, а під час хіміотерапії підвищення їхньої кількості може вказувати на набуття клітинами лейкемічного клону стійкості до хіміотерапії. Тому, актуальною проблемою сучасної гематології залишається вибір ефективної протипухлинної хіміотерапії. Однією із перспективних схем лікування є лікування за протоколом ALLIC BFM 2009.

Дослідження кількості бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові може вказувати на швидкість отримання оптимальної відповіді на хіміотерапію у пацієнтів з ГЛЛ.

Аналіз кількості бластних клітин у кістковому мозку показав, що по мірі проведення хіміотерапії за програмою ALLIC BFM 2009 їх кількість у кістковому мозку знижується у пацієнтів всіх досліджуваних груп (рис. 4). Однак, на всіх етапах лікування кількість бластних клітин залишається вищою у пацієнтів з хромосомними транслокаціями BCR/ABL1 та E2A/PBX1. У пацієнтів з хромосомною транслокацією AF4/MLL ефективність терапії виявилася найвищою, оскільки на 33-й день лікування бластні клітини у кістковому мозку не візуалізувалися (рис. 4).

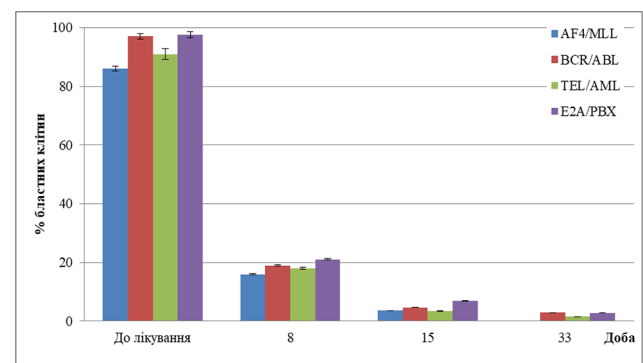


Рис. 4. Залежність кількості бластних клітин кісткового мозку від молекулярно-генетичних транслокацій під час цитотоксичного лікування за програмою ALLIC BFM 2009

Кількість бластних клітин у пацієнтів з транслокацією TEL/AML була нижчою порівняно з ідентичним показником пацієнтів з хромосомними транслокаціями BCR/ABL1 та E2A/PBX1 (рис. 4). Встановлений факт свідчить про те, що складні поломки в каріотипі клітин пухлинного клону, а саме транслокації BCR/ABL1 та E2A/PBX1, є несприятливою прогностичною ознакою перебігу гострого лейкемічного процесу в дітей, незважаючи на наявність відповідних прогностично сприятливих клональних порушень [16].

Зниження проліферації недиференційованих клітин пухлинного клону у кістковому мозку при ГЛЛ свідчить про позитивну відповідь пацієнтів на застосування ALLIC BFM 2009 терапію. При цьому на позитивні зміни у первинній відповіді дітей на індукційне лікування за програмою ALLIC BFM 2009 можуть свідчити і показники бластних клітин у периферичній крові. Так, за умов проведення хіміотерапії у периферичній крові пацієнтів з ГЛЛ всіх досліджуваних груп знижується кількість бластних клітин (рис. 5). Однак, інтенсивність зниження кількості бластних клітин залежить від виду молекулярно-генетичної транслокації. Встановлено, що більшою мірою зниження кількості бластних клітин у крові спостерігається у пацієнтів з AF4/MLL, у яких вже на 8-й день лікування бластних клітин у крові не виявлено (рис. 5). Встановлений факт може вказувати на те, що клон пухлинних клітин з транслокацією AF4/MLL найчутливіший до хіміопрепаратів, які застосовуються під час лікування ГЛЛ за програмою ALLIC BFM 2009.

У пацієнтів з транслокацією TEL/AML на 33-й день лікування не виявлено бластних клітин у крові (рис. 5), що свідчить про припинення проліферації клітин пухлинного клону в кістковому мозку. У пацієнтів з хромосомними транслокаціями BCR/ABL1 та E2A/PBX1 відсоток бластних клітин у периферичній крові суттєво знижується протягом проведення курсу хіміотерапії, однак бластні клітини з периферичної крові повністю не зникають після проведення курсу хіміотерапії. Так, у пацієнтів з виявленою транслокацією BCR/ABL1 кількість бластів становила 1,2%, а з транслокацією E2A/PBX1 – 0,9% (рис. 5). Встановлений факт може свідчити про продовження проліферації пухлинних клітин у кістковому мозку після проведення одного курсу хіміотерапії, що вказує на ризик розвитку

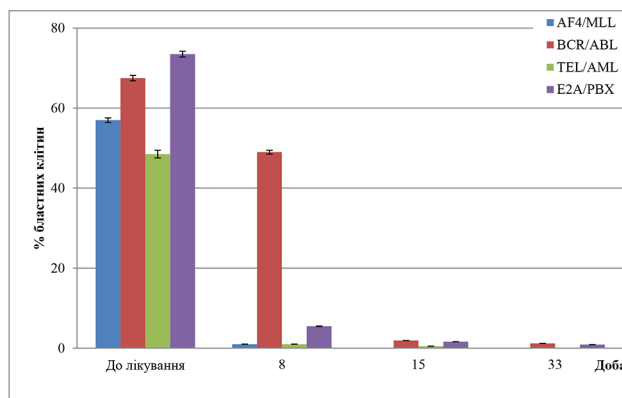


Рис. 5. Залежність кількості бластних клітин крові від молекулярно-генетичних транслокацій під час цитотоксичного лікування за програмою ALLIC BFM 2009

рецидивів у пацієнтів із виявленими химерними генами.

Отже, підвищення кількості бластних клітин у крові хворих на ГЛЛ із молекулярно-генетичними транслокаціями BCR/ABL1 та E2A/PBX1 вказує на незадовільну відповідь пацієнтів на терапію, що може бути пов'язане із втратою чутливості лейкемічних клітин до дії хіміопрепаратів. Це свідчить про їхню високу проліферативну активність. Саме цей факт має важливе значення при формуванні первинної відповіді пацієнтів на індукційне лікування за програмою ALLIC BFM 2009 у дітей, хворих на ГЛЛ.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Під час дослідження первинної відповіді пацієнтів з ГЛЛ на лікування за програмою ALLIC BFM 2009 виявлено залежність кількості бластних клітин кісткового мозку та крові від виду хромосомної аберації. Найвищою стійкістю до хіміотерапії володіють пацієнти з BCR/ABL1 та E2A/PBX1 молекулярно-генетичними транслокаціями, меншою – пацієнти з AF4/MLL та TEL/AML, про що свідчить наявність та відсутність бластних клітин у периферичній крові відповідно.

Встановлення взаємозв'язку між цитогенетичними та молекулярно-генетичними ознаками пухлинного клону допоможе встановити ступінь злоякісності процесу, а також групу ризику щодо перебігу хвороби. Визначення залежності перебігу гострих лейкемій від молекулярно-генетичних транслокацій дасть можливість в подальшому модифікувати програму лікування.

References

1. Chen X, Zheng J, Zou Y, Song C, Hu X, Zhang C. IGF binding protein 2 is a cell-autonomous factor supporting survival and migration of acute leukemia cells. *J Hematol Oncol.* 2013 Oct 08; 6(1): 72-82. doi: 10.1186/1756-8722-6-72
2. Chiarini F, Lonetti A, Evangelisti C, Buontempo F, Orsini E, Evangelisti C, et al. Advances in understanding the acute lymphoblastic leukemia bone marrow microenvironment: From biology to therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Mar; 1863(3): 449-463. doi: 10.1016/j.bbamer.2015.08.015

3. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Aug 01; 17(8): 464-470. doi: 10.1016/j.clml.2017.03.299
4. Jain S, Abraham A. BCR-ABL1-like B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: a comprehensive review. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Oct 23; 144(2): 150-155. doi: 10.5858/arpa.2019-0194-RA
5. Cernan M, Szotkowski T, Pikalova Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017; 161(3): 234-241. doi: 10.5507/bp.2017.013
6. Agarwal A, Bolosky WJ, Wilson DB, Eide CA, Olson SB, Fan G, et al. Differentiation of leukemic blasts is not completely blocked in acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019 Nov 21; 116(49): 24593-24599. doi: 10.1073/pnas.1904091116
7. Mikosik A, Henc I, Ruckemann-Dziurdzińska K, Frąckowiak JE, Płoszyńska A, Balcerska A, et al. Increased μ -calpain activity in blasts of common B-precursor childhood acute lymphoblastic leukemia correlates with their lower susceptibility to apoptosis. *PLoS One*. 2015 Aug 28; 10(8): e0136615. doi: 10.1371/journal.pone.0136615
8. Garibyan L, Avashia N. Polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol*. 2013 Mar 01; 133(3): 1-4. doi: 10.1038/jid.2013.1
9. Theunissen P, Mejsstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Jan 19; 129(3): 347-357. doi: 10.1182/blood-2016-07-726307
10. Glier H, Novakova M, Te Marvelde J, Bijkerk A, Morf D, Thurner D, et al. Comments on EuroFlow standard operating procedures for instrument setup and compensation for BD FACS Canto II, Navios and BD FACS Lyric instruments. *J Immunol Methods*. 2019 Dec; 475: 112680. doi: 10.1016/j.jim.2019.112680
11. Kashiwagi S, Fujioka Y, Kondo T, Satoh AO, Yoshida A, Fujioka M, et al. Localization of BCR-ABL to stress granules contributes to its oncogenic function. *Cell Struct Funct*. 2019; 44(2): 195-204. doi: 10.1247/csf.19033
12. Sontakke P, Carretta M, Jaques J, Brouwers-Vos AZ, Lubbers-Aalders L, Yuan H, et al. Modeling BCR-ABL and MLL-AF9 leukemia in a human bone marrow-like scaffold-based xenograft model. *Leukemia*. 2016 Apr 29; 30(10): 2064-2073. doi: 10.1038/leu.2016.108
13. Boer JM, Steeghs EM, Marchante JR, Boeree A, Beaudoin JJ, Beverloo HB, et al. Tyrosine kinase fusion genes in pediatric BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2017; 8(3): 4618-4628. doi: 10.18632/oncotarget.13492
14. Ferreira AF, Moura LG, Tojal I, Ambrósio L, Pinto-Simões B, Hamerschlag N, et al. ApoptomiRs expression modulated by BCR-ABL is linked to CML progression and imatinib resistance. *Blood Cells Mol Dis*. 2014 Jun-Aug; 53(1-2): 47-55. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.02.008
15. Abruzzo LV, Herling CD, Calin GA, Oakes C, Barron LL, Banks HE, et al. Trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia expresses a unique set of activated and targetable pathways. *Haematologica*. 2018 Dec; 103(12): 2069-2078. doi: 10.3324/haematol.2018.190132
16. Messina M, Chiaretti S, Wang J, Fedullo AL, Peragine N, Gianfelici V, et al. Prognostic and therapeutic role of targetable lesions in B-lineage acute lymphoblastic leukemia without recurrent fusion genes. *Oncotarget*. 2016 Mar 22; 7(12): 13886-901. doi: 10.18632/oncotarget.7356

УДК 616. 155.392-036.11

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТРАНСЛОКАЦИЙ В ПЕРВИЧНОМ ОТВЕТЕ НА ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ ПО ПРОГРАММЕ ALLIC BFM 2009

Винницкая Е. А., Дорош О. И., Дубей Л. Я., Дубей Н. В.

Резюме. В работе проведен корреляционный анализ между уровнем бластных клеток в костном мозге и периферической крови, а также исследована зависимость уровня бластов от наличия молекулярно-генетических транслокаций (AF4/MLL, BCR/ABL1, TEL/AML, E2A/PBX1) у пациентов с острой лимфобластной лейкемией в условиях применения ALLIC-BFM 2009 цитостатической терапии.

Цель работы. Установить взаимосвязь между количеством бластных клеток в костном мозге и периферической крови в зависимости от наличия молекулярно-генетических транслокаций для раннего выявления ответа на индукционное лечение по программе ALLIC BFM 2009.

Материалы и методы. Группу обследования составили 105 детей в возрасте от 12 месяцев до 16 лет (медиана возраста составила 6 лет). Среди обследованных было 62 мальчиков (59,0%) и 43 девочки (41,0%). У всех пациентов был установлен диагноз острая лимфобластная лейкемия.

Результаты. С помощью корреляционного анализа установлена высокая степень взаимосвязи между уровнем бластных клеток в костном мозге и периферической крови, поскольку коэффициент корреляции (r) равен 0,87. Показано, что повышение количества бластных клеток зависит от наличия

хромосомных транслокаций. Самое высокое количество бластов наблюдается у пациентов с BCR/ABL1 и E2A/PBX1 транслокациями, в которых содержание бластов в костном мозге составил 97 и 96% соответственно, а в периферической крови – 67 и 73% соответственно.

Установлено, что проведение лечения по программе ALLIC BFM 2009 приводит к снижению количества бластных клеток в костном мозге и крови с минимальными показателями на 33-й день лечения. Показано, что при химиотерапии высокий уровень бластных клеток наблюдается у пациентов с хромосомными транслокациями BCR/ABL1 и E2A/PBX1. У пациентов с транслокацией AF4/MLL эффективность терапии оказалась высокой, поскольку на 33-й день лечения бластные клетки в костном мозгу не визуализировались.

Выводы. Во время исследования первичного ответа пациентов с острой лимфобластной лейкемией на химиотерапию по программе ALLIC BFM 2009 выявлена зависимость уровня бластных клеток костного мозга и крови от вида хромосомных aberrаций. Самой высокой устойчивостью к химиотерапии обладают пациенты с BCR/ABL1 и E2A/PBX1 молекулярно-генетическими транслокациями, меньше – пациенты с AF4/MLL и TEL/AML, о чем свидетельствует наличие и отсутствие бластных клеток в периферической крови соответственно.

Установление взаимосвязи между цитогенетическими и молекулярно-генетическими признаками опухолевого клона дает возможность установить степень злокачественности процесса, а также группу риска в плане течения болезни. Определение зависимости течения острых лейкозов от молекулярно-генетических транслокаций даст возможность в дальнейшем модифицировать программу лечения.

Ключевые слова: бластные клетки, причудливые гены AF4/MLL, BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML; транслокация, острая лимфобластная лейкемия у детей, костный мозг, кровь.

UDC 616. 155.392-036.11

The Role of Molecular Genetic Translocations in the Initial Response to the Treatment under the ALLIC BFM 2009

Program in Children Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

Vynnytska O. A., Dorosh O. I., Dubey L. Ya., Dubey N. V.

Abstract. The correlation analysis between the number of blast cells in bone marrow and peripheral blood was performed, and the dependence of blast percentage on the presence of molecular genetic translocations (AF4/MLL, BCR/ABL1, TEL/AML, E2A/PBX1) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) under the conditions of ALLIC-BFM 2009 cytostatic therapy was researched.

The purpose of the study was to establish a relationship between the number of blast cells in bone marrow and peripheral blood depending on the presence of molecular genetic translocations for early detection of induction treatment by ALLIC BFM 2009.

Materials and methods. The survey group consisted of 105 children aged 12 months to 16 years (median age was 6 years). Among those surveyed were 62 boys (59.0%) and 43 girls (41.0%). All patients were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia.

Results and discussion. Correlation analysis revealed a high degree of correlation between the number of blast cells in the bone marrow and peripheral blood, as the correlation coefficient (r) is 0.87. It is shown that the increase in the number of blast cells depends on the presence of chromosomal translocations. The highest number of blasts was observed in patients with BCR/ABL1 and E2A/PBX1 translocations, in whom the content of blasts in bone marrow was 97 and 96%, respectively, and in peripheral blood – 67 and 73%, respectively.

It was found that treatment under the ALLIC BFM 2009 program leads to a decrease in the number of blast cells in the bone marrow and blood with minimal values on the 33rd day of treatment. It has been shown that the highest levels of blast cells during chemotherapy are observed in patients with chromosomal translocations BCR/ABL1 and E2A/PBX1. In patients with AF4/MLL translocation, the efficacy of therapy was the highest because no blast cells in the bone marrow were visualized on day 33 of treatment.

The study of the primary response of patients with acute lymphoblastic leukemia to induction treatment according to the ALLIC BFM 2009 program revealed the dependence of the level of blast cells of bone marrow and blood on the type of chromosomal aberration. Patients with BCR/ABL1 and E2A/PBX1 have the highest resistance to chemotherapy with molecular genetic translocations, and patients with AF4/MLL and TEL/AML have the lowest resistance, as evidenced by the presence and absence of blast cells in the peripheral blood, respectively.

Conclusion. Establishing the relationship between cytogenetic and molecular genetic features of the tumour clone will help determine the degree of malignancy of the process, as well as the risk group for the course of the disease. Determining the dependence of acute leukemia on molecular genetic translocations will make it possible to further modify the treatment program.

Keywords: blast cells, chimeric genes AF4/MLL, BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML, translocation, acute lymphoblastic leukemia in children, bone marrow, blood.

ORCID and contributionship:

Olena A. Vynnytska: 0000-0003-1119-2485 ^{B,D,E}

Olga I. Dorosh: 0000-0002-5919-9371 ^{A,C}

Leonid Y. Dubey: 0000-0003-1094-6708 ^{E, F}

Natalia V. Dubey 0000-0003-1094-6708 ^{A,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Vynnytska Olena Andriivna

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,

Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education

69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine

tel 0976753072, e-mail: katerinalavra@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.170

УДК 616.61-002-02:616.379-008.64]-06:616.62-003.6

Колупасєв С. М., Андон'єва Н. М.,

Дубовик М. Я., Гуц О. А.

СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА ЯК НАСЛІДОК ВТОРИННОЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ НИРОК

Харківський національний медичний університет, Україна

Сечокам'яна хвороба в даний час є однією з найбільш актуальних проблем сучасної урології та медицини в цілому. Патогенез сечокам'яної хвороби є багатофакторним і обумовлений різними розладами метаболізму, зокрема вуглеводного, основним проявом якого є цукровий діабет.

Метою роботи було дослідження впливу вторинної гіперурикемії на формування сечових каменів у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок, порівняно з недіабетичними нефропатіями.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 59 пацієнтів з хронічною хворобою нирок, з них 27 з діабетичною нефропатією та 32 з недіабетичною нефропатією. Всім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження, що включало глікозильований гемоглобін, глікемічний профіль, ліпідний комплекс, С-реактивний білок, рівень креатиніну, сечовини, електролітів, сечової кислоти в сироватці крові, визначався кліренс сечової кислоти, швидкість клубочкової фільтрації а також ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи.

Результати та обговорення. Сечокам'яна хвороба була виявлена у 70,3% хворих з діабетичним ураженням нирок і у 29,6% пацієнтів з недіабетичною патологією. Каміні мали ниркову локалізацію: каміні балії нирки мали місце у 38,9% хворих, чашкові каміні - у 61,1% пацієнтів. При оцінці біохімічних показників, середній рівень сечової кислоти в сироватці крові у хворих на цукровий діабет достовірно перевищив аналогічний показник у групі пацієнтів з недіабетичною патологією. Також рівень гіперурикемії був вищим у діабетичних пацієнтів з вмістом глікозильованого гемоглобіну більше 8,5%, порівняно з пацієнтами з концентрацією HbA1 менше 7,5%. У пацієнтів з діабетичною нефропатією мало місце достовірне підвищення індексу атерогенності до 5.7 ± 1.2 .

Висновки. У хворих з діабетичним ураженням нирок є передумови до розвитку сечокам'яної хвороби, обумовлені розвитком ряду метаболічних порушень, що впливають на функцію нирок і склад сечі. Ключовими ланками патогенезу більш частого розвитку уrolітіазу у даної категорії хворих є вторинна гіперурикемія, а також порушення вуглеводного і ліпідного метаболізму у вигляді гіперглікемії і гіперліпідемії.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, уратні каміні, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, гіперурикемія.

Дана робота є ініціативним дослідженням

Вступ. Сечокам'яна хвороба (СКХ) в даний час є однією з найбільш актуальних проблем сучасної урології та медицини в цілому. Це пов'язано в першу чергу з високою поширеністю даної патології, яка, за даними популяційних досліджень, становить від 3,5 до 9,6% і має тенденцію до неухильного зростання [1].

Згідно сучасних уявлень, патогенез сечокам'яної хвороби є багатофакторним і в більшості випадків обумовлений різними розладами метаболізму, зокрема вуглеводного, основним проявом якого є цукровий діабет. Серед пацієнтів, які страждають на цукровий діабет, кожен п'ятий має ниркові конкременти, що в переважній більшості випадків складаються з сечової кислоти [2, 3]. Можливим патогенетичним фактором каменевутворення при даній патології є гіперурикемія (ГУ) [4]. При концентрації сечової кислоти (СК) більше 360 мкмоль/л відбувається процес її кристалізації, з подальшим відкладенням в різних тканинах [5, 6]. Доведено нефротоксичну дію ГУ, що виявляється пошкодженням ниркової паренхіми з формуванням гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу з подальшим зниженням ниркової функції, швидкість якого пропорційна зростанню концентрації СК сироватки крові [7-9].

У зв'язку з вищевикладеним є актуальним порівняльний підхід до вивчення порушень обмінних процесів у хворих з діабетичним ураженням нирок, зокрема гіперурикемії, з метою виявлення можливих причин літогенезу.

Мета дослідження полягала у вивченні впливу вторинної гіперурикемії на формування сечових каменів у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження були включені 59 пацієнтів з хронічною хворобою нирок, з яких 34 (55 %) чоловіки та 25 (45 %) жінки у віковому діапазоні від 29 до 57 років (середній вік пацієнтів $39,2 \pm 5,7$ років), які перебували на амбулаторному лікуванні в КНП ХОР «Обласний клінічний центр урології та нефрології».

ім. В. І. Шаповала» (м. Харків). 27 (45,8 %) хворих мали діабетичну нефропатію, у 32 (54,2 %) пацієнтів мала місце недіабетична патологія, яка в 14 (43,7 %) випадках була представлена хронічним пієлонефритом, у 10 (31,2 %) хворих – хронічним гломерулонефритом, 8 (25%) обстежуваних мали кістозну хворобу нирок.

Всім пацієнтам проведено комплексне обстеження, яке включало оцінку лабораторних показників: сироваткової концентрації сечової кислоти, креатиніну, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), глікозильованого гемоглобіну, а також ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016 і програми Statistica 10 (StatSoft, США). Використовувалися непараметричні методи статистики, в зв'язку з відмінним від нормального розподілом отриманих даних. У-критерій Манна-Уїтні застосовувався для порівняння осіб незалежних груп за кількісними показниками. Значення рівня істотності різниці становив $p < 0,05$.

Перед проведенням діагностичних процедур всі хворі були проінформовані про цілі, методи і завдання дослідження, після чого добровільно підписали інформовану згоду.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними ультразвукового обстеження, сечокам'яна хвороба була виявлена у 19 (70,3%) хворих з діабетичним ураженням нирок і у 8 (29,6%) пацієнтів з недіабетичною патологією. Розміри каменів варіювали від 5 мм до 17 мм. Камені мали ниркову локалізацію: камені ниркової миски мали місце у 23 (38,9%) хворих, чашкові камені – у 36 (61,1%) пацієнтів. При оцінці біохімічних показників, середній рівень СК в сироватці крові у хворих на цукровий діабет (ЦД) достовірно перевищував аналогічний показник у групі пацієнтів з недіабетичною патологією (табл.1). Слід зазначити, що у пацієнтів обох порівнюваних груп з си-

роватковими концентраціями сечової кислоти, що перевищували рівень 498,5 мкмоль/л у чоловіків і 384,2 мкмоль/л у жінок, відзначалося прогресування артеріальної гіпертензії. Це пояснюється тим, що сечова кислота порушує гломерулярну гемодинаміку, блокує виділення ендотеліальними клітинами оксиду азоту, провокуючи вазоконстрикцію і артеріосклероз [10, 11].

Була відзначена пряма кореляційна залежність рівня сечової кислоти в крові від тривалості діабету ($r = 0,63$ при $p < 0,05$), при цьому даний показник не залежав від віку і статі пацієнтів.

В ході дослідження була виявлена пряма залежність гіперурикемії від компенсації вуглеводного обміну: у групі пацієнтів з діабетичним ураженням нирок при рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) до 7,5% спостерігалася помірна гіперурикемія ($458,4 \pm 25,4$ у чоловіків і $392,5 \pm 21,2$ мкмоль/л у жінок), при збільшенні рівні HbA1c вище 8,5% відзначалося достовірне збільшення сироваткової концентрації сечової кислоти, яка в середньому становила $488,6 \pm 23,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$) у чоловіків і $404,5 \pm 22,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$) у жінок.

При дослідженні показників ліпідного обміну, було виявлено, що в групі хворих з діабетичною нефропатією мало місце достовірне підвищення рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ), що забезпечувало підвищення величини індексу атерогенності до $5,7 \pm 1,2$ (табл. 1). Даний факт обумовлений метаболічними порушеннями і «ліпотоксичністю» у хворих з діабетичною патологією [12]. Токсичний ефект може бути пов'язаний з накопиченням неестерифікованих жирних кислот та їх токсичних метаболітів, включаючи ацил-КоА, діацилгліцерин та керамід [13]. Підвищення рівня ліпідів у нирці супроводжується зниженням концентрації амонію та рН сечі, що є патогенетичним фактором кам'янеутворення [14]. Порушення балансу екскреції між кислотами та іонами амонію викликає ацидифікацію сечі і привертає до утворення каменів з сечової кислоти [12].

Слід зазначити, що представлені відомості дають підстави вважати, що в умовах порушення вуглеводного обміну підвищення рівня урикемії може розцінюватися як додатковий атерогенний фактор, що сприяє підвищенню кардіоваскулярного ризику у даній категорії хворих.

У даному дослідженні було також відзначено, що в залежності від давності ниркової патології, в міру наростання рівня урикемії, збільшувався і рівень креатиніну в крові ($r = 0,52$ при $p < 0,05$). Оскільки креатинін утворюється постійно і фільтрується клубочками, не реабсорбуючись, кліренс креатиніну є ідеальним показником стану клубочкової фільтрації. Тому зменшення кліренсу СК є

Таблиця 1 – Біохімічні показники пацієнтів з діабетичною нефропатією та недіабетичним ураженням нирок

Показники	Діабетична нефропатія; N=27		Недіабетичне ураження нирок; N=32	
	Жінок 13 (43%)	Чоловіків 17 (57%)	Жінок 19 (59%)	Чоловіків 13 (41%)
Сечова кислота, мкмоль/л	428,3±24,4*	496,4±22,3*	386,4±28,4	464,8±20,8
ШКФ, мм/хв	84,4±5,7	82,7±6,2	88,3±6,4	89,2±5,3
Глікозильований гемоглобін, %	8,2±1,4	8,7±1,2	-	-
Тригліцериди, ммоль/л	2,61±0,4*	3,2±0,6*	1,89±0,5	1,94±0,6
Загальний холестерин, ммоль/л	6,6±1,3*	6,9±1,1*	4,5±1,2	4,7±1,3
ЛПНЩ, ммоль/л	3,8±0,9*	3,7±0,8	2,4±0,4	3,0±0,6
ЛПВЩ, ммоль/л	1,0±0,2	0,8±0,4	1,4±0,4	1,2±0,3
Індекс атерогенності	5,4±0,9*	5,7±1,2*	2,2±0,8	2,9±1,1

Примітка: * – достовірність відмінностей при $p < 0,05$.

наслідком порушення екскреторної здатності нирок, яке прогресує при збільшенні давності захворювання [15].

Таким чином, у хворих з діабетичною нефропатією в поєднанні з СКХ за показниками урикемії і кліренсу СК можна певною мірою судити про ступінь вираженості порушення фільтраційної здатності нирок.

Узагальнюючи представлені дані, можна зробити висновок, що ключовими ланками патогенезу більш частого розвитку уратного літіазу у хворих на ЦД є метаболічні розлади вуглеводного і ліпідного метаболізму у вигляді гіперглікемії, гіперліпідемії, причому комбінація цих факторів підвищує ризик каменеутворення. Їх негативна дія реалізується на рівні ниркових каналців, приводячи до ефекту «ліпотоксичності» і пошкодження каналцевого епітелію. Наслідком цього є ацидифікація сечі внаслідок зниження секреції іонів амонію і під-

вищення загальної екскреції кислот. Низький рН сечі сприяє кристалізації сечової кислоти, причому це може відбуватися при нормальних значеннях її концентрації в сечі.

Висновки. Отримані результати свідчать про те, у хворих з діабетичним ураженням нирок є передумови до розвитку СКХ, що обумовлені розвитком ряду метаболічних порушень та впливають на функцію нирок і склад сечі. Ключовими ланками патогенезу більш частого розвитку уратлітіазу у даної категорії хворих є вторинна гіперурикемія, а також порушення вуглеводного і ліпідного метаболізму у вигляді гіперглікемії і гіперліпідемії. Підвищення рівня СК у хворих з ХХН може служити маркером зниження ШКФ і підвищення рівня креатиніну в крові.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою методів корекції гіперурикемії у пацієнтів з цукровим діабетом.

References

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017; 35: 1301-1320. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6
2. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2026-2033. doi: 10.1681/ASN.2006030262
3. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology.* 2003; 61(3): 523-7. doi: 10.1016/S0090-4295(02)02421-4
4. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 296. doi: 10.1186/s12891-015-0762-4
5. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972; 15(2): 189-92. doi: 10.1002/art.1780150209
6. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2015; 77: 323-45. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170343
7. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, et al.; GCKD Study Investigators. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(4): 613-21. doi: 10.1093/ndt/gfu352
8. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4): 342-50. doi: 10.1001/archinternmed.2008.605
9. Mok Y, Lee SJ, Kim MS, Cui W, Moon YM, Jee SH. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(5): 1831-5. doi: 10.1093/ndt/gfr530

10. Atar AI, Yilmaz OC, Akin K, Selçoki Y, Er O, Eryonucu B. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013; 13(2): 139-45. doi: 10.5152/akd.2013.039
11. Mehta T, Nuccio E, McFann K, Madero M, Sarnak MJ, Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens.* 2015; 28(7): 877-83. doi: 10.1093/ajh/hpu253
12. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004; 65: 386-392. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x
13. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol.* 2005; 25(1): 43-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.10.001
14. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspas MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(6): 851-65. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
15. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol.* 2005; 25(1): 43-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.10.001

УДК 616.61-002-02:616.379-008.64]-06:616.62-003.6

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ КАК СЛЕДСТВИЕ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Колупаев С. М., Андоньева Н. М., Дубовик М. Я., Гуц Е. А.

Резюме. Мочекаменная болезнь в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем современной урологии и медицины в целом. Патогенез мочекаменной болезни является многофакторным и обусловлен различными расстройствами метаболизма, в частности углеводного, основным проявлением которого является сахарный диабет.

Целью работы было исследование влияния вторичной гиперурикемии на формирование мочевых камней у пациентов с диабетическим поражением почек, по сравнению с недиабетическими нефропатиями.

Материал и методы. В исследование были включены 59 пациентов с хронической болезнью почек, из них 27 с диабетической нефропатией и 33 с недиабетической нефропатией. Всем пациентам проведено комплексное клинично-лабораторное исследование, включавшее гликозилированный гемоглобин, гликемический профиль, липидный комплекс, С-реактивный белок, уровень креатинина, мочевины, электролитов, мочевой кислоты в сыворотке крови, определялся клиренс мочевой кислоты, скорость клубочковой фильтрации, а также ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы.

Результаты и обсуждение. Мочекаменная болезнь была выявлена у 70,3 % больных с диабетическим поражением почек и у 29,6 % пациентов с недиабетической патологией. Камни имели почечную локализацию: камни лоханки почки имели место у 38,9% больных, чашечные камни - у 61,1 % пациентов. При оценке биохимических показателей, средний уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных сахарным диабетом достоверно превысил аналогичный показатель в группе пациентов с недиабетической патологией. Также уровень гиперурикемии был выше у диабетических пациентов с содержанием гликозилированного гемоглобина более 8,5%, по сравнению с пациентами с концентрацией HbA1 менее 7,5%. У пациентов с диабетической нефропатией имело место достоверное повышение уровня индекса атерогенности до 5.7 ± 1.2 .

Выводы. У больных с диабетическим поражением почек имеются предпосылки к развитию мочекаменной болезни, обусловленные развитием ряда метаболических нарушений, влияющих на функцию почек и состав мочи. Ключевыми звеньями патогенеза более частого развития уролитиаза у данной категории больных является вторичная гиперурикемия, а также нарушения углеводного и липидного метаболизма в виде гипергликемии и гиперлипидемии.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уратные камни, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, гиперурикемия

UDC 616.61-002-02:616.379-008.64]-06:616.62-003.6

Urolithiasis as a Result of Secondary Hyperuricemia in Patients with Diabetic Kidney Affection

Kolupayev S. M., Andoniev N. M., Dubovik M. Ya., Huts E. A.

Abstract. Urolithiasis is currently one of the most pressing problems of modern urology and medicine in general. The pathogenesis of urolithiasis is multifactorial and caused by various metabolic disorders, in

particular carbohydrate, the main manifestation of which is diabetes mellitus. In connection with the above, a comparative approach to the study of metabolic disorders in patients with diabetic kidney damage, in particular hyperuricemia, is relevant in order to identify possible causes of lithogenesis.

The purpose of the study is to study the effect of secondary hyperuricemia on the formation of urinary stones in patients with diabetic kidney damage, compared with non-diabetic nephropathies.

Materials and methods. The study included 59 patients with chronic kidney disease, including 27 with diabetic nephropathy and 32 with non-diabetic nephropathy. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory study, which included glycosylated hemoglobin, glycemic profile, lipid complex, C-reactive protein, serum creatinine, urea, electrolytes, uric acid, uric acid clearance, glomerular filtration rate, and ultrasound examination of the urinary system.

Results and discussion. Urolithiasis was detected in 70.3 % patients with diabetic kidney disease and in 29.6% patients with non-diabetic pathology. The stones had a renal localization: pelvic stones occurred in 38.9% patients, stones in calyces – in 61.1% patients. When assessing the biochemical parameters, the average level of uric acid in the blood serum of patients with diabetes mellitus significantly exceeded the same indicator in the group of patients with non-diabetic pathology. Also, the level of hyperuricemia was higher in diabetic patients with a glycosylated hemoglobin content of more than 8.5%, compared with patients with an HbA1 concentration of less than 7.5%. In patients of both groups compared with serum uric acid concentrations exceeding the level of 498.5 mmol/l in men and 384.2 mmol/L in women, there was a progression of arterial hypertension. In patients with diabetic nephropathy, there was a significant increase in the level of cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides, which provided an increase in the value of the atherogenicity index to 5.7 ± 1.2 .

Conclusion. In patients with diabetic kidney damage, there are prerequisites for the development of urolithiasis, due to the development of a number of metabolic disorders that affect kidney function and the composition of urine. The key links in the pathogenesis of more frequent development of urolithiasis in this category of patients are secondary hyperuricemia, as well as disorders of carbohydrate and lipid metabolism in the form of hyperglycemia and hyperlipidemia.

Keywords: urolithiasis, urate stones, chronic kidney disease, diabetes mellitus, hyperuricemia.

ORCID and contributionship:

Sergiy M. Kolupayev: 0000-0001-7128-4555 ^{A, B, D, F}

Nina M. Andoniva: 0000-0002-8122-8263 ^{A, E, F}

Maria Ya. Dubovik: 0000-0002-0964-6612 ^{B, C, D}

Olena A. Huts: 0000-0002-9042-4661 ^{B, C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Sergiy M. Kolupayev

Kharkiv National Medical University,

Department of Urology, Nephrology and Andrology n. a. A.G. Podrez

195, Moskovsky Ave., Kharkiv61037, Ukraine

tel: +380 675732314, e-mail: sm_kolupayev@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.175

УДК 617.55-056.24:611.95.001.5

Лисенко Р. Б., Ляховський В. І., Лисенко В. Р.

ОЦІНКА ПРОСТОРОВОГО РОЗПОДІЛУ МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТКАНИН ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ ЗА ДАНИМИ ХАРАКТЕРУ ЇХ ДЕФОРМУВАННЯ ПРИ МАКСИМАЛЬНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Метою роботи було дослідження змін механічних властивостей передньої черевної стінки при максимальних функціональних навантаженнях.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведене у 112 добровольців віком від 18 до 49 років, що знаходилися на обстеженні та лікуванні в хірургічному відділенні МЛДЦ "Медіон" (м. Полтава) за період із червня 2020 по травень 2021 рр. Жінок було 60 (53,6%), чоловіків – 52 (46,4%). Добровольці були на розділені на 2 групи: основна група (n=58), яким під час обстеження проведений аналіз руху і деформаційні зміни передньої черевної стінки під час максимального надування живота, та контрольна група (n=54), які були планово прооперовані лапароскопічно.

Результати дослідження показали наступні зміни механічних властивостей тканин передньої черевної стінки: середні показники деформації у поздовжньому напрямку становили 6% у осіб основної групи і 12% – контрольної; деформації у поперечному напрямку становили 3% у основній групі і 8% – у контрольній; деформація у поздовжньому напрямку перевищувала деформацію у поперечному на 38-54% (у середньому на 46%); площа передньої черевної стінки у осіб основної групи збільшувалася на 10%, а контрольної – на 22% (в середньому на 16%). Під час досліджень передня черевна стінка у поперечній орієнтації зазнавала більших напружень, ніж у поздовжній (коефіцієнт анізотропії ~2). Модуль Юнга передньої черевної стінки у сагітальній площині визначений як $23,5 \pm 2,6$ кПа, тоді як у поперечній – $42,5 \pm 7,0$ кПа. Механічні властивості тканин передньої черевної стінки людини відрізнялися вздовж і поперек білої лінії живота: модуль пружності тканин при однаковій силі впливу у поздовжньому напрямку менше, ніж у поперечному, в середньому на 44% ($p > 0,05$). Тобто поздовжня жорсткість передньої черевної стінки нижча, ніж поперечна. Максимальну міцність передня черевна стінка має впоперек білої лінії живота, а найбільшу еластичність – вздовж. Передня черевна стінка у жінок показала підвищену еластичність порівняно з чоловіками, тоді як жорсткість тканини її у чоловіків в обох

напрямах була статистично значуще вищою, ніж у жінок ($p > 0,05$).

Висновок. Реконструкція просторового розподілу механічних властивостей тканин передньої черевної стінки за даними характеру їх деформування при максимальних функціональних навантаженнях дає додаткову можливість оцінки її біомеханіки. Механічні властивості м'язово-апоневротичних структур передньої черевної стінки у людини відрізняються у поздовжньому і поперечному напрямках. Найбільшу еластичність вони мають у поздовжньому напрямку, а максимальну жорсткість і міцність – у поперечному. Міцність тканин передньої черевної стінки у чоловіків є вищою, а еластичність меншою, ніж у жінок. Зміни механічних анізотропних характеристик тканин передньої черевної стінки при максимальних функціональних навантаженнях слід враховувати при виконанні її алопластики.

Ключові слова: передня черевна стінка, механічні властивості, деформація, функціональні навантаження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною науково-дослідної роботи «Розробка сучасних науково обґрунтованих принципів стратифікації, моніторингу і прогнозування перебігу хірургічних захворювань та травм», № держ. реєстрації 0120U101176.

Вступ. Різноманітні за природою сили, що діють під час функціонального навантаження на анатомічні структури передньої черевної стінки (ПЧС) характеризуються напрямком, величиною та тривалістю їх дії. Під впливом певних зовнішніх сил, тканини ПЧС змінюють об'єм та форму за рахунок деформації розтягування, зсуву, згину або їх суперпозиції [1-11].

Визначення механічних властивостей тканин ПЧС часто вимагають детальної інформації про зміни в її структурі й функціях при різних навантаженнях [2-5, 9]. Реконструкція пружних властивостей – надійний спосіб виявлення і попередження патології м'яких біологічних тканин [2, 4, 7, 9, 11]. Аналізуючи ту чи іншу ситуацію за допомогою

методів біомеханіки, в дійсності створюється робоча імітаційна модель досліджуваного об'єкту. При цьому сподіваємося, що розроблена математична модель біомеханіки ПЧС, з одного боку, має досить багато спільного з об'єктом-оригіналом, а з іншого – дозволяє зробити корисні передбачення зі стратегії лікування на основі встановлених закономірностей деформування тканин, обчислень локалізації та амплітуд концентрацій напружень [4, 5].

Грижі ПЧС є одним із найпоширеніших і давніх хірургічних захворювань, що часто потребує додаткового застосування імплантатів. Проте, незважаючи на понад 50 років їх використання для алопластики дефектів ПЧС, повторні операції все ще необхідні майже у третини пацієнтів через розвиток рецидиву грижі. На сьогоднішній день конструкції сітчастих імплантатів зосереджені на максимізації міцності на розрив для запобігання структурному руйнуванню імплантату. Однак більшість рецидивів відбувається на межі розділу імплантат-тканина. Існує фундаментальний розрив у розумінні того, наскільки механічна невідповідність матеріалів для алопластики ПЧС та тканин людини сприяє руйнуванню цієї біологічної конструкції. Тому недостатні знання хірурга щодо механічної неоднорідності тканин ПЧС при функціональних навантаженнях може призводити до виникнення помилок у виборі виду імплантату, способу пластики та розвитку рецидиву грижі [5].

На даний час недостатньо вивчені деформаційні можливості тканин ПЧС із позицій біомеханіки, механічні властивості ПЧС при функціональних навантаженнях, особливо відповідно до гендерного диморфізму, що слугувало метою даного дослідження.

Мета дослідження: оцінити просторовий розподіл механічних властивостей тканин ПЧС за даними характеру їх деформування при максимальних функціональних навантаженнях.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведене у 112 добровольців віком від 18 до 49 років, що знаходилися на обстеженні та лікуванні в хірургічному відділенні МЛДЦ “Медіон” (м. Полтава) за період із червня 2020 по травень 2021 рр.. Жінок було 60 (53,6%), чоловіків – 52 (46,4%). Добровольці були на розділені на 2 групи: основна група (n=58), яким під час обстеження проведений аналіз руху і деформаційні зміни ПЧС під час максимального надування живота, та контрольна група (n=54), які були планово прооперовані лапароскопічно.

Групи були сформовані методом типологічного відбору за наявністю критеріїв виключення – відсутність дефектів, післяопераційних рубців ПЧС та ожиріння. Досліджені пацієнти основної групи і

контрольної групи за основними клінічними показниками, включаючи вік, стать, супутня патологія були репрезентативні.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Механічні властивості м'язово-апоневротичних тканин ПЧС досліджували в межах експериментально-визначеного фізіологічного діапазону пружних фізико-механічних властивостей [3, 4, 6, 9]. Вимірювання механічних характеристик ПЧС виконане з використанням системи дистанційного аналізу руху. Проводили наступні дії: вимірювання параметрів ПЧС у спокої – деформація тканин ПЧС, вимірювання меж їх зміщення, реконструкція механічних властивостей (порівняно з положенням у спокої). Механічні властивості ПЧС пацієнтів основної групи визначали в положенні пацієнта лежачи на спині у спокої та під час максимального надування живота, а контрольної – при виконанні лапароскопічних хірургічних втручань, лежачи на операційному столі, після інтубації та після проведення карбоксиперитонеуму з інсуфляцією вуглекислого газу в вільну черевну порожнину до тиску 12 мм рт.ст.

Сантиметровою смужкою вимірювали відстань від мечоподібного відростка до верхнього краю лона (поздовжній розмір живота) і відстань між латеральними краями прямого м'язу живота (поперечний розмір живота). Надалі, за отриманими даними, визначали площу ПЧС. Співставляли зміни цих параметрів пацієнтів основної і контрольної груп при максимальному надуванні живота із параметрами, що були отримані у спокої. Ці дані, разом із відомими товщини ПЧС кожного пацієнта, що вимірювалися ультразвуковим скануванням за допомогою УЗД апарата Mindray, включені до оцінки механічної міцності тканин ПЧС. Визначали зміни в механічних властивостях ПЧС відповідно до статі.

Для визначення наближеної оцінки величин відносного видовження ПЧС при дії внутрішньочеревного тиску розроблена аналітична модель статичної рівноваги еквівалентної за жорсткістю тонкостінної оболонки прототипу-аналогу фрагменту ЧС людини. Аналітичну модель ЧС людини представили у вигляді сферичного сегмента

неоднорідної багат шарової циліндричної тонкостінної оболонки радіусу R , товщиною h із еквівалентними геометричними та жорсткісними характеристиками. Структурну будову ПЧС людини розглядали як багат шарову оболонку складної форми, що включає в себе: шкіру, підшкірну жирову клітковину, прямі м'язи, зовнішні та внутрішні косі м'язи, поперечні м'язи, апоневроз, очеревину. Кожен шар даної моделі ПЧС має власні пружні властивості та геометричні розміри [2-4]. При створенні аналітичної моделі ПЧС вдавалися до певних спрощень і абстрагування. Типові структури ПЧС визначали як пружно-еластичні матеріали з однорідною щільністю та відповідними характеристиками міцності. Перший шар – шкіра: товщина $h_1=5$ мм із модулем пружності $E_1=0.932$ МПа, другий – підшкірний жировий прошарок: товщина $h_2=5$ мм із модулем пружності $E_2=0.1$ МПа, третій – м'язово-апоневротичний: товщина апоневрозу $h_3=6-18$ мм із модулем пружності $E_3=744.4$ МПа, товщина прямого м'язу $h_4=14$ мм із модулем пружності $E_4=0.073$ МПа, четвертий – очеревина: товщина $h_5=1$ мм із модулем пружності $E_5=0.932$ МПа. Коефіцієнт Пуассона, для всіх шарів, прийнято однаковий і рівний $\nu=0.49$. В якості силового навантаження на ПЧС задавали тиск з боку поверхні очеревини, що не перевищував $p=12$ мм рт. ст. (0.0016 МПа) згідно даних Всесвітнього Суспільства Абдомінального Компартимент Синдрому (WSACS). Значення критичного тиску для різних типів біомеханічного стану ПЧС визначали як екстремум функції $P(R)$ [1, 3, 8, 12].

Наближена оцінка відносного видовження поверхні ПЧС та напружень її шарів при заданому тиску визначена за рівнянням Лапласа для статичної рівноваги тонкостінної оболонки сферичного типу при однорідній деформації. Для вивчення рівня анізотропії і неоднорідності тканин ПЧС її властивості розглядали, як лінійно ортотропні для кожного дискретного однорідного об'єму моделі ПЧС із трьома взаємно ортогональними площинами симетрії декартової системи координат. Визначення величин для тензора пружних сталих неоднорідного тіла моделі ПЧС проводили в локальній системі координат для кожного попередньо визначеного об'єму з відомими експериментальними даними матеріальних констант для модуля пружності та коефіцієнтів поперечної деформації [6, 10, 12].

Напруження отримували за формулою: $\sigma = F/S$, де F – сила натягу в Н ($p=0.0016$ МПа), S – поперечний переріз у мм. Маючи значення максимального напруження (σ) і відносної деформації (Δ) розраховувався максимальний модуль пружності ($E^{\max}$) тканин ПЧС за формулою: $E^{\max} = \sigma^{\max} / \Delta$ [12].

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методики оцінки достовірності відмінностей в порівнюваних обстежуваних групах, методи параметричного статистичного аналізу.

Результати дослідження. Спостерігали відмінність фізико-механічних характеристик і різних тип деформації тканин ПЧС при максимальних навантаженнях від аналогічних параметрів у спокої. Дані дослідження показали наступні зміни механічних властивостей тканин ПЧС: середні показники деформації у поздовжньому напрямку становили 6% у осіб основної групи і 12% – контрольної; деформації у поперечному напрямку становили 3% у осіб основної і 8% – контрольної груп ($p > 0.05$). Деформація в поперечному напрямку була меншою за деформацію в поздовжньому напрямку на 38-54%, у середньому на 46% ($p=0.05$). Площа ПЧС у досліджуваних основної групи збільшувалася на 8-12%, в середньому на 10%, а у осіб контрольної – на 16-22%, в середньому на 18% ($p > 0.03$).

Розрахунки вказують, що тиск у животі біля 16 кПа відповідає двовісним силам приблизно 3,2 Н/мм у поперечному та 1,4 Н/мм у поздовжньому напрямку. Під час досліджень ПЧС у поперечній орієнтації зазнавала більших напружень, ніж у поздовжній (коефіцієнт анізотропії ~ 2). Модуль Юнга ПЧС у сагітальній площині визначений як $23,5 \pm 2,6$ кПа, тоді як у поперечній – $42,5 \pm 7,0$ кПа. Механічні властивості тканин ПЧС людини відрізнялися вздовж і поперек білої лінії живота: модуль пружності тканин ПЧС, при однаковій силі впливу, у поздовжньому напрямку менше, ніж у поперечному в середньому на 44% ($p > 0.05$). Тобто поздовжня жорсткість ПЧС нижча, ніж поперечна. Максимальну міцність ПЧС має впоперек білої лінії живота, а найбільшу еластичність – вздовж. ПЧС у жінок показала підвищену еластичність порівняно з чоловіками, тоді як жорсткість тканини ПЧС у чоловіків в обох напрямках була статистично значуще вищою, ніж у жінок ($p > 0.05$).

Обговорення отриманих результатів. ПЧС – це складна структура, де зазвичай найбільш часто формуються грижі. Знання її механічної поведінки має важливе значення для проектування вибору алопластики та зменшення ризику рецидиву [4, 5, 9]. Представлені результати досліджень механічних властивостей тканин ПЧС та її функціональних параметрів дозволили надати їх математичне описання, що може бути застосовано для визначення основних закономірностей механічної поведінки ПЧС та вирішення прикладних клінічних задач, зокрема пошуку оптимального виду способу алопластики при її дефектах.

Тканини ПЧС є гіперпружними матеріалами з великими деформаціями та переміщеннями [3, 4, 6, 8, 10, 11]. При дослідженні тканин ПЧС добровольців у поздовжній орієнтації, вона виявляла більшу еластичність, демонструвала більшу деформацію, але й більшу жорсткість порівняно з тканинами, випробуваними у поперечній орієнтації. Виявлені реакції на подовження ПЧС людини при максимальних навантаженнях показали нелінійну пружну анізотропну поведінку, як це часто спостерігається в м'яких біологічних тканинах. При максимальних фізіологічних навантаженнях виявляється співвідношення приблизно 2:1 між поздовжнім і поперечним напрямками.

Отримані дані свідчать, що зменшення жорсткості ПЧС у сагітальному напрямку при максимальних функціональних навантаженнях може створювати несприятливі біомеханічні умови для функціонування біомеханічної системи ПЧС із імплантатами при виконанні алопластики із застосуванням сіток із анізотропними властивостями. Отже, для попередження розвитку рецидиву, необхідно враховувати механічну неоднорідність тканин ПЧС й анізотропію її пружно-еластичних властивостей у різних напрямках при функціональних навантаженнях при виконанні алопластики ПЧС із приводу дефектів при виборі виду імплантату та особливостей його розташування. При плануванні алопластики з приводу дефектів ПЧС функціональну взаємодію сітчастого імплантату з м'язово-апоневротичними структурами ПЧС можливо моделювати шляхом співставлення їх механічних властивостей, які включають умовні модулі пружності і напруження у відповідних напрямках.

Певні дослідження також показали, що такі тканини, як *linea alba* [9-11], демонструють багато відмінностей у механічних властивостях, припускаючи, що місце імплантації також може відігравати ключову роль в успіху або невдачі алопластики

ПЧС. Таким чином, взаємозв'язки між механічними характеристиками імплантатів, так і тканин ПЧС людини під час пластики, не повністю зрозумілі, і необхідні додаткові дослідження для встановлення вказівок щодо ідеальних характеристик цих імплантатів [4, 5, 9, 11].

Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що сітчасті імплантати, що застосовуються при виконанні алопластики ПЧС, також повинні бути орієнтовані в тілі пацієнта за найбільш еластичною віссю в поздовжній орієнтації та за найміцнішою віссю - в поперечній орієнтації. Отже, співпадіння механічних властивостей сітчастого імплантату і тканин ПЧС, що мають бути укріплені, може мінімізувати градієнти напруження і вірогідність виникнення рецидивів.

Висновок. Реконструкція просторового розподілу механічних властивостей тканини ПЧС за даними характеру їх деформування при максимальних функціональних навантаженнях дає додаткову можливість оцінки біомеханіки ПЧС. Механічні властивості м'язово-апоневротичних структур ПЧС у людини відрізняються у поздовжньому і поперечному напрямках. Найбільшу еластичність вони мають у поздовжньому напрямку, а максимальну жорсткість і міцність – у поперечному. Міцність тканин ПЧС у чоловіків є вищою, а еластичність меншою, ніж у жінок. Зміни механічних анізотропних характеристик тканин ПЧС при максимальних функціональних навантаженнях слід враховувати при виконанні методики алопластики ПЧС.

Перспективи подальших досліджень. Отримані в ході роботи результати потребують подальшого ретельного аналізу біомеханічних властивостей різних тканинних структур ПЧС людини в залежності від статі, віку та локалізації. Слід дослідити потенційну механічну невідповідність між різновидами сітчастих імплантатів та тканинами ПЧС.

References

1. Albaut GN, Xarinova NV. Koncentraciya napryazheniya i deformaciy v elastomerax [Concentration of stresses and deformations in elastomers]. *Nadezhnost' dolgovechnost mashyn y sooruzheniy*. 2006; 26: 135-141. [Russian]
2. Baga DK, Lazarev SM, Lebedeva EA. Byomekhanicheskiye svoystva tkany beloy lynyy zhyvota v norme y pri modelirovaniye v ney gryghevyykh otverstiy [The biomechanical properties of the tissue of the white lines of the abdomen normally and when simulating the hernial holes in it]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im II Mechnikova*. 2008; 1: 110–114. [Russian]
3. Berezovskiy VA. Byofizicheskyye kharakterystiky tkanej cheloveka. *Spravochnyyk* [Biophysical characteristics of human tissues. Directory]. K: Naukova dumka; 1990. 224 s. [Russian]
4. Kryshchuk MH, Lysenko RB. Biomekhanika perednoi cherevnoi stinky liudyny z implantatamy pry funktsionalnykh navantazhenniakh [Biomechanics of the anterior abdominal wall of a person with implants in functional loads]. *Visnyk NTUU "KPI". Seriya mashynobuduvannia*. 2014; 3(72): 201-207. [Ukrainian]
5. Lysenko RB. Zastosuvannia elementiv konstruiuvannia pry aloplastytsi defektiv cherevnoi stinky [Application of structuring elements with aloplastic defects of the abdominal wall]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk UMMA*. 2013; (41): 21-24. [Ukrainian]

6. Pashkovyn TN, Sarvazyan AP. Mekhanycheskiye kharakterystiky myagkykh byologicheskikh tkanej [Mechanical characteristics of soft biological tissues]. *Byomekhanyka*. 2009; 3: 105–115. [Russian]
7. Czaplyn SN. *Byomekhanyka perednej bryushnoj stenki, vybor optimalnogo operatsionnogo dostupa i tekhniki zakrytya laparotomnoj rany* [Biomechanics of the front abdominal wall, the choice of optimal access and equipment of the closure of a laparotomy wound]. Abstr. PhD. (Med.). M; 2011. 24 p. [Russian]
8. Korobeynikov SN. Objective tensor rates and applications in formulation of hyperelastic relations. *J Elasticity*. 2008; 93(2): 105-140. doi: 10.1007/s10659-008-9166-0
9. Förstemann T, Trzewik J, Hamm-Lippstadt H. Forces and deformations of the abdominal wall - a mechanical and geometrical approach to the linea alba. *J Biomechanics*. 2011; 44(4): 600-6. PMID: 21130459. doi: 10.1016/j.jbiomech.2010.11.021
10. Jourdan A, Le Troter A, Daude P, Rapacchi S, Masson C, Bège T, et al. Semiautomatic quantification of abdominal wall muscles deformations based on dynamic MRI image registration. *NMR Biomed*. 2021; 34(4): e4470. PMID: 33525062. doi: 10.1002/nbm.4470
11. Astruc L, De Meulaere M, Witz J, Brieu M. Characterization of the anisotropic mechanical behavior of human abdominal wall connective tissues. *J Mech Behav Biomed*. 2018; 82(3): 413-418. PMID: 29567529. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.03.012
12. Pysarenko GS, Yakovlev AP, Matveev VV. *Spravochnyk po soprotivlenyyu materialov* [Material Resistance Directory]. 2-e izd, pererab i dop. K: Naukova dumka; 1988. 736 p. [Russian]

УДК 617.55-056.24:611.95.001.5

ОЦЕНКА ПРОСТРАНСТВЕННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТКАНЕЙ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПО ДАННЫМ ХАРАКТЕРА ИХ ДЕФОРМИРОВАНИЯ ПРИ МАКСИМАЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАГРУЗКАХ

Лысенко Р. Б., Ляховский В. И., Лысенко В. Р.

Резюме. Целью работы было исследование изменений механических свойств передней брюшной стенки при максимальных функциональных нагрузках.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено у 112 добровольцев в возрасте от 18 до 49 лет, находившихся на обследовании и лечении в хирургическом отделении МЛДЦ «Медион» (г. Полтава) за период с июня 2020 по май 2021 гг.. Женщин было 60 (53,6 %), мужчин - 52 (46,4%). Добровольцы были разделены на 2 группы: основная группа (n=58), которым во время обследования проведен анализ движения и деформационных изменений передней брюшной стенки во время максимального надувания живота; и контрольная группа (n=54), которые были планово прооперированы лапароскопически.

Результаты исследования показали следующие изменения механических свойств тканей передней брюшной стенки: средние показатели деформации в продольном направлении составили 6% у лиц основной группы и 12% - контрольной; деформации в поперечном направлении составили 3% в основной группе и 8% - в контрольной; деформация в продольном направлении превышала деформацию в поперечном на 38-54% (в среднем на 46%); площадь передней брюшной стенки у лиц основной группы увеличивалась на 10%, а в контрольной - на 22% (в среднем на 16%). Во время исследований передняя брюшная стенка в поперечной плоскости испытывала большее напряжение, чем в продольной (коэффициент анизотропии ~2). Модуль Юнга передней брюшной стенки в сагиттальной плоскости определен как $23,5 \pm 2,6$ кПа, тогда как в поперечной - $42,5 \pm 7,0$ кПа. Механические свойства тканей передней брюшной стенки человека отличались вдоль и поперек белой линии живота: модуль упругости тканей, при одинаковой силе воздействия, в продольном направлении меньше, чем в поперечном в среднем на 44% ($p > 0,05$). То есть продольная жесткость передней брюшной стенки ниже, чем поперечная. Максимальную прочность передняя брюшная стенка имеет в поперечном направлении к белой линии живота, а наибольшую эластичность - вдоль. Передняя брюшная стенка у женщин имела повышенную эластичность по сравнению с мужчинами, тогда как жесткость тканей ее у мужчин в обоих направлениях была статистически значимо выше, чем у женщин ($p > 0,05$).

Вывод. Реконструкция пространственного распределения механических свойств тканей передней брюшной стенки по данным характера их деформирования при максимальных функциональных нагрузках дает дополнительную возможность оценки ее биомеханики. Механические свойства мышечно-апоневротических структур передней брюшной стенки человека отличаются в продольном и поперечном направлениях. Наибольшую эластичность они имеют в продольном направлении, а максимальную жесткость и прочность – в поперечном. Прочность тканей передней брюшной стенки у мужчин выше, а эластичность меньше, чем у женщин. Изменения механических анизотропных характеристик тканей

передней брюшной стенки при максимальных функциональных нагрузках следует учитывать при выполнении ее аллопластики.

Ключевые слова: передняя брюшная стенка, механические свойства, деформация, функциональные нагрузки.

UDC 617.55-056.24:611.95.001.5

Assessment of the Spatial Distribution of Mechanical Properties of the Tissue of Anterior Abdominal Wall at Maximum Functional Load

Lysenko R. B., Liakhovskyi V. I., Lysenko V. R.

Abstract. *The purpose of the study was to investigate the changes in the mechanical properties of the anterior abdominal wall at maximum functional loads.*

Materials and methods. The study was conducted on 112 volunteers aged 18 to 49 years old who were examined and treated in the surgical department of the Medical Diagnostic and Treatment Center «Medion» Poltava for the period from June 2020 to May 2021. There were 60 women (53.6 %), and 52 (46.4%) men. Volunteers were divided into 2 groups: the main group (n=58), which underwent the analysis of movement and deformation changes of the anterior abdominal wall during maximal abdominal inflation during the examination, and the control group (n=54), which were operated laparoscopically due to the schedule.

Results and discussion. The results of the study showed the following changes in the mechanical properties of the tissues of the anterior abdominal wall: the average deformation in the longitudinal direction was 6% in the main group and 12% in the control one; deformations in the transverse direction were 3% in the main group and 8% in the control group; deformation in the longitudinal direction exceeded the deformation in the transverse by 38-54% (on average by 46%); the area of the anterior abdominal wall in the main group increased by 10%, and in the control one – by 22% (on average by 16%). During the studies, the anterior abdominal wall underwent greater stresses in the transverse orientation than in the longitudinal one (anisotropy coefficient ~2). The Young's modulus of anterior abdominal wall in the sagittal plane is defined as 23.5±2.6 kPa, while in the transverse – 42.5±7.0 kPa. The mechanical properties of human anterior abdominal wall tissues differed along and across the white line of the abdomen: the modulus of elasticity of anterior abdominal wall tissues, with the same force of impact, in the longitudinal direction is less than the transverse average of 44% (p > 0.05). That is, the longitudinal stiffness of the anterior abdominal wall is lower than the transverse one. The maximum strength of the anterior abdominal wall is across the white line of the abdomen, and the greatest elasticity – along. The anterior abdominal wall in women showed increased elasticity compared to men, while the stiffness of the anterior abdominal wall tissue in men in both directions was statistically significantly higher than in women (p > 0.05).

Conclusion. Reconstruction of the spatial distribution of the mechanical properties of anterior abdominal wall tissues according to the nature of their deformation at maximum functional loads provides an additional opportunity to assess the biomechanics of anterior abdominal wall. The mechanical properties of the musculo-aponeurotic structures of anterior abdominal wall in humans differ in the longitudinal and transverse directions. They have the greatest elasticity in the longitudinal direction, and the maximum rigidity and strength in the transverse direction. The strength of the anterior abdominal wall tissue in men is higher, and the elasticity is less than in women. Changes in the mechanical anisotropic characteristics of anterior abdominal wall tissues at maximum functional loads should be taken into account when performing the anterior abdominal wall alloplasty technique.

Keywords: anterior abdominal wall, mechanical properties, deformation, functional load.

ORCID and contributionship:

Vitalii Liakhovskyi: 0000-0003-1551-4891^{A,E,F}

Ruslan Lysenko: 0000-0002-4017-4940^{A,B,D}

Vladislav Lysenko: 0000-0003-3071-8016^{B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Vitalii Liakhovskyi**

Poltava state medical university,

Department of Surgery № 1

9, Navrotsky St., apt.15, Poltava 36002, Ukraine

tel: +380505222319, e-mail: 660726@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОЦІНКА ВПЛИВУ АКТИВНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ В СХЕМІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ВІДНОВЛЕННЯ МОТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ПІСЛЯ МОЗКОВОГО ПІВКУЛЬОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Церебральний інсульт – «глобальна епідемія», яка займає провідне місце в структурі причин інвалідизації дорослого населення більшості країн світу, має велике медико-соціальне й економічне значення, тому ця проблема гостро актуальна в усьому світі і становить пріоритетний напрямок наукових досліджень та постійно вивчається. Якнайшвидший початок реабілітаційних заходів покращує функціональний вихід і знижує ризик повторних інсультів.

Метою роботи була оцінка впливу активного реабілітаційного лікування в схемі комплексної терапії пацієнтів із мозковим півкульовим ішемічним інсультом на динаміку відновлення моторних порушень, дослідження їх кореляційних зв'язків.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 138 пацієнтів: 30 практично здорових осіб ($n=30$) та 108 осіб із мозковим півкульовим ішемічним інсультом ($n=108$), які в ході роботи були розділені на дві групи: перша група ($n=48$), у лікуванні яких застосовувалися загальноприйняті «класичні» заходи із використанням медикаментозної терапії та друга група ($n=60$), пацієнтам якої додатково було призначено й проведено два курси реабілітаційного лікування із використанням методів активної реабілітації. Скринінг проводили із застосуванням міжнародних стандартизованих діагностичних шкал: National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale, Barthel Activities of Daily Living Index, Berg Balance Scale, Modified Ashworth Scale на 3-7 день, 30-й день, 90-й день, 180-й день мозкового півкульового ішемічного інсульту.

Результати. У ході роботи, із застосуванням сучасних статистичних методів, було проведено аналіз структури моторних порушень до та після лікування, визначення достовірності змін показників, які демонструють динаміку функціонального відновлення під впливом активної реабілітації, проаналізовано кореляційні зв'язки показників моторних порушень у досліджуваних групах.

Висновки. Отримані результати показують, що застосування методів активної реабілітації в схемі комплексного лікування пацієнтів у гострому та відновному періодах мозкового півкульового

ішемічного інсульту суттєво сприяє підвищенню ефективності відновлення моторних функцій після гострої церебральної катастрофи.

Ключові слова: інфаркт мозку, півкульовий ішемічний інсульт, моторні порушення, фізична терапія, функціональне відновлення, нейрореабілітація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету «Вплив комплексної фізичної (медичної) реабілітації на моторні, когнітивні й психоемоційні порушення при гострій цереброваскулярній патології: оптимізація діагностики, прогнозування та лікування з обґрунтуванням диференційованого підходу», № державної реєстрації 0120U105395.

Вступ. Церебральний інсульт – «глобальна епідемія», яка займає провідне місце в структурі причин інвалідизації дорослого населення більшості країн світу, має велике медико-соціальне й економічне значення, тому ця проблема гостро актуальна в усьому світі і становить пріоритетний напрямок наукових досліджень та постійно вивчається [1-5].

У клінічній картині мозкового півкульового ішемічного інсульту (МПІІ) переважає вогнищевий неврологічний дефіцит, найпоширенішим із якого є різного ступеня вираженості пірамідний синдром за гемітипом, крім якого при гемісферних інсультах також особливо актуальними є різного ступеня вираженості когнітивні й тривожно-депресивні порушення [6-11].

Якнайшвидший початок реабілітаційних заходів покращує функціональний вихід і знижує ризик повторних інсультів [12, 13]. Активація й реабілітація осіб із інсультом має починатися з перших діб перебування пацієнта в інсультному відділенні, відразу після стабілізації основних вітальних функцій (дихання й гемодинаміки), а індивідуальна реабілітаційна програма має включати повторення та інтенсивне використання завдань так часто,

як можливо, з урахуванням індивідуальних потреб і толерантності пацієнта до навантажень [14-16].

Фізичні тренування повинні бути включені в систему лікування постінсультних пацієнтів, оскільки покращують функціональну спроможність, здатні підвищити рівень повсякденної активності, а також зменшують ризик подальших серцево-судинних подій та мають вторинно-профілактичний характер [17, 18].

З метою оцінки функціонального стану пацієнта, скринінгу та динамічної діагностики моторних порушень рекомендоване використання міжнародних стандартизованих шкал, зокрема Шкали тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), модифікованої шкали Пенкіна (Modified Rankin Scale – mRS), якими у своїй практиці повинні послуговуватися клініцисти [14, 19]. До речі, mRS позитивно відрізняється не тільки високим рівнем збігу оцінок між окремими рейтерами, а й зрозумілою демонстрацією практично повного спектру обмежень активності у пацієнтів після інсульту [20]. Так само у веденні пацієнтів після інсульту доцільно застосовувати шкалу Бартеля, або Індекс активності в повсякденному житті (Barthel Activities of Daily Living Index – Barthel ADL Index), який застосовується для дослідження функціональних порушень у хворих, що перенесли інсульт. Індекс спроможності до самообслуговування Бартеля має добре встановлені клініметричні властивості та забезпечує реальний вимір залишкового дефіциту, а отже є показовим у веденні постінсультних пацієнтів [21-23].

Ще однією шкалою, якою часто в своїй практиці послуговуються клініцисти – шкала балансу Берга (Berg Balance Scale – BBS) – виправданий показник порушення балансу, який використовується при оцінці балансу в пацієнтів після інсульту [24].

З метою оцінки постінсультної спастичності, яка є надзвичайно поширеною проблемою як гострого, так і відновного періодів, використовують модифіковану шкалу спастичності Ашворта (Modified Ashworth Scale – mAS), яка в ряді досліджень показала себе як валідний інструмент клінічної оцінки спастичності [25].

Ключовими принципами реабілітації є максимально ранній початок, постійність і систематичність, етапність та комплексність, активна участь у реабілітації хворого й членів його сім'ї [26].

Стандартизовані інструменти для оцінювання стану постінсультних пацієнтів у період реабілітації дозволяє визначити функціональний стан хворого, рівень його активності, можливість інтегрування в соціальне середовище, тощо, а вибір відповідних стандартизованих інструментів залежить від

основних порушень у пацієнта, практичності, актуальності, а також мети реабілітації. Рання терапевтична оцінка також може сприяти отриманню початкових прогностичних ознак щодо відновлення функціонування або повсякденної активності, що, окрім визначення мети реабілітаційного підходу, дозволяє обрати найбільш оптимальні та індивідуальні методи терапії [12, 27].

Метою роботи була оцінка впливу активно-го реабілітаційного лікування в схемі комплексної терапії пацієнтів із МПІІ на динаміку відновлення моторних порушень, дослідження їх кореляційних зв'язків.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 138 пацієнтів: 30 практично здорових осіб (контрольна група, $n=30$) без перенесених гострих порушень мозкового кровообігу (анамнестично й нейровізуалізаційно), із яких 53,33% чоловіків ($n=16$) та 46,67% жінок ($n=14$), середній вік пацієнтів у групі становив $57,9 \pm 1,45$ років та 108 осіб із діагнозом МПІІ ($n=108$), із яких 62,96% чоловіків ($n=68$) та 37,04% жінок ($n=40$), середній вік пацієнтів у групі – $58,4 \pm 0,76$ років.

Дослідження проводилося на базі Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» та Центру неврології і реабілітації «Lytvynenko Clinic».

У ході дослідження пацієнтів із МПІІ було розділено на дві групи: перша – група 1 ($n=48$, середній вік – $59,04 \pm 1,29$ років); друга – група 2 – із застосуванням методів активної реабілітації ($n=60$, середній вік – $57,88 \pm 0,91$). У лікуванні пацієнтів першої групи застосовувалися загальноприйняті «класичні» заходи із використанням медикаментозної терапії відповідно до чинного клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам із ішемічним інсультом (Наказ Міністерства охорони здоров'я України №602 від 03.08.2012), а пацієнтам другої групи додатково було призначено та проведено два курси реабілітаційного лікування із використанням методів активної реабілітації після першого та після третього оглядів (заняття з фізичним терапевтом 2 години щодня впродовж 21 дня). Оцінювання проводили із застосуванням міжнародних стандартизованих шкал: для оцінки моторних порушень використовували NIHSS, Barthel ADL Index, mRS, BBS, mAS. Період спостереження – півроку. Тестування проводилося на 3-7 день, 30-й день, 90-й день, 180-й день МПІІ.

За результатами NIHSS – до 5 балів оцінювали як легкий інсульт, 6-13 балів – інсульт середньої тяжкості, 14-20 балів – тяжкий інсульт, більше 20 балів – дуже тяжкий інсульт. Оцінка за

Barthel ADL Index до 49 балів відповідає тяжкій інвалідності й залежності від сторонньої допомоги, 50-74 бали свідчать про помірну інвалідність, 75-100 балів відповідає мінімальному обмеженню або відновленню втрачених неврологічних функцій. Оцінка за mRS 0 балів свідчить про відсутність симптомів; 1 бал – відсутність суттєвої функціональної неспроможності, незважаючи на наявність симптомів, здатність до виконання повсякденних обов'язків і буденної активності; 2 бали – легке порушення функціональної спроможності, нездатність до минулої активності, але збережена здатність до обслуговування власних потреб без сторонньої допомоги; 3 бали – помірне порушення функціональної спроможності, необхідність деякої сторонньої допомоги, збережена здатність ходити без сторонньої допомоги; 4 бали – помірно-тяжке порушення функціональної спроможності, нездатність ходити без сторонньої допомоги і самостійно задовольняти фізіологічні потреби; 5 балів – важка функціональна неспроможність, «прикутість» до ліжка, нетримання сечі та калу, потреба в постійному нагляді та увазі. При огляді на 3-7 день після МПІІ, пацієнти з балом за NIHSS більше 20 балів, за mRS – 0 і 5 балів у дослідження не включалися.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакету прикладних програм «SPSS», «Statistica 6.0», методів описової статистики та статистичного аналізу. Зокрема, описова статистика представлена у вигляді середнього $\pm$ стандартної помилки середнього ($M \pm m$); для оцінки міжгрупових відмінностей використовували U-тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Для оцінки динамічних змін усередині груп застосовували непараметричний тест Вілкоксона (Wilcoxon) для парних величин. Кореляційний зв'язок між кількісними показниками оцінювали за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (Spearman). Для оцінки взаємозв'язків між якісними показниками використовували критерій χ^2 за Пірсоном (Pearson). Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

У ході дослідження у всіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні та були дотримані Правила гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, вимоги Міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації прав людини, «Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину», Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» зі змінами, Наказів Міністерства охорони здоров'я України, Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу вченого України, чинного законодавства.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналізуючи структуру моторних порушень пацієнтів групи 1 та групи 2 на 3-7 день МПІІ за NIHSS, установлено, що в групі 1 усі пацієнти ($n=48$) мали середньотяжкий ступінь інсульту, в групі 2 такий показник мали 98,3% (59/60) пацієнтів і в 1,7% (1/60) – тяжкий інсульт. При огляді через півроку в групі 1 бали за NIHSS, що відповідали легкому ступеню спостерігалися в 56,25% (27/48), середньому – 43,75% (21/48), тоді як у групі 2 середній ступінь мали 15% (9/60), а легкий – 85% (51/60). Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості за шкалою NIHSS відображено на **рис. 1**.

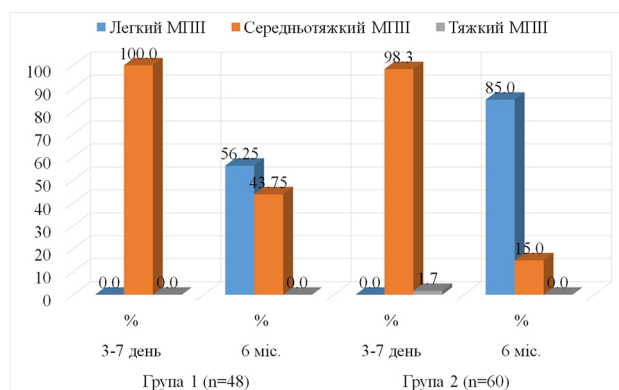


Рис. 1. NIHSS: розподіл пацієнтів за ступенем порушень на початку лікування та через півроку, %

При аналізі функціональної активності в повсякденному житті пацієнтів групи 1 та групи 2 на 3-7 день МПІІ за Barthel ADL Index, установлено, що в групі 1 54,2% (26/48) пацієнтів мали бал, що відповідає тяжкій інвалідності й залежності від сторонньої допомоги, 35,4% (17/48) мали бали, що свідчать про помірну інвалідність та 10,4% (5/48) з мінімальним обмеженням моторних функцій; у групі 2 тяжкий ступінь мали 53,3% (32/60) осіб, помірний – 41,7% (25/60), легкий – 5% (3/60). Тоді як при огляді через півроку в групі 1 легкий ступінь мали 66,7% (32/48), помірний – 33,3% (16/48), а в групі 2 через 6 міс. легкий ступінь мали 96,7% (58/60), помірний – 3,3% (2/60), бали, що відповідали б тяжкому ступеню інвалідизації при огляді через 6 міс. були відсутні в обох групах. Розподіл пацієнтів за ступенем інвалідизації за шкалою Barthel ADL Index відображено на **рис. 2**.

При аналізі структури функціональних порушень пацієнтів групи 1 та групи 2 на 3-7 день МПІІ за mRS, установлено, що в групі 1 14,6% (7/48) пацієнтів мали бал, що відповідає легкому порушенню функціональної спроможності, 56,2% (27/48) мали помірне функціональне обмеження та 29,2% (14/48) – помірно-важке порушення функціональної спроможності; у групі 2 помірно-важкий ступінь мали 33,3% (20/60) осіб, помірний – 60% (36/60), легкий – 6,7% (4/60). При огляді через півроку в

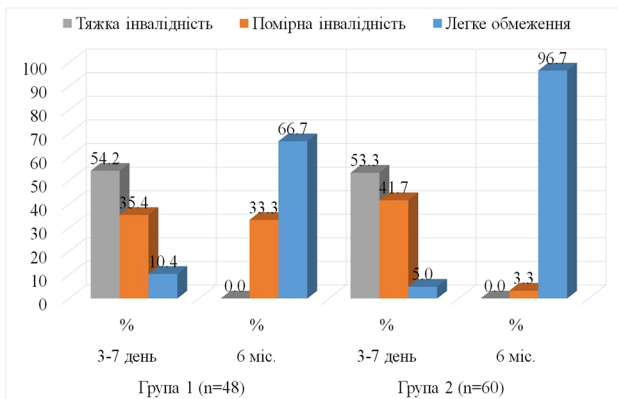


Рис. 2. Barthel ADL Index: розподіл пацієнтів за ступенем інвалідизації на початку лікування та через півроку, %

групі 1 2,1% (1/48) мали несуттєве обмеження, легке – 39,6% (19/48), помірне – 52,1% (25/48) та помірно-важке – 6,2% (3/48) осіб, тоді як у групі 2 через 6 міс. несуттєве обмеження мали 43,3% (26/60), легке – 45% (27/60), помірне – 11,7% (7/60), а балів що відповідали б помірно-важкому ступеню в пацієнтів групи 2 при огляді через півроку не спостерігалось. Розподіл пацієнтів за ступенем функціональної спроможності за mRS відображено на **рис. 3**.

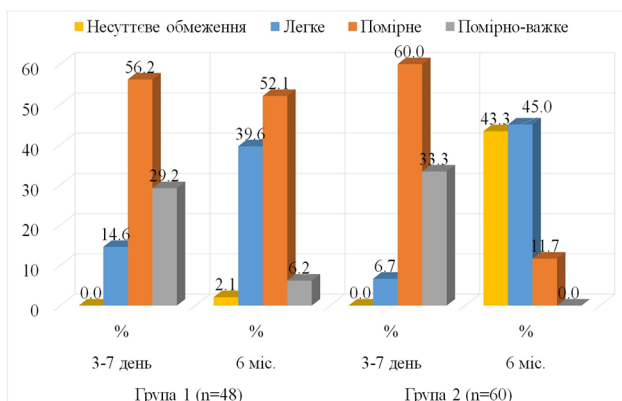


Рис. 3. mRS: розподіл пацієнтів за ступенем функціональної спроможності на початку лікування та через півроку, %

При порівнянні груп за віком і статтю статистично значимих відмінностей не виявлено. Також була відсутня статистично значима різниця між першою та другою групами за показниками всіх шкал при огляді на 3-7 день: NIHSS – 9,58 (95% ДІ = 9,09 – 10,08) бали проти 9,68 (95% ДІ = 9,24 – 10,13) балів відповідно ($p=0,81$); Barthel ADL Index – 47,4 (95% ДІ = 42,02 – 52,77) бали проти 46,58 (95% ДІ = 42,15 – 51,01) балів відповідно ($p=0,84$); mRS – 3,15 (95% ДІ = 2,96 – 3,33) бали проти 3,27 (95% ДІ = 3,12 – 3,41) балів відповідно ($p=0,35$); BBS – 25,63 (95% ДІ = 22,76 – 28,49) бали проти 25,42 (95% ДІ = 23,0 – 27,83) балів відповідно ($p=0,99$); mAS – 1,29 (95% ДІ = 1,16 – 1,42) бали

проти 1,27 (95% ДІ = 1,14 – 1,39) балів відповідно ($p=0,67$).

При дослідженні показників моторного статусу за mRS, BBS, mAS між контрольною групою осіб та досліджуваними групами пацієнтів на 3-7 день після перенесеного гострого МПІІ за всіма шкалами виявлено статистично значимі міжгрупові відмінності ($p<0,01$).

При огляді на 30-й день після МПІІ за показниками «моторних» шкал спостерігалась статистично значима різниця між першою та другою групами: NIHSS – 7,35 (95% ДІ = 7,0 – 7,71) бали проти 6,33 (95% ДІ = 6,1 – 6,56) балів відповідно ($p<0,0001$); Barthel ADL Index – 65,52 (95% ДІ = 62,87 – 68,17) бали проти 72,67 (95% ДІ = 70,59 – 74,74) балів відповідно ($p=0,00015$); mRS – 2,92 (95% ДІ = 2,71 – 3,13) бали проти 2,58 (95% ДІ = 2,43 – 2,73) балів відповідно ($p=0,018$); BBS – 32,94 (95% ДІ = 31,31 – 34,57) бали проти 36,12 (95% ДІ = 34,69 – 37,54) балів відповідно ($p=0,0024$); mAS – 2,04 (95% ДІ = 1,89 – 2,2) бали проти 1,42 (95% ДІ = 1,29 – 1,54) балів відповідно ($p<0,0001$).

При оцінці на 90-й день у групі 1 спостерігалось гірше відновлення моторних функцій порівняно з групою 2, при статистично значимій позитивній динаміці за показниками всіх шкал: NIHSS – 6,06 (95% ДІ = 5,72 – 6,41) бали проти 4,98 (95% ДІ = 4,71 – 5,26) балів відповідно ($p<0,0001$); Barthel ADL Index – 70,52 (95% ДІ = 68,84 – 72,2) бали проти 79,42 (95% ДІ = 77,8 – 81,03) балів відповідно ($p<0,0001$); mRS – 2,73 (95% ДІ = 2,56 – 2,9) бали проти 1,77 (95% ДІ = 1,6 – 1,94) балів відповідно ($p<0,0001$); BBS – 33,56 (95% ДІ = 32,46 – 34,66) бали проти 37,75 (95% ДІ = 36,92 – 38,58) балів відповідно ($p<0,0001$); mAS – 1,94 (95% ДІ = 1,8 – 2,07) бали проти 1,18 (95% ДІ = 1,08 – 1,28) балів відповідно ($p<0,0001$).

Аналогічна до попереднього оцінювання ситуація спостерігалась й при тестуванні через півроку після гострої мозкової катастрофи, що вказувала на достовірно краще відновлення порушених моторних функцій після МПІІ під впливом методів активної реабілітації. Так, при оцінці пацієнтів за досліджуваними шкалами на 180-й день отримано наступні значення в групі 1 проти групи 2: NIHSS – 5,46 (95% ДІ = 5,07 – 5,85) бали проти 3,93 (95% ДІ = 3,61 – 4,26) балів відповідно ($p<0,0001$); Barthel ADL Index – 74,06 (95% ДІ = 72,16 – 75,97) бали проти 83,83 (95% ДІ = 82,43 – 85,24) балів відповідно ($p<0,0001$); mRS – 2,63 (95% ДІ = 2,44 – 2,81) бали проти 1,68 (95% ДІ = 1,51 – 1,85) балів відповідно ($p<0,0001$); BBS – 36,08 (95% ДІ = 34,88 – 37,29) бали проти 42,45 (95% ДІ = 41,04 – 43,86) балів відповідно ($p<0,0001$);

mAS – 1,94 (95% ДІ = 1,8 – 2,07) бали проти 1,07 (95% ДІ = 0,96 – 1,17) балів відповідно ($p < 0,0001$).

Динаміка відновлення моторних порушень у пацієнтів досліджуваних груп показана на **рис. 4-8**.

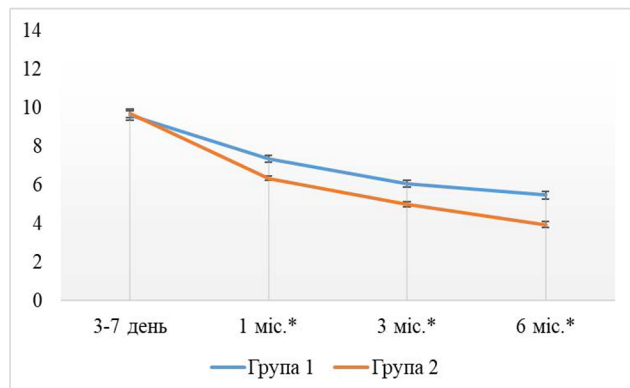


Рис. 4. Середні значення (з планками похибок) балів за шкалою NIHSS у динаміці в пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: * – доведена різниця між показниками груп ($p < 0,05$).

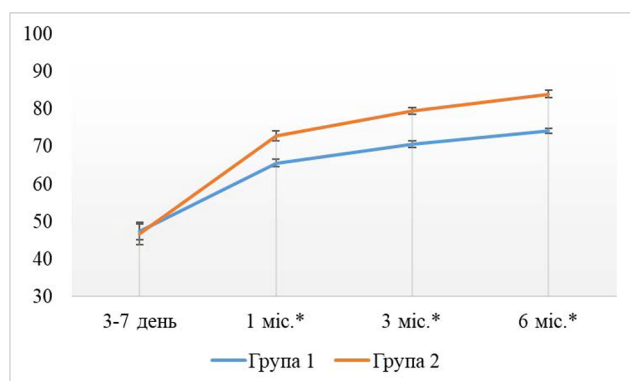


Рис. 5. Середні значення (з планками похибок) балів за шкалою Barthel ADL Index у динаміці в пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: * – доведена різниця між показниками груп ($p < 0,05$).

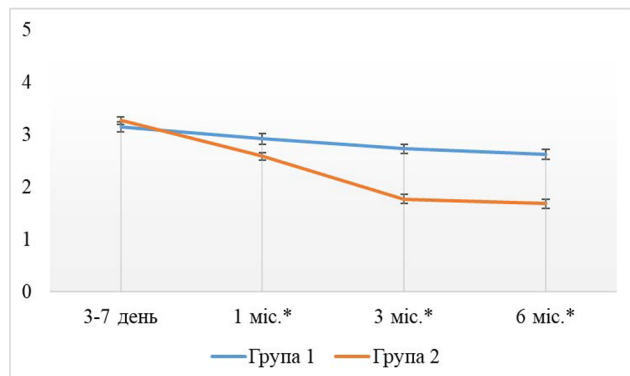


Рис. 6. Середні значення (з планками похибок) балів за шкалою mRS у динаміці в пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: * – доведена різниця між показниками груп ($p < 0,05$).

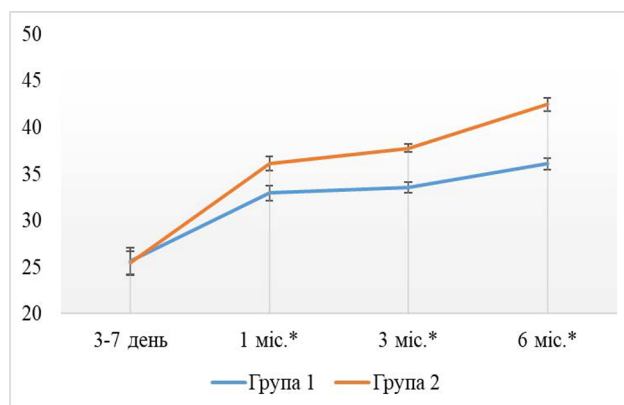


Рис. 7. Середні значення (з планками похибок) балів за шкалою BBS у динаміці в пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: * – доведена різниця між показниками груп ($p < 0,05$).

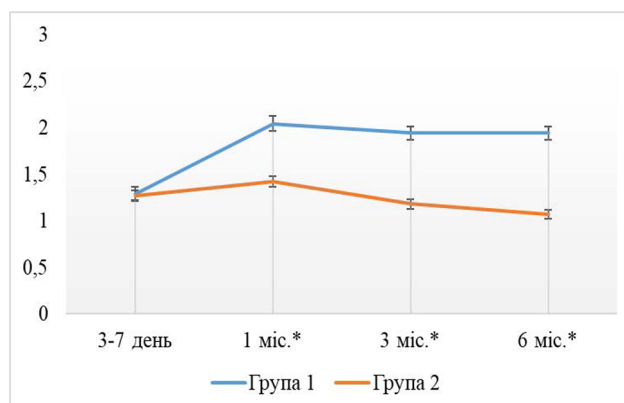


Рис. 8. Середні значення (з планками похибок) балів за шкалою mAS у динаміці в пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: * – доведена різниця між показниками груп ($p < 0,05$).

З метою уточнення змін у моторному статусі в хворих на мозковий півкульовий ішемічний інсульт додатково був проведений кореляційний аналіз між відповідними діагностичними параметрами в усіх групах у різні періоди спостереження.

Статистично значимі кореляції між «моторними» показниками виявлено в контрольній групі ($n=30$) між mAS і mRS ($R=0,877$, $p < 0,0001$), BBS і mRS ($R=-0,803$, $p < 0,0001$), BBS і mAS ($R=-0,887$, $p < 0,0001$) та в групі всіх пацієнтів із МПІІ ($n=108$) при обстеженні їх на 3-7 день гострої мозкової катастрофи – між показниками mRS і NIHSS ($R=0,893$, $p < 0,0001$), BBS і Barthel ADL Index ($R=0,96$, $p < 0,0001$), mAS і mRS ($R=0,782$, $p < 0,0001$), Barthel ADL Index і NIHSS ($R=-0,942$, $p < 0,0001$), BBS і NIHSS ($R=-0,964$, $p < 0,0001$), BBS і mRS ($R=-0,838$, $p < 0,0001$), mAS і Barthel ADL Index ($R=-0,779$, $p < 0,0001$), mAS і BBS ($R=-0,751$, $p < 0,0001$).

Кореляційні зв'язки між показниками моторних порушень у групах 1 та 2 представлені в **табл. 1**.

Таблиця 1 – Кореляційні зв'язки між показниками моторних порушень

Група	Показники	Коефіцієнт кореляції, R		
		1 міс.	3 міс.	6 міс.
Група 1 (n=48)	NIHSS – Barthel ADL Index	-0,546**	-0,632**	-0,475**
	NIHSS – mRS	+0,783**	+0,617**	+0,622**
	NIHSS – BBS	-0,402**	-0,159	-0,406**
	NIHSS – mAS	+0,617**	+0,524**	+0,603**
	Barthel ADL Index – mRS	-0,575**	-0,45**	-0,545**
	Barthel ADL Index – BBS	+0,563**	+0,31*	+0,674**
	Barthel ADL Index – mAS	-0,488**	-0,492**	-0,386**
	mRS – BBS	-0,416**	-0,229	-0,46**
	mRS – mAS	+0,366*	+0,434**	+0,511**
	mAS – BBS	-0,321*	-0,343*	-0,361*
Група 2 (n=60)	NIHSS – Barthel ADL Index	-0,413**	-0,646**	-0,616**
	NIHSS – mRS	+0,502**	+0,69**	+0,665**
	NIHSS – BBS	-0,382**	-0,575**	-0,587**
	NIHSS – mAS	+0,296*	+0,219	+0,284*
	Barthel ADL Index – mRS	-0,427**	-0,85**	-0,716**
	Barthel ADL Index – BBS	+0,729**	+0,766**	+0,795**
	Barthel ADL Index – mAS	-0,116	-0,35**	-0,436**
	mRS – BBS	-0,43**	-0,653**	-0,658**
	mRS – mAS	+0,159	+0,419**	+0,443**
	mAS – BBS	-0,046	-0,182	-0,277*

Примітки: * – кореляція значима на рівні $p < 0,05$, ** – кореляція значима на рівні $p < 0,01$.

Аналіз отриманих результатів показує, що в групі 2, пацієнтам якої в схемі комплексного лікування додатково було призначено та проведено два курси реабілітаційного лікування із використанням методів активної реабілітації після першого та третього оглядів, відновлення моторних порушень відбулося достовірно швидше та краще порівняно з групою 1, де застосовувалися «класичні» заходи з превалюванням медикаментозної терапії [28, 29]. Так, середній показник за шкалою NIHSS при огляді на 3-7 день після МПІІ у групі 1 становив $9,58 \pm 0,25$ балів, у групі 2 – $9,68 \pm 0,23$ балів, а при оцінюванні через 6 міс. у групі 2 – $3,93 \pm 0,16$ балів проти $5,46 \pm 0,2$ балів ($p < 0,0001$) у групі 1. За шкалою Barthel ADL Index при огляді на 3-7 день після МПІІ середній показник у групі 1 становив $47,4 \pm 2,74$ балів, у групі 2 – $46,58 \pm 2,26$ балів, а при оцінюванні через 6 міс. у групі 2 – $83,83 \pm 0,72$ балів проти $74,06 \pm 0,97$ балів ($p < 0,0001$) у групі 1. Середній показник за шкалою mRS при огляді на 3-7 день після МПІІ у групі 1 становив $3,15 \pm 0,09$ балів, у групі 2 – $3,27 \pm 0,07$ балів, а при оцінюванні через 6 міс. у групі 2 зменшився до $1,68 \pm 0,09$ балів проти $2,63 \pm 0,09$ балів ($p < 0,0001$) у групі 1. За шкалою BBS при огляді на 3-7 день після МПІІ середній показник у групі 1 становив $25,63 \pm 1,46$ балів, у групі 2 – $25,42 \pm 1,23$ балів, а при оцінюванні через 6 міс. у групі 2 – $42,45 \pm 0,71$ балів проти $36,08 \pm 0,62$ балів

($p < 0,0001$) у групі 1. За шкалою mAS при огляді на 3-7 день після МПІІ середній показник у групі 1 становив $1,29 \pm 0,07$ балів, у групі 2 – $1,27 \pm 0,06$ балів, а при оцінюванні через 6 міс. у групі 2 – зменшився до $1,07 \pm 0,05$ балів, тоді як у групі 1 – збільшився до $1,94 \pm 0,07$ балів ($p < 0,0001$).

Отримані результати свідчать, що застосування методів активної реабілітації в схемі комплексного лікування пацієнтів у гострому та відновному періодах мозкового півкульового ішемічного інсульту суттєво сприяє пришвидшенню та підвищенню ефективності їх функціонального відновлення [5, 15, 16, 26, 30].

Висновки. Застосування методів активної реабілітації в схемі лікування пацієнтів у гострому та відновному періодах МПІІ суттєво сприяє пришвидшенню та підвищенню ефективності відновлення моторних функцій після гострої церебральної катастрофи. Отримані результати можуть знайти практичне застосування в підвищенні ефективності терапевтично-реабілітаційних програм у хворих на МПІІ для зменшення їх постінсультного дефіциту.

Перспективи подальших досліджень. Проведення досліджень з оптимізації терапевтично-реабілітаційних заходів у пацієнтів із мозковим ішемічним півкульовим інсультом із урахуванням особливостей моторно-нейрокогнітивного дефіциту.

References

1. Zozulia AI, Zozulia IS. Osnovni завдання покращання надання медичної допомоги при церебральному інсульті [The main tasks of improving medical care under cerebral stroke]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2014; 4(102): 114-118. [Ukrainian]
2. Zozulia IS, Holovchenko Yul, Zozulia AI, Onopriienko OP, Volosovets AO. Osnovni pryntsypy diahnozyky, formuvannya diahnozu, likuvannya ta profilaktyky mozkovoho insultu [Basic principles of diagnosis, diagnosis, treatment and prevention of cerebral stroke]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2015; 5(109): 34-8. [Ukrainian]
3. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019; 18(5): 439-58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
4. Pushko OO, Lytvynenko NV. Modern aspects in the paradigm of acute hemispheric ischemic stroke: features of clinical presentation, screening, therapeutic and neurorehabilitation prospects. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020; 3(157): 30-35. doi: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-30-35
5. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *European Stroke Journal*. 2018; 3(4): 309-336. doi: 10.1177/2396987318808719
6. Chun HYY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety after stroke the importance of subtyping. *Stroke*. 2018; 49(3): 556-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020078
7. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circulation Research*. 2017; 120: 573-91. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426
8. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. 2017; 12(1): 13-32. doi: 10.1177/1747493016676285
9. Pushko OO, Lytvynenko NV. Peculiarities of neurocognitive status of patients in the acute ischemic stroke phase of different hemispheric localization. *World of Medicine and Biology*. 2020; 2(72): 99-103. doi: 10.26724/2079-8334-2020-2-72-99-103
10. Whitehead S, Baalbergen E. Post-stroke rehabilitation. *South African Medical Journal*. 2019; 2(109): 81-3. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i2.00011
11. Pushko OO, Lytvynenko NV. Kharakterystyka koreliatsiinykh zviazkiv kohnityvnykh i psykhoemotsiinykh porushen u patsientiv u hostromu periodi mozkovoho ishemichnoho insultu v riznykh karotydnykh baseinakh [Characteristics of Correlation between Cognitive and Psychoemotional Impairments in Patients in Acute Period of Cerebral Ischemic Stroke in Different Carotid Systems]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainy skoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2020; 20(3): 143-147. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.143. [Ukrainian]
12. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *The Lancet*. 2011; 377: 1693-1702. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60325-5
13. Paciaroni M. Secondary Prevention of Atherothrombotic Cerebrovascular Events. *Current Vascular Pharmacology*. 2014; 12(3): 365-72. doi: 10.2174/157016111203140517191403
14. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Nakaz No 602, 2012 Aug 03. Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy "Ishemichnyi insult (ekstrena, pervynna, vtorynna (spetsializovana) medychnadopomoha, medychnareabilitatsiia)" [Unified clinical protocol. Medical care "Ischemic stroke (emergency, Primary, secondary (specialized) Medical Aid, Medical Rehabilitation)"]. [Internet]. 2012. Available from: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf. [Ukrainian]
15. Zhang M, Wang Q, Jiang Y, Shi H, Peng T, Wang M. Optimization of Early Mobilization Program for Patients With Acute Ischemic Stroke: An Orthogonal Design. *Frontiers in Neurology*. 2021; 12: 645811. doi: 10.3389/fneur.2021.645811
16. Pollock A, Baer G, Campbell P, Choo PL, Forster A, Morris J, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 22; 2014(4): CD001920. doi: 10.1002/14651858.CD001920.pub3
17. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM. Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors: a Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 2532-2553. doi: 10.1161/STR.0000000000000022
18. Jolliffe L, Lannin NA, Cadilhac DA, Hoffmann T. Systematic review of clinical practice guidelines to identify recommendations for rehabilitation after stroke and other acquired brain injuries. *BMJ Open*. 2018; 8(2): e018791. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018791
19. Wilson JTL, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the Modified Rankin Scale Across Multiple Raters: benefit of a structured interview. *Stroke*. 2005; 36(4): 777-81. DOI: 10.1161/01.STR.0000157596.13234.95

20. Banks JL, Marotta CA. Outcome validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007; 38(3):1091-6. doi: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6
21. Quinn TJ, Langhorn P, Stott DJ. Bartel Index for Stroke Trials: development, properties, and application. *Stroke*. 2011; 42(4): 1146-51. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.598540
22. Ohura T, Hase K, Nakajima Y, Nakayama T. Validity and reliability of a performance evaluation tool based on the modified Barthel Index for stroke patients. *BMC Medical Research Methodology*. 2017; 17(1):131. doi: 10.1186/s12874-017-0409-2
23. Duffy L, Gajree S, Langhorne P, Stott DJ, Quinn TJ. Reliability (inter-rater agreement) of the Barthel Index for assessment of stroke survivors: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44(2):462-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.678615
24. Blum L, Korner-Bitensky N. Usefulness of the Berg Balance Scale in stroke rehabilitation: a systematic review. *Physical Therapy*. 2008; 88(5): 559-566. doi: 10.2522/ptj.20070205
25. Meseguer-Henarejos AB, Sanchez-Meca J, Lopez-Pina JA, Carles-Hernandez R. Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2018; 54(4): 576-90. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04796-7
26. Kozelkyn AA, Revenko AV, Medvedkova SA, Subbotovskaia LV, Tolstykhova ED. Sovremennyye aspekty neyroreabilitatsii postinsulnykh bolnykh [Modern aspects of neurorehabilitation post-pillars]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2010; 8(38):20-24. [Russian].
27. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2018; 54(2): 125-321 doi: 10.23736/S1973-9087.18.05143-2
28. Tong Y, Cheng Z, Rajah GB, Duan H, Cai L, Zhang N, et al. High intensity physical rehabilitation later than 24 h post stroke is beneficial in patients: A pilot randomized controlled trial (RCT) study in mild to moderate ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10: 113. doi: 10.3389/fneur.2019.00113
29. Tararoshchenko MV, Babkina NV, Aliinyk DO, Kovalenko VM, Yanhol VI. Rannia reabilitatsiia khvorykh z insultom v umovakh nevrolohichnoho viddilennia [Early rehabilitation of patients with stroke in a neurological department]. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2015; 2: 77-81. [Ukrainian]
30. Medvedkova SA. Dinamika pokazateley kachestva zhizni bolnykh v rannem vosstanovitelnom periode mozgovogo ishemicheskogo polusharnogo insulta [Dynamics of quality indicators of the life of patients in the early reducing period of the brain ischemic coarse stroke]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2013; 4(58):15-22. [Russian]

УДК 616.831-005.1-085-071

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АКТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В СХЕМЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ МОЗГОВОГО ПОЛУШАРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Пушко А. А.

Резюме. Церебральный инсульт – «глобальная эпидемия», которая занимает ведущее место в структуре причин инвалидизации взрослого населения большинства стран мира, имеет большое медико-социальное и экономическое значение, поэтому данная проблема остро актуальна во всем мире и составляет приоритетное направление научных исследований и постоянно изучается. Скорейшее начало реабилитационных мероприятий улучшает функциональное исход и снижает риск повторных инсультов.

Целью работы была оценка влияния активного реабилитационного лечения в схеме комплексной терапии пациентов с мозговым полушарным ишемическим инсультом на динамику восстановления моторных нарушений, исследование их корреляционных связей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 138 пациентов: 30 практически здоровых лиц (n = 30) и 108 человек с мозговым полушарным ишемическим инсультом (n = 108), которые в ходе работы были разделены на две группы: первая группа (n = 48), в лечении которых применялись общепринятые «классические» меры с применением медикаментозной терапии и вторая группа (n = 60), пациентам которой дополнительно было назначено и проведено два курса реабилитационного лечения с использованием методов активной реабилитации. Скрининг проводили с применением международных стандартизированных диагностических шкал: National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale, Barthel Activities of Daily Living Index, Berg Balance Scale, Modified Ashworth Scale на 3-7 день, 30-й день, 90-й день, 180-й день мозгового полушарного ишемического инсульта.

Результаты. В ходе работы, с применением современных статистических методов, были проведены анализ структуры моторных нарушений до и после лечения, определение достоверности изменений показателей, демонстрирующих динамику функционального восстановления под влиянием активной реабилитации, проанализированы корреляционные связи показателей моторных нарушений в исследуемых группах.

Выводы. Полученные результаты показывают, что применение методов активной реабилитации в схеме комплексного лечения пациентов в остром и восстановительном периодах мозгового полушарного ишемического инсульта существенно способствует повышению эффективности восстановления моторных функций после острой церебральной катастрофы.

Ключевые слова: инфаркт мозга, полушарный ишемический инсульт, моторные нарушения, функциональное восстановление, нейрореабилитация.

UDC 616.831-005.1-085-071

Assessment of the Influence of Active Rehabilitation on the Recovery of Motor Disorders in the Scheme of Comprehensive Treatment after Cerebral Hemispheric Ischemic Stroke

Pushko O. O.

Abstract. Cerebral stroke is a «global epidemic», which occupies the leading place in the structure of the causes of disability of the adult population in most countries, having great medical, social, and economic significance. Therefore, this problem is urgent worldwide, being a priority area of the research, which is constantly explored.

The earliest possible start of rehabilitation measures improves functional output and reduces the risk of recurrent stroke. Activation and rehabilitation of patients with stroke should begin from the first days of the patient's stay at the stroke department, immediately after stabilization of the basic vital functions (breath and hemodynamics). The use of international standardized scales is recommended to assess the functional status of the patient, screening, and dynamic diagnosis of motor disorders.

The purpose of the study was to evaluate the impact of active rehabilitation treatment in the scheme of comprehensive therapy of patients with cerebral hemispheric ischemic stroke on the dynamics of recovery of motor disorders, and to study their correlations.

Materials and methods. The study enrolled 138 patients: 30 healthy individuals ($n = 30$) and 108 people with cerebral hemispheric ischemic stroke ($n = 108$), who were divided into two groups: the first group ($n = 48$), whose treatment generally followed the «classical» measures with the use of medicinal therapy in accordance with the current clinical protocol of medical care for patients with ischemic stroke and the second group ($n = 60$), in which patients were additionally prescribed and given two courses of rehabilitation using active rehabilitation methods after the first and the third examinations.

Results and discussion. The screening was performed using standardized diagnostic scales to determine: stroke severity (National Institutes of Health Stroke Scale), post-stroke functional capacity (Modified Rankin Scale), index of daily activity and self-care ability (Barthel Activities of Daily Living Index), balance impairment (Berg Balance Scale), clinical assessment of spasticity (Modified Ashworth Scale) after acute ischemic cerebrovascular accident. Verification of indicators was performed on days 3-7, day 30, day 90, day 180 after cerebral hemispheric ischemic stroke. In the course of the research, we used modern statistical methods and analyzed the structure of motor disorders before and after treatment, determined the reliability of changes in indicators that demonstrate the dynamics of functional recovery under the influence of active rehabilitation, examined the correlations of motor disorders in the study groups.

Conclusion. The obtained results show that the use of active rehabilitation methods in the scheme of comprehensive treatment of patients in acute and recovery periods of cerebral hemispheric ischemic stroke significantly increases the efficiency of recovery of motor functions after the acute cerebral accident.

Keywords: cerebral infarction, hemispheric ischemic stroke, motor disorders, physical therapy, functional recovery, neurorehabilitation.

ORCID and contributionship:

Oleksandr O. Pushko: 0000-0001-7309-4798 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oleksandr O. Pushko

Poltava State Medical University,

Department of Nervous Diseases with Neurosurgery and Medical Genetics

23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine

tel: +380664221368, e-mail: olexandrpushko@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.192

УДК 616.61:616.379-008.64-085

Топчій І. І., Савічева К. О.,

Семенових П. С., Гальчінська В. Ю.

ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

Державна установа “Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України”,
Харків, Україна

Мета – вивчення клініко-лабораторних показників та дослідження рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від функціонального стану нирок та під впливом терапії з додатковим призначенням дапагліфлозину.

Матеріал та методи. Визначено вміст прозапальних цитокінів – інтерлейкіну (ІЛ)-1 та ІЛ-6, а також комплексне обстеження метаболічних параметрів та функціонального стану нирок у 72 хворих на цукровий діабет 2 типу. Після первинного обстеження в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації та наявності альбумінурії пацієнти були розподілені на групи в залежності від функціонального стану нирок.

Результати. Виконані дослідження показали, що розвиток діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу супроводжується вірогідним зростанням рівню ІЛ-1 β та ІЛ-6 в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на цукровий діабет без ознак нефропатії. Застосування нефропротекторної терапії, яка включала блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антидіабетичні та антиліпідні засоби, протягом шести місяців сприяло суттєвому зменшенню рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові в усіх групах обстежених хворих. Найбільший рівень відповіді на проведення лікування спостерігався місце у хворих на діабетичну нефропатію з альбумінурією. Проведена терапія призводила до вірогідного зниження альбумінурії, нормалізації артеріального тиску та поліпшення ліпідного спектру сироватки крові у всіх досліджуваних групах, в більшій мірі в групі хворих з початковими стадіями захворювання. Додаткове призначення дапагліфлозину призводить до більш виразного зниження вмісту прозапальних цитокінів у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною нефропатією.

Висновки. Результати дослідження свідчать про доцільність практичного використання визначення ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію в якості діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії. Терапевтичний потенціал дапагліфлозину

у лікуванні діабетичної нефропатії та профілактиці серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет представляє великий науковий інтерес та потребує подальших досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, прозапальні цитокіни, дапагліфлозин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках НДР відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах «Розробити методи індивідуалізації оцінки хворих на діабетичну нефропатію із урахуванням поліморфізму гена Клото для вибору оптимальних профілактичних та лікувальних заходів», № державної реєстрації 0118U003157.

Вступ. Захворюваність і поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу у всьому світі досягла масштабів епідемії. ЦД є актуальною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства і входить в число неінфекційних захворювань, які щорічно забирають життя великого числа людей.

У хворих на ЦД 2 типу хронічна хвороба нирок (ХХН) стоїть на другому місці серед причин смертності після серцево-судинних (СС) захворювань [1]. Пацієнти з діабетичною нефропатією (ДН) мають виключно високі показники СС захворюваності і смертності. Фактично, висока смертність серед пацієнтів з діабетом в значній мірі обумовлена високою частотою СС ускладнень в підгрупі пацієнтів з ХХН [2].

ДН - актуальна проблема сучасної медицини, яка є важким тягарем для суспільства та призводить до невпинного погіршення функції нирок, необхідності замісної ниркової терапії, інвалідизації та смертності хворих на ЦД та великих матеріальних витрат системи охорони здоров'я в Україні та світі. Незважаючи на велику кількість механізмів розвитку, прогресування фібротичних процесів в нирках відбувається за участю універсальних медіаторів запалення.

Цитокіни представляють собою малі розчинні білкові молекули, які секретуються в екстрацелюлярний простір, здійснюють міжклітинні взаємодії, стимулюють розподіл, диференціювання,

активацію клітин, залучених в імунну відповідь. Наразі відомо більше 200 біологічно активних речовин, що відносяться до сімейства цитокінів [3, 4]. Серед останніх найбільший інтерес щодо ураження нирок та судинного русла викликають прозапальні ІЛ, зокрема, ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Згідно з класичними уявленнями, у механізмах розвитку ДН ключову роль відіграють гемодинамічні фактори, пов'язані з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), та метаболічні порушення, такі як гіперглікемія, дисліпідемія та інші [5]. Саме тому сучасні терапевтичні підходи до лікування ДН включають прийом антагоністів рецепторів ангіотензинперетворюючого фермента або блокаторів ангіотензину II, а також жорстку корекцію метаболічних порушень. Але, згідно з результатами великих досліджень, незважаючи на жорсткий контроль вищевказаних показників, у частини пацієнтів продовжується невідповідний процес прогресування ХХН [6-8].

В даний час для профілактики СС ускладнень ЦД та сповільнення прогресування ХХН вивчається ренозахисний ефект нового класу антидіабетичних препаратів – інгібіторів системи натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2, НЗКТГ-2).

Дапагліфлозин є першим у своєму класі інгібітором НЗКТГ-2, і багато клінічних досліджень показали його вплив на глікемічний контроль як при монотерапії, так і при комбінованій терапії з іншими гіпоглікемічними препаратами [9]. Крім того, дапагліфлозин в ряді клінічних досліджень були продемонстровані додаткові неглікемічні ефекти, включаючи зниження артеріального тиску та зменшення маси тіла [9]. Також інгібітори НЗКТГ-2 мають прямі ренопротекторні ефекти, що може пояснити результати, отримані на недіабетичних моделях ХХН [10, 11]. Проте, на теперішній час немає єдиної думки щодо механізму нефропротективної дії дапагліфлозина.

Мета дослідження - вивчення клініко-лабораторних показників та дослідження рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від функціонального стану нирок та під впливом терапії з додатковим призначенням дапагліфлозина.

Матеріали та методи дослідження. В процесі виконання дослідження обстежено 72 хворих на ЦД 2-го типу, що перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів про-

ведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Після первинного обстеження в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та наявності альбумінурії пацієнти були розподілені на наступні групи:

I група – хворі на ЦД 2 типу без ознак нефропатії (n=25);

II група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n=23);

III група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n=24).

Рівень ІЛ-1 β та ІЛ-6 визначали імуноферментним методом з використанням наборів реагентів ELISA виробника «Цитокин», РФ.

В залежності від проведеної терапії хворі були розділені на групи: пацієнти, що входили до 1 групи отримували стандартну патогенетичну терапію, яка включала антидіабетичний препарат – метформін у відповідній дозі; блокатори РААС, а саме інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), періндоприл 4-10 мг на добу або блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан 160-320 мг на добу та інгібітор коензим А редуктази - аторвастатин 10-20 мг на добу для корекції ліпідного обміну; хворі, що були віднесені до 2 групи додатково отримували інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. Повторне обстеження пацієнтів проводили після шести місяців лікування.

Результати дослідження та їх обговорення.

З метою кращого розуміння механізмів асоціації ІЛ-1 β , ІЛ-6 з серцево-судинними ускладненнями, були відібрані хворі на ЦД 2 типу з діабетичним ураженням нирок - ДН (наявність альбумінурії та зниження ШКФ) або без ниркових порушень і здорові добровольці. В цих групах були оцінені рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6 в сироватці крові, а також інші клінічні параметри.

При оцінці клінічних та лабораторних характеристик особливу увагу приділяли вивченню обміну глюкози, дослідженню рівнів ліпідів, концентрації креатиніну сироватки крові, вмісту сечовини та сечової кислоти, рівнів альбумінурії та ШКФ. Отримані дані представлено в **таблиці 1**.

Як видно з наведених в **таблиці 1** даних, рівні САТ і ДАТ, концентрації креатиніну та сечовини крові, а також показники альбумінурії були суттєво підвищені у хворих на ДН в порівнянні з контролем

Таблиця 1 – Клініко-лабораторні показники хворих ДН до та після лікування (M±m)

Показник	I група (n=25)		II група (n=23)		III група (n=24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Альбумінурія, мг/добу	-	-	146,33±47,3	77,9±36,3*	202,56±23,51	158,48±17,19*
Креатинін, мкмоль/л	87,96±3,48	84,04±2,97	94,33±5,71	88,67±4,78*	106,96±9,37	98,31±8,10
ШКФ, мл/хв.	76,15±3,07	79,59±2,83*	69,94±4,37	73,17±4,55*	56,15±4,53	59,89±5,68
САТ, мм.рт.ст.	173,33±3,92	125,15±2,21*	178,44±2,87	136,11±2,93*	183,30±2,14	136,29±1,45*
ДАТ, мм.рт.ст.	106,93±2,96	82,89±1,36*	105,67±2,57	83,89±2,16*	108,88±1,89	85,92±1,16*
ЗХС, ммоль/л	5,65±0,23	4,92±0,12*	4,90±0,37	4,56±0,21	5,75±0,13	4,96±0,18
Тригліцериди, ммоль/л	2,54±0,37	1,78±0,27*	2,42±0,36	1,10±0,15*	2,29±0,19	1,55±0,19*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,57±0,20	2,90±0,14*	2,92±0,38	2,59±0,21	3,95±0,17	3,01±0,17*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,07±0,07	1,22±0,06*	1,22±0,08	1,34±0,08*	1,18±0,06	1,32±0,09*

Примітка: * – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$.

та ЦД 2 типу без ознак нефропатії. Вихідний середній рівень артеріального тиску у включених в дослідження хворих відповідав 2-3 ступеням артеріальної гіпертензії.

При ДН були виявлені суттєві порушення ліпідного обміну, а саме гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія. Рівень холестерину ЛПВЩ був нижче норми. Відзначалося збільшення рівня холестерину ЛПНЩ (табл. 1).

Як показали результати дослідження, рівень ІЛ-1β складав від 1,40 пг/мл до 14,70 пг/мл, а рівень ІЛ-6 – від 3,42 пг/мл до 17,64 пг/мл. У хворих всіх досліджуваних груп мали місце суттєві зміни вмісту ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові, його рівні були вище у пацієнтів з діабетом, ніж у здорових людей ($p < 0,01$).

У хворих на ДН було виявлено суттєве підвищення рівня ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові, яке мало тісний взаємозв'язок з функціональним станом нирок. Зокрема, рівень ІЛ-1β становив (3,69±1,08) пг/мл

при ЦД без ниркових порушень, (5,30±1,35) пг/мл при ДН з альбумінурією та (5,58±3,11) пг/мл при ДН зі зниженням ШКФ. В контрольній групі рівень досліджуваного агента становив (2,85±0,99) пг/мл.

Рівень ІЛ-6 становив (6,21±1,23) пг/мл при ЦД без ниркових порушень, (6,17±0,82) пг/мл при ДН з альбумінурією та (8,23±3,49) пг/мл при ДН зі зниженням ШКФ. В контрольній групі рівень досліджуваного агента становив (4,59±0,81) пг/мл.

Результати дослідження концентрації ІЛ-1β в сироватці крові обстежених хворих до та після проведеного лікування представлені на **рисунку 1**.

Вірогідне зниження концентрації ІЛ-1β відзначалось у хворих на ДН з альбумінурією (II група), $p < 0,05$. В II групі рівень даного цитокіну після лікування зменшився на 38,1 % (рис. 1).

Результати дослідження концентрації ІЛ-6 в сироватці крові обстежених хворих до та після проведеного лікування представлені на **рисунку 2**.

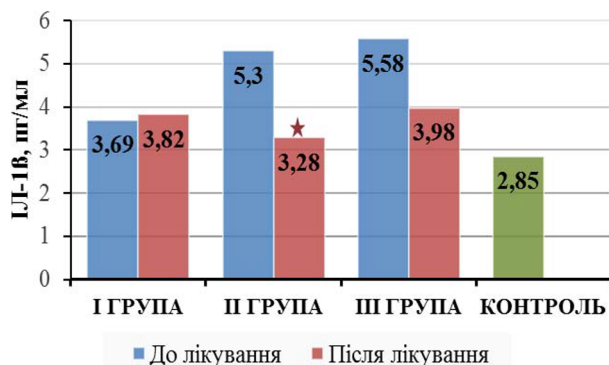


Рис. 1. Вплив лікування на концентрацію ІЛ-1β (пг/мл) в сироватці крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання

Примітка: ★ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$.

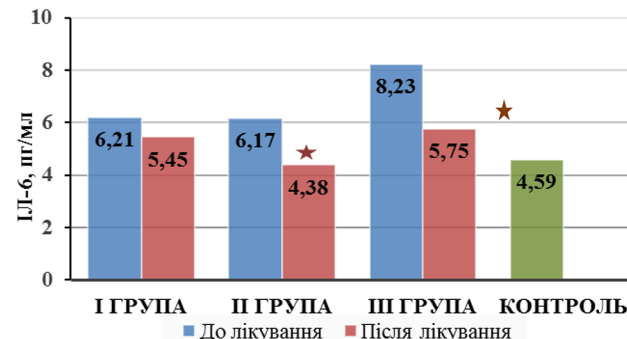


Рис. 2. Вплив лікування на концентрацію ІЛ-6 (пг/мл) в сироватці крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання

Примітка: ★ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,01$.

Зміни рівнів ІЛ-6 в динаміці лікування були більш демонстративними та відзначались як у хворих на ДН з альбумінурією (II група), так і у хворих на ДН зі зниженою ШКФ та альбумінурією (III група), $p < 0,01$. В II групі рівень цього ІЛ після лікування зменшився на 29,0 %, в III групі – на 30,1 % (рис. 2).

Аналіз отриманих результатів свідчить, про різний рівень відповіді на терапію в обстежених групах. Найбільш значиме зниження рівнів досліджуваних цитокінів у відповідь на проведене лікування спостерігалось в групі хворих на ДН зі зниженою ШКФ та альбумінурією.

Результати дослідження впливу лікування на клініко-лабораторні показники представлені в **таблиці 1**. Ниркові порушення у обстежених хворих проявлялись альбумінурією та зниженням ШКФ (III група). Вихідний середній рівень артеріального тиску у включених в дослідження хворих відповідав 2-3 ступеням артеріальної гіпертензії. У хворих мала місце гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія. Рівень холестерину ЛПВЩ був нижче норми. Відзначалося збільшення рівня холестерину ЛПНЩ.

Через 6 місяців терапії у всієї групи хворих, включених в дослідження, відзначався виражений гіпотензивний ефект. Відзначалося достовірне поліпшення показників ліпідного обміну. Достовірно підвищився холестерин ЛПВЩ, знизилась рівні тригліцеридів та ЛПНЩ (**табл. 1**).

Вірогідне зниження концентрації прозапальних цитокінів відзначалось як у групі хворих, які отримували стандартну терапію (I група), так в групі хворих, які додатково отримували інгібітор SGLT-2 дапагліфлозин (II група). Розбіжності між групами хворих, що отримували різні режими терапії були достовірними ($p < 0,05$). Вплив дапагліфлозина на вміст ІЛ-1 β у сироватці крові хворих на ДН був більш виразним (**рис. 3**).

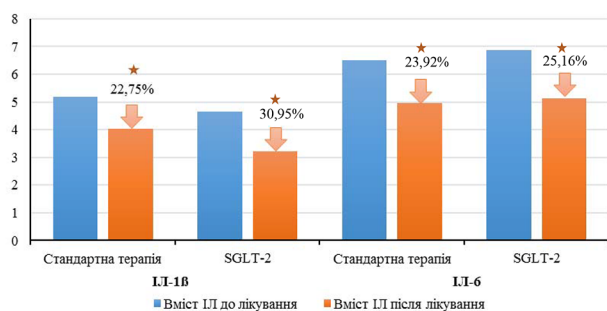


Рис. 3. Вплив стандартної терапії та терапії з призначенням інгібітора SGLT-2 дапагліфлозина на концентрацію ІЛ-1 β та ІЛ-6 (пг/мл)

Примітка: ★ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,01$.

Обговорення отриманих результатів. За результатами дослідження, в групі хворих на ДН зі зниженою ШКФ не виявлено очікуваного підвищення вмісту ІЛ-1 β у порівнянні з хворими з альбумінурією та збереженою функцією нирок. Це може бути наслідком зниження імунореактивності ІЛ-1 β за рахунок його взаємодії з неспецифічними факторами зв'язування, зокрема, $\alpha 2$ -макроглобуліном (A2M). A2M людини являє собою високомолекулярний глікопротеїн плазми крові, вагою 720 кДа, що має тетрамерну структуру і велику кількість дисульфідних зв'язків. Він є найбільшим неглобуліновим білком, одним з основних компонентів фракції альфа-2-глобулінів і має безліч різноманітних функцій. Зокрема, він бере участь в інгібуванні різних типів неспецифічних протеїназ плазми, транспорті цитокінів, ростових факторів, гормонів, у розвитку імунних і запальних реакцій, виявляє імуносупресивні властивості. Також A2M бере участь в механізмах пригнічення ферментних каскадів в системі комплементу, калікреїн-кінінової системі, системі згортання крові і фібринолізу. Підвищені рівні A2M відзначаються при тривалому перебігу ЦД та нефротичному синдромі. При нефротичному синдромі підвищення рівня A2M відбувається внаслідок зниження обсягу плазми, зниження онкотичного тиску плазми через втрату низькомолекулярних білків з сечею і незначного виведення самого A2M з сечею [12].

З іншого боку, отримані нами невисокі значення ІЛ-1 β , ймовірно, пов'язані з його підсиленням споживанням на пізніх стадіях захворювання, яке скоріш за все може бути наслідком зростання в крові кількості розчинних рецепторів до даного цитокіна. В цьому разі специфічна взаємодія цитокіна з рецептором призводить до зниження його рівня.

По даним проведеного дослідження визначено, що додаткове призначення дапагліфлозина має більш суттєвий вплив на вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих на ДН, ніж стандартна патогенетична терапія. Отримання результату співпадають з експериментальними даними. У дослідженні на мишах з індукованим атеросклерозом та цукровим діабетом був оцінений вплив дапагліфлозина на прогресування судинних уражень, біохімічні показники та вміст ІЛ-1 β . Лікування дапагліфлозином показало сприятливий вплив на метаболізм глюкози та жирів, частково уповільнило формування атеросклеротичних бляшок, крім того, було виявлено зниження продукції ІЛ-1 β [13]. Таким чином, дапагліфлозин може мати терапевтичний потенціал для лікування атеросклеротичних уражень, профілактики серцево-судинних подій та уповільнення прогресування уражень нирок у хворих на ЦД 2 типу.

Аналіз отриманих результатів показує, що застосування патогенетичної терапії призводить до зниження вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6 на тлі поліпшення досліджуваних клініко-лабораторних показників. Останнє свідчить про зв'язок між рівнем ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові та традиційними факторами ризику серцево-судинної патології та дозволяє розглядати їх в якості предиктора відповіді на проведеному терапію.

Висновки. Розвиток ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжувався вірогідним зростанням рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на ЦД без ознак нефропатії. Застосування нефропротекторної терапії, що включало блокатори РААС, антидіабетичні та антиліпідні засоби, на протязі шести місяців сприяло суттєвому зменшенню рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові в усіх групах обстежених хворих. Найбільший рівень відповіді на проведене лікування спостерігався місце у хворих на ДН з альбумінурією. Проведена

терапія призводила до вірогідного зниження альбумінурії, нормалізації артеріального тиску та поліпшення ліпідного спектру сироватки крові (підвищення холестерину ЛПВЩ, зниження тригліцеридів та ЛПНЩ) у всіх досліджуваних групах, в більшій мірі в групі хворих з початковими стадіями захворювання. Додаткове призначення дапагліфлозину призводить до більш виразного зниження вмісту прозапальних цитокінів у хворих на ЦД 2 типу з ДН.

Перспективи подальших наукових досліджень. Результати дослідження свідчать про доцільність практичного використання визначення ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ДН в якості діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії. Терапевтичний потенціал дапагліфлозину у лікуванні ДН та профілактиці СС подій у хворих на ЦД представляє великий науковий інтерес та потребує подальших досліджень.

References

1. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380: 1662–73. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018; 17(1): 83. PMID: 29884191. PMCID: PMC5994068. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
3. Ketlynsky SA, Symbyrtsev AS. *Tsitokiny* [Cytokines]. SPb: Foliant; 2008. 552 s. [Russian]
4. Kovalchuk LV, Ygnatevov GA, Gankovskoy LV. *Immunologiya* [Immunology]. Ucheb posoby. M: GEOTAR-Medya; 2014. 174 s. [Russian]
5. Alaveras AE, Thomas SM, Sagriotis A, Viberti GC. Promoters of progression of diabetic nephropathy: The relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(2): 71–4.
6. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect. *Circulation*. 2002; 106: 672–8. PMID: 12163426. doi: 10.1161/01.CIR.0000024416.33113.0A
7. Karalliedde J, Gnudi L. ACCORD and ADVANCE: A tale of two studies on the merits of glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1796–8. PMID: 18403430. doi: 10.1093/ndt/gfn200
8. Chaturvedi N. Randomised placebocontrolled trial of lisinopril in normotensive patients with insulindependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*. 1997; 349: 1787–92. doi: 10.1016/S0140-6736(96)10244-0
9. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(8): 783–94. PMID: 27059700. doi: 10.1111/dom.12670
10. Ma Q, Steiger S, Anders HJ. Sodium glucose transporter-2 inhibition has no renoprotective effects on non-diabetic chronic kidney disease. *Physiol Rep*. 2017; 5(7): PMID: 28364032. PMCID: PMC5392518. doi: 10.14814/phy2.13228
11. Zhang Y, Thai K, Kepecs DM, Gilbert RE. Sodium-Glucose Linked Cotransporter-2 Inhibition Does Not Attenuate Disease Progression in the Rat Remnant Kidney Model of Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016; 11(1). PMID: 26741142. PMCID: PMC4711803. doi: 10.1371/journal.pone.0144640
12. Demyanov AV, Kotov AY, Symbyrtsev AS. Dyagnosticheskaya tsennost yssledovaniya urovney tsytokynov v klynycheskoy praktyke [Diagnostic value of research of cytokine levels in clinical practice]. *Vrachu obshchey praktyky*. 2003; 2(3): 20–35. [Russian]
13. Leng W, Ouyang X, Lei X. The SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin Has a Therapeutic Effect on Atherosclerosis in Diabetic ApoE $-/-$ Mice. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 6305735. PMID: 28104929. PMCID: PMC5220517. doi: 10.1155/2016/6305735

УДК 616.61:616.379-008.64-085

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ**Топчий И. И., Савичева Е. А., Семеновых П. С., Гальчинская В. Ю.**

Резюме. Цель - изучение клинико-лабораторных показателей и исследование уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от функционального состояния почек и под влиянием терапии с дополнительным назначением дапаглифлозина.

Материал и методы. Исследовано содержание провоспалительных цитокинов - интерлейкина (ИЛ) -1 и ИЛ-6, а также метаболических параметров и функционального состояния почек у 72 больных сахарным диабетом 2 типа. После первичного обследования, в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации и наличия альбуминурии, пациенты были разделены на группы в зависимости от функционального состояния почек.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа сопровождается достоверным ростом уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6 в плазме крови по сравнению с контролем и с больными сахарным диабетом без признаков нефропатии. Применение нефропротекторной терапии, которая включала блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, анти-диабетические и антилипидные средства в течение шести месяцев способствовало существенному уменьшению уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови во всех группах обследованных больных. Наибольший уровень ответа на проводимое лечение наблюдался у больных с диабетической нефропатией и альбуминурией. Проведенная терапия приводила к достоверному снижению альбуминурии, нормализации артериального давления и улучшению липидного спектра крови во всех исследуемых группах, в большей степени в группе больных с начальными стадиями заболевания. Дополнительное назначение дапаглифлозина приводило к более значительному снижению содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности определения ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови больных диабетической нефропатией в качестве диагностического маркера кардиальных нарушений, оценки прогноза, а также совершенствования кардионефропротекторной стратегии. Терапевтический потенциал дапаглифлозина в лечении диабетической нефропатии и профилактики сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом представляет большой научный интерес и требует дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, провоспалительные цитокины, дапаглифлозин.

UDC 616.61:616.379-008.64-085

Anti-Inflammatory Effect of Nephroprotective Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy**Topchii I. I., Savicheva K. O.,****Semenovych P. S., Galchinska V. Yu.**

Abstract. Diabetic kidney disease develops in approximately 40% of patients who are diabetic and is the leading cause of chronic kidney disease worldwide. The majority of patients actually die from cardiovascular diseases and infections before needing kidney replacement therapy. The progression of fibrotic processes in the diabetic kidneys occurs with the participation of universal mediators of inflammation. Given the clinical and social significance of diabetic kidney damage, the determination of interleukin-1 β and interleukin-6 in blood serum may expand the understanding of this problem, as well as help in the development of individualized therapeutic approaches.

The purpose of the study is to investigate interleukin-1 β and interleukin-6 levels in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus, depending on kidney functional state in the dynamics of therapy and with additional prescription of dapagliflozin.

Materials and methods. 72 patients with type 2 diabetes were examined. The control group consisted of 20 healthy individuals. The patients were divided into the following groups: group I – type 2 diabetic patients with normal glomerular filtration rate and without albuminuria (n = 25); group II – patients with type 2 diabetes with normal glomerular filtration rate and albuminuria (n = 23); group III – patients with type 2 diabetes with decreased glomerular filtration rate and albuminuria (n = 24).

The complex pathogenetic therapy of patients of group 1 included renin-angiotensin-aldosterone system blockers, metformin and hypolipidemic agents. Patients of group 2 were additionally prescribed dapagliflozin. The control was carried out after 6 months.

Results and discussion. According to the results of the study, the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes is accompanied by a significant increase in the level of interleukin-1 β and interleukin-6 in the blood plasma compared with the control and in patients with diabetes without signs of nephropathy. Nephroprotective therapy contributed to a significant decrease of interleukin-1 β and interleukin-6 levels in the blood serum in all groups of patients. The highest response to treatment was observed in patients with diabetic nephropathy and albuminuria. Most significant decrease of albuminuria, normalization of blood pressure and lipid spectrum improvement were observed in patients with the initial stages of the disease. Additional using of dapagliflozin leads to a more significant decrease in the content of proinflammatory cytokines in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic nephropathy.

Conclusion. The results of the study indicate the advisability of using interleukin-1 β and interleukin-6 as a diagnostic marker of cardiac disorders, assessment of prognosis, and improvement of the cardioneuroprotective strategy in diabetic patients. The therapeutic potential of dapagliflozin in the treatment of diabetic nephropathy and the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes is of great scientific interest and requires further research.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, interleukin-1 β , interleukin-6, proinflammatory cytokines, dapagliflozin.

ORCID and contributionship:

Ivan I. Topchii: 0000-0002-7690-6787^{A,E,F}

Kateryna O. Savicheva : 0000-0003-1015-8832^{B,C,D}

Polina S. Semenovych: 0000-0003-0475-8524^{A,C,D,F}

Valentyna Yu. Galchinska: 0000-0002-0024-131X^{B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Kateryna O. Savicheva

Government Institution “L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,

Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbidity conditions

2 a, Lyubovi Maloy Ave., Kharkiv 61039, Ukraine

tel: +380963128036, e-mail: katyusha.savicheva@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.199

УДК 616.61:616.379-008.64-092-085:616-008.9

Топчій І. І., Щербань Т. Д., Савічева К. О., Гальчінська В. Ю.

ДИНАМІКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ВМІСТУ VEGF В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ

ДУ “Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
Національної академії медичних наук України”, Харків, Україна

Мета роботи: визначення впливу комплексної нефропротекторної терапії з застосуванням інгібітору натрійзалежного транспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) та стандартної патогенетичної терапії на метаболічні параметри та вміст васкулоендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію на різних стадіях захворювання.

Матеріали та методи. Було обстежено 78 хворих на цукровий діабет 2 типу. В залежності від функціонального стану нирок пацієнти були розподілені на групи: I група – хворі на цукровий діабет 2 типу з нормальною швидкістю клубочкової фільтрації та альбумінурією ($n=62$), II група – хворі на цукровий діабет 2 типу зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації та альбумінурією ($n=16$). Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу до та після 12 місяців патогенетичної терапії. Хворі першої когорти получали базову терапію що включала: блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інгібітор коензим А редуктази, та метформін; хворі другої когорти додатково отримували інгібітор НЗКТГ-2.

Результати та обговорення. Зменшення рівнів VEGF в сироватці крові виявлено в усіх групах обстежених хворих, як під впливом стандартної нефропротекторної терапії, так і при застосуванні комплексного лікування з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину. Найбільший рівень відповіді на проведене лікування відзначався в групі з початковими стадіями нефропатії. Проведена терапія призводила до вірогідного поліпшення ліпідного спектру сироватки крові у всіх досліджуваних групах.

Висновки. Зменшення рівнів VEGF в сироватці крові на тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів свідчить не тільки про поліпшення функціонального стану нирок, а й про зниження серцево-судинного ризику у даної категорії хворих. Результати проведених досліджень свідчать про доцільність практичного використання визначення VEGF в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію в якості раннього діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, васкулоендотеліальний фактор росту, хронічна хвороба нирок, інгібітор НЗКТГ-2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи індивідуалізації оцінки хворих на діабетичну нефропатію з урахуванням поліморфізму гена Клото для вибору оптимальних профілактичних і лікувальних заходів, № держ. реєстрації 0118U003157.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) має дуже широку розповсюдженість та є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я. Розвиток діабетичної нефропатії (ДН) на тлі ЦД асоціюється з підвищенням частоти як традиційних, так і специфічних для захворювання нирок факторів ризику, а саме: патологічна активація РААС, порушення стану ендотелію, зростання активних форм кисню і пригнічення оксидів азоту [1], характеризується ураженнями артерій, артерій, клубочків і каналців нирок, які призводять до розвитку гломерулосклерозу та до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН), о асоціюється з подальшим прогресуванням діабетичної нефропатії [2].

Доклінічна діагностика ДН, а також можливість призначення патогенетичної терапії та уповільнення прогресування не тільки патології нирок, а й серцево-судинних ускладнень є надзвичайно актуальною проблемою. У всьому світі ведеться пошук лабораторних маркерів, що дозволяють виявляти ДН на ранніх стадіях, коли зміни в нирках потенційно зворотні.

До таких маркерів належить васкулоендотеліальному фактору росту (VEGF, vascular endothelial growth factor) – цитокін, що виділяється під впливом гіпоксії, справляє потужний мітогенний вплив на ендотеліальні клітини в процесі ангиогенезу [3].

Вперше VEGF був виділений в 1983 році як фактор, що сприяє збільшенню судинної проникності в пухлинах [4]. З точки зору розвитку мікро-судинних ускладнень при ЦД 2-го типу найбільший інтерес представляє VEGF-A, який відіграє ключову роль в патогенезі мікроангіопатій, регулюючи проліферацію ендотеліальних клітин судин в

різних тканинах, включаючи гломерулярні капіляри [3, 5].

VEGF відіграє важливу роль у патогенезі мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу, шляхом регуляції проліферації ендотеліальних клітин у гломерулярних капілярах [6]. Зв'язування VEGF зі специфічними рецепторами призводить до проліферації та посилення міграції клітин [7]. У хворих на ДН VEGF експресується майже всіма типами гломерулярних клітин. В результаті посилення проліферації і міграції клітин, а також зниження апоптозу, збільшується площа клубочка, що супроводжується збільшенням швидкості клубочкової фільтрації. [8]. Таким чином, VEGF відіграє значну роль у патогенезі ендотеліальної дисфункції, мікросудинних уражень гломерулярного апарату та прогресуванні процесів нефросклерозу у хворих на ЦД 2 типу. Вміст VEGF в сироватці крові може відігравати важливу прогностичну цінність в якості негативного маркера [3, 9]. Проте, роль VEGF при ЦД, та його ускладненнях до кінця не з'ясована.

Мета роботи: визначення впливу комплексної нефропротекторної терапії з застосуванням інгібітору НЗКТГ-2 на вміст VEGF в сироватці крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводились у відділі нефрології на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України». В процесі виконання дослідження обстежено 78 хворих на ЦД 2-го типу з ознаками нефропатії (альбумінурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)), що перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Після первинного обстеження в залежності від функціонального стану нирок пацієнти були розподілені на наступні групи: I група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n=62), II група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n=16).

Всім хворим було призначено стандартну патогенетичну терапію, яка включала антидіабетичні

препарати, а саме метформін; блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), періндоприл 4-10 мг на добу або блокатор рецепторів ангіотензина II валсартан 160-320 мг на добу та інгібітор коензим А редуктази для корекції ліпідного обміну - аторвастатин 10-20 мг на добу. Хворим другої групи був додатково призначений інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозін в дозі 10 мг на добу, ефективність якого забезпечувала досягнення і підтримку задовільної компенсації цукрового діабету. Повторне обстеження пацієнтів проводили після 12 місяців лікування.

Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Вектор-Бест.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих всіх досліджуваних груп мали місце суттєві зміни вмісту VEGF в сироватці крові, його рівні були вище у пацієнтів з діабетом, ніж у здорових людей ($p < 0,05$). У хворих на ДН було виявлено суттєве підвищення рівня VEGF в сироватці крові, яке мало тісний взаємозв'язок з функціональним станом нирок. Рівень VEGF становив $(220,79 \pm 27,82)$ пг/мл при ДН з альбумінурією та $(472,98 \pm 87,58)$ пг/мл при ДН зі зниженням ШКФ.

Зображення динаміки рівнів VEGF в сироватці крові обстежених хворих до та після проведеного лікування представлені на **рисунку 1**.

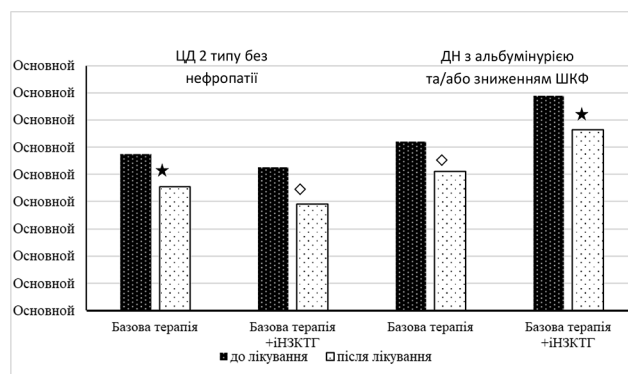


Рис. 1. Вплив базової та комплексної терапії з призначенням дапагліфлозину на вміст VEGF (пг/мл) в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від функціонального стану нирок

Примітки: ★ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,01$; ◇ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$.

Вірогідне зниження концентрації VEGF відзначалося як у хворих на ЦД 2 типу (1 група), так і у хворих на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (2 група). В 1 групі рівень цього фактору після стандартного лікування зменшився на 20,9% ($p < 0,01$), а при призначенні дапагліфлозину на 25,9%, ($p < 0,05$). У 2 групі рівень досліджуваного

агента після проведення стандартної терапії знизився на 17,9% ($p < 0,05$), а під впливом дапагліфлосину – на 15,9% ($p < 0,01$). Статистично значимих розбіжностей у зниженні сироваткового рівня VEGF в залежності від режиму проведеної терапії не було виявлено.

Передбачаємо, що ефективність комплексної терапії з додатковим призначенням дапагліфлосину щодо впливу на вміст VEGF не відрізнялась від стандартного лікування у зв'язку невеликим розміром досліджуваної вибірки. Крім того, не можна виключити, що нефропротекторна дія інгібіторів НЗКТГ-2 реалізується шляхом інших механізмів [10].

Патогенез ДН зумовлений дією численних чинників — генетичних, метаболічних, імунологічних та гемодинамічних [11, 12]. Важливим фактором, який сприяє прогресуванню ДН, є порушення ліпідного балансу та розвиток гіпер- та дисліпідемії [13]. Поєднання внутрішньоклубочкової гіпертензії навіть з незначною гіперліпідемією значно прискорює темп прогресування ДН [14]. Ліпідний профіль при ЦД залежить від багатьох чинників, серед яких найважливішим є тип ЦД та особливості порушення вуглеводного обміну. Хронічна гіперглікемія супроводжується гіперліпідемією, що є однією з ознак інсулінорезистентності та збільшує ризик ураження внутрішніх органів. Ці питання ще недостатньо висвітлено в літературі. Визначення ролі гіперліпідемії у розвитку ДН при ЦД сприятиме по-

глибленню уявлення про патогенетичні чинники, котрі зумовлюють розвиток пізніх ускладнень.

Результати дослідження показників ліпідного профілю обстежених хворих до, а також після проведеного стандартного лікування та комплексної нефропротекторної терапії з призначенням інгібітору НЗКТГ-2 представлені в **таблиці 1**.

За результатами дослідження впливу стандартного лікування на показники ліпідного профілю хворих на ЦД 2 типу виявлене достовірне зниження загального холестерину (ЗХС) на 13,49 % ($p < 0,01$), тригліцеридів (ТГ) на 28,88 % ($p < 0,01$), ділпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на 22,95 % ($p < 0,01$), коефіцієнту атерогенності (КА) на 32,37 % ($p < 0,01$) та підвищення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на 20,64 % ($p < 0,01$). У когорті хворих на ЦД 2 типу з альбумінурією та зниженням ШКФ спостерігалось достовірне зниження рівня ТГ на 34,87 % ($p < 0,01$) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) на 40,4 % ($p < 0,01$).

Аналіз впливу комплексної нефропротекторної терапії з призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлосину на стан ліпідного спектру хворих на ЦД 2 типу показав достовірне зниження ТГ на 31,78% ($p < 0,05$) та ЛПДНЩ на 30,9% ($p < 0,05$). В групі хворих на ЦД 2 типу з альбумінурією та зниженням ШКФ призначення інгібітору НЗКТГ-2 сприяло достовірному зниженню ЗХС на 13,29% ($p < 0,01$), ТГ на 38,0% ($p < 0,01$), ЛПДНЩ на 31,5% ($p < 0,01$) та КА на 24,94 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Вплив стандартного лікування та комплексної нефропротекторної терапії з призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлосину на показники ліпідного профілю хворих на ЦД 2 типу в залежності від функціонального стану нирок

Показник	Проведене лікування	ЦД 2 типу (n=27)		p	ЦД 2 типу з ДН (n=36)		p
		до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
ЗХС	Базова терапія	5,51±0,28	4,77±0,13	$p < 0,01$	5,07±0,44	4,62±0,19	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	5,88±0,42	5,19±0,20		5,69±0,41	4,93±0,23	$p < 0,01$
ТГ	Базова терапія	2,83±0,55	2,01±0,41	$p < 0,01$	2,02±0,26	1,32±0,09	$p < 0,01$
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	2,05±0,31	1,40±0,18	$p < 0,05$	2,70±0,37	1,67±0,19	$p < 0,01$
ЛПДНЩ	Базова терапія	1,08±0,14	0,91±0,18		1,0±0,12	0,59±0,04	$p < 0,01$
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	0,91±0,14	0,63±0,08	$p < 0,05$	1,1±0,12	0,75±0,08	$p < 0,01$
ЛПВЩ	Базова терапія	0,99±0,08	1,19±0,08	$p < 0,01$	1,14±0,08	1,12±0,07	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	1,22±0,11	1,27±0,11		1,28±0,07	1,32±0,09	
ЛПНЩ	Базова терапія	3,47±0,22	2,67±0,17	$p < 0,01$	3,06±0,43	2,75±0,20	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	3,75±0,39	3,29±0,21		3,95±0,57	2,86±0,26	
КА	Базова терапія	4,85±0,44	3,28±0,31	$p < 0,01$	4,20±1,01	2,82±0,27	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	4,55±0,57	3,30±0,31		4,06±0,40	3,05±0,36	$p < 0,05$

За результатами дослідження не виявлено додаткового впливу інгібітору H3КТГ-2 дапагліфлозину на ліпідний спектр крові хворих на ДН. Передбачаємо, що суттєві зміни вмісту ліпідів крові в динаміці лікування пов'язані в першу чергу з впливом антиліпідних препаратів (статиї) та поліпшенням показників обміну глюкози як при застосуванні стандартної терапії, так і при додатковому призначенні дапагліфлозину.

Аналіз отриманих результатів показує, що застосування комплексної нефропротекторної терапії з призначенням дапагліфлозину терапії призводить до зниження вмісту VEGF на тлі поліпшення досліджуваних клініко-лабораторних показників. Останнє свідчить про зв'язок між рівнем VEGF в сироватці крові та традиційними факторами ризику серцево-судинної патології та дозволяє розглядати його в якості предиктора відповіді на проведену терапію.

Підвищені рівні VEGF можуть сприяти розвитку мікро- та макроангіопатії при ЦД, а у пацієнтів з ДН, які не мають клініко-лабораторних ознак ураження нирок, підвищення VEGF в крові може свідчити про розвиток субклінічної ниркової дисфункції. Таким чином, VEGF крові у пацієнтів з ДН може бути інтегральним маркером ендотеліальної дисфункції і патологічного ангіогенезу.

В даному дослідженні через 12 міс лікування у пацієнтів відзначалися значні зміни в порівнянні з вихідним станом, а саме рівні VEGF, які можна було оцінювати як ранні предиктори відповіді на терапію. Нижчі рівні VEGF в більшій мірі асоційовані з досягненням поліпшення ліпідного обміну та показників функціонального стану нирок.

Гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіпертензія, дисліпідемія, центральне ожиріння призводять до порушення синтезу оксиду азоту, спричиняють тканинну гіпоксію та викликають посилення ангіогенезу через експресію VEGF, який, в свою чергу, сприяє розвитку серцево-судинної патології [15].

Встановлено значну аналогію між процесом формування нефросклерозу і механізмом атеросклерозу судин. Так, окислені ЛПНЩ проникають через ушкоджений ендотелій капілярів ниркових клубочків, захоплюються мезангіальними клітинами з утворенням пінистих клітин, навколо яких починають формуватися колагенові волокна [16]. Стан інсулінорезистентності та дисліпідемії веде до розвитку коронарного атеросклерозу практично у кожного хворого на ЦД. В умовах діабету спостерігається пригнічення формування коронарних колатералей, пов'язане з порушенням синтезу VEGF, і, як наслідок, відбувається ішемізація тканин і збільшення ризику виникнення інфаркту міокарда [16].

Рівень VEGF в плазмі крові корелює зі ступенем ушкодження ендотелію та ендотеліальною дисфункцією [17]. Експериментальні дослідження свідчать про те, що VEGF може стимулювати експресію адгезивних молекул ендотеліальними клітинами та викликати судинне запалення, що в свою чергу посилює пошкодження ендотелію [17]. Підвищення продукції VEGF в нирках при розвитку нефропатії виявлено як в експерименті на мишах, так і в дослідженнях у хворих на ЦД з ДН [18]. Більш того запропоновано використовувати визначення сечової екскреції VEGF для оцінки перебігу та прогнозу ХГН [19]. Це узгоджується з даними про збільшення сечової екскреції VEGF у хворих на ЦД з протеїнурією [19]. Вміст VEGF в сечі хворих ЦД1 корелює з об'ємом мезангіо клубочків [20]. Виявлено нефропротективний ефект терапії інгібіторами VEGF у мишей з ЦД [21].

Висновки

1. У хворих на ДН виявлено суттєве підвищення рівня VEGF в сироватці крові, яке має тісний взаємозв'язок з функціональним станом нирок.
2. Зменшення рівнів VEGF в сироватці крові виявлено в усіх групах обстежених хворих, як під впливом стандартної нефропротекторної терапії, так і при застосуванні комплексного лікування з додатковим призначенням інгібітору H3КТГ-2 дапагліфлозину. Найбільший рівень відповіді на проведену лікування відзначався в групі з початковими стадіями нефропатії.
3. Проведена терапія призводила до вірогідного поліпшення ліпідного спектру сироватки крові (підвищення холестерину ЛПВЩ, зниження ЗХС, тригліцеридів та ЛПНЩ) у всіх досліджуваних групах.
4. Зменшення рівнів VEGF в сироватці крові на тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів свідчить не тільки про поліпшення функціонального стану нирок, а й про зниження серцево-судинного ризику у даній категорії хворих.

Перспективи подальших наукових досліджень. Результати проведених досліджень свідчать про доцільність практичного використання визначення VEGF в сироватці крові хворих на ДН в якості раннього діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

Предиктори відповіді на лікування вказують не тільки на «стартові» фактори до призначення лікування, а й підкреслюють важливість динаміки певних показників активності захворювання протягом терапії. У клінічній практиці знання прогностичних факторів відповіді на лікування дозволяє як оптимально підбирати препарат, так і

контролювати перебіг захворювання на тлі проведеної терапії з подальшим вирішенням щодо необхідності її корекції.

Пошук предикторів відповіді на терапію може сприяти більш персоналізованому підходу в лікуванні пацієнтів на ЦД з ускладненнями. До числа

ймовірних/передбачуваних предикторів відповіді на терапію можна віднести не тільки демографічні показники, тривалість хвороби до ініціації терапії, показники активності захворювання (клінічні та лабораторні), але й патогенетичні маркери та генетичну детермінованість.

References

1. Topchii T, Shcherban V, Galchinska VYu, Semenovych P. S., Savicheva K. O. Vmist vaskuloendotelialnogo faktoru rostu v syrovatsi krovi khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu zalezno vid funktsionalnogo stanu nyrok [The level of vascular endothelial growth factor in peripheral blood of type 2 diabetic patients depending on kidney functional state]. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2020; 3: 60-66. [Ukrainian]
2. Topchii II, Semenovych PS, Galchinskaya VYu, Scherban' TD, Yakimenko YuS. Stan funktsionalnogo nyrkovo-ho rezervu u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu [Renal functional reserve in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Exper Clin Med*. 2018; 2-3(79-80): 88-93. [Ukrainian]
3. Shen M, Gao J, Li J, Su J. Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 117: 201-8. PMID: 19125697. doi: 10.1042/CS20080212
4. Senger D.R. Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor. *Mol Biol Cell*. 2010; 21: 377-9. PMID: 20124007. PMCID: PMC2814783. doi: 10.1091/mbc.e09-07-0591
5. Gavrilenko TI, Ryzhkova NA, Parkhomenko AN. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2011; 4: 87-95.
6. Shyshko ON, Mokhort TV, Konstantinova EE, Tsapaeva N.L., Mosse K.A. Rol endotelialnogo faktora rosta sosudov v patogeneze diabeticheskoy nefropatii [The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Pathogenesis of Diabetic Nephropathy]. *Medical Journal*. 2003; 1(43): 132-5. [In Russian].
7. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascuendothelial growth (VEGF) and its receptors. *The FASEB Journal*. 1999; 13: 10-8. doi: 10.1096/fasebj.13.1.9
8. Wolf G, Chen S, Ziyadeh F.N. From the periphery of glomerular capillar wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005; 54(6): 1626-34. PMID: 15919782. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1626
9. Siemerink MJ, Augustin AJ, Schlingemann RO. Mechanisms of ocular angiogenesis and its molecular mediators. *Dev Ophthalmol*. 2010; 46: 4-20. PMID: 20703029. doi: 10.1159/000320006
10. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020; 41(25): 2379-92. PMID: 32221582. PMCID: PMC7327533. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa183
11. Ivanov D. Khronichne zakhvoryuvannya nyrok [Chronic kidney disease]. *Liky*. 2005; 35: 19-21. [Ukrainian]
12. Ivaskova EYu. Inflammatory diseases of kidneys and urinary tracts in patients with diabetes mellitus: diagnostics, treatment, prevention. *Ukrainian Medical Journal*. 2004; 4: 122-30.
13. Synechenko OV, Kazakov VN, Faneyrman VB. Poverkhnostnoe natyazhenie krovy y mochy pry dyabetycheskoy nefropaty [Surface tension of blood and urine in diabetic nephropathy]. *Nefrologiya*. 2003; 7(1): 40-7. [Russian]
14. Semydetskaya ZhD, Chernyakova YA, Krasovskaya EA. Partsyalnye funktsyy pochetk u bolnykh dyabetycheskoy nefropatyey [Partial renal functions in patients with diabetic nephropathy]. *Experimental and clinical medicine*. 2002; 1: 54-6. [Russian]
15. Zhang Q, Fang W, Ma L, Wang ZD, Yang YM, Lu YQ. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr; 97(15): e0415. PMID: 29642210. PMCID: PMC5908634. doi: 10.1097/MD.00000000000010415
16. Braile M, Marcella S, Cristinziano L, Galdiero MR, Modestino L, Ferrara AL, et al. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 26; 21(15): 5294. PMID: 32722551. PMCID: PMC7432634. doi: 10.3390/ijms21155294
17. Mahdy RA, Nada WM, Hadhoud KM, El-Tarhony SA. The role of vascular endothelial growth factor in the progression of diabetic vascular complications. *Eye (Lond)*. 2010; 24: 1576-84. PMID: 20508651. doi: 10.1038/eye.2010.86
18. Majumder S, Advani A. VEGF and the diabetic kidney: More than too much of a good thing. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(1): 273-79. PMID: 27836681. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.020
19. Wang DQ, Miao XJ, Gao J, Zhou YH, Ji FY, Cheng XB. The 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) regulates proteinuria in diabetic nephropathy via mediating VEGF. *Exp Mol Pathol*. 2019; 110: 104255. PMID: 31028725. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.04.014

20. Shen Y, Tong ZW, Zhou Y, Sun Y, Xie Y, Li R, et al. Inhibition of lncRNA-PAX8-AS1-N directly associated with VEGF/TGF- β 1/8-OHdG enhances podocyte apoptosis in diabetic nephropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(12): 6864-72. doi: 10.26355/eurrev_202006_21676
21. Zheng C, Huang L, Luo W, Yu W, Hu X, Guan X, et al. Inhibition of STAT3 in tubular epithelial cells prevents kidney fibrosis and nephropathy in STZ-induced diabetic mice. *Cell Death Dis*. 2019; 10(11): 848. PMID: 31699972. PMCID: PMC6838321. doi: 10.1038/s41419-019-2085-0

УДК 616.61:616.379-008.64-092-085:616-008.9

ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И СОДЕРЖАНИЯ VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Топчий И. И., Щербань Т. Д., Савичева Е. А., Гальчинская В. Ю.

Резюме. Цель работы: определение влияния комплексной нефропротекторной терапии с применением ингибитора натрийзависимого транспортера глюкозы 2 типа (НЗКТГ-2) и стандартной патогенетической терапии на метаболические параметры и содержание васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови больных диабетической нефропатией на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Было обследовано 78 больных сахарным диабетом 2 типа. В зависимости от функционального состояния почек пациенты были разделены на группы: I группа - больные сахарным диабетом 2 типа с нормальной скоростью клубочковой фильтрации и альбуминурией (n=62), II группа - больные сахарным диабетом 2 типа со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и альбуминурией (n=16). Концентрацию VEGF определяли методом иммуноферментного анализа до и после 12 месяцев патогенетической терапии. Больные первой когорты получали базовую терапию, которая включала: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибитор коэнзим А редуктазы и метформин; больные второй когорты дополнительно получали ингибитор НЗКТГ-2.

Результаты и обсуждение. Снижение уровней VEGF в сыворотке крови выявлено во всех группах обследованных больных, как под влиянием стандартной нефропротекторной терапии, так и при применении комплексного лечения с дополнительным назначением ингибитора НЗКТГ-2 дапаглифлозина. Наибольший уровень ответа на проводимое лечение отмечался в группе с начальными стадиями нефропатии. Проведенная терапия приводила к достоверному улучшению липидного спектра крови во всех исследуемых группах.

Выводы. Уменьшение уровней VEGF в сыворотке крови на фоне улучшения основных клинико-лабораторных параметров свидетельствует не только об улучшении функционального состояния почек, но и о снижении сердечно-сосудистого риска у данной категории больных. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о целесообразности практического использования определения VEGF в сыворотке крови больных диабетической нефропатией в качестве раннего диагностического маркера кардиальных нарушений, оценки прогноза, а также совершенствовании кардионефропротекторной стратегии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, васкулоэндотелиального фактора роста, хроническая болезнь почек, ингибитор НЗКТГ-2 типа.

UDC 616.61:616.379-008.64-092-085:616-008.9

Dynamics of Metabolic Parameters and the Level of VEGF in Blood Serum of Patients with Diabetic Kidney Disease under Complex Nephroprotective Therapy

Topchii I. I., Shcherban T. D., Savicheva K. O., Galchinska V. Yu.

Abstract. The goal of many studies around the world is to find preventive agents that may slow the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus at different stages of the disease, accordingly to preventing the progression of chronic kidney disease.

The purpose of the work was to study the effect of complex nephroprotective therapy with the use of an inhibitor of the sodium glucose co-transporter 2 and spathogenetic therapy on metabolic parameters and the level of vasculoendothelial growth factor in blood serum of diabetic nephropathy patients at different stages of the disease.

Materials and methods. 78 patients with type 2 diabetes mellitus were examined. Depending on the presence of albuminuria and glomerular filtration rate level, patients with diabetes mellitus were divided into the following groups: group I – patients with type 2 diabetes mellitus with normal glomerular filtration rate and albuminuria (n=62), group II – patients with type 2 diabetes mellitus with decreased glomerular filtration rate and albuminuria (n=16). The concentration of the vasculoendothelial growth factor was determined by enzyme-linked immunosorbent assay before and after 12 months of pathogenetic therapy. The glomerular filtration rate

was calculated using the CKD EPI formula (KDIGO 2012). Patients of the first cohort received basic therapy, which included: blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, a coenzyme A reductase inhibitor and metformin, patients of the second cohort additionally received a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor.

Results and discussion. A decrease in vasculoendothelial growth factor levels in blood serum was found in all groups of examined patients, both under the influence of standard nephroprotective therapy, and with the use of complex treatment with an additional prescription of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin. The highest level of response to treatment was observed in the group with the early stages of nephropathy. The therapy led to a significant improvement in the lipid spectrum of blood serum (increase of high-density lipoprotein cholesterol, decrease of total cholesterol, triglycerides and low-density lipoproteins) in all study groups.

Conclusion. A decrease in serum vasculoendothelial growth factor levels against the background of an improvement in the basic clinical and laboratory parameters indicates not only an improvement kidneys function, but also a decrease in cardiovascular risk in this category of patients. The results of investigation indicate the feasibility of practical use of study vasculoendothelial growth factor serum level of diabetic nephropathy patients as an early diagnostic marker of cardiac disorders, prognosis assessment and improvement of the cardioneuroprotective strategy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, vasculoendothelial growth factor, chronic kidney disease, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor.

ORCID and contributionship:

Ivan I. Topchii: 0000-0002-7690-6787^{A,E,F}

Tetiana D. Shcherban: 0000-0003-1095-5241^{A,C,D,F}

Kateryna O. Savicheva : 0000-0003-1015-8832^{B,C,D}

Valentyna Yu. Galchinska: 0000-0002-0024-131X^{B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana D. Shcherban

Government Institution “L.T.Malaya Therapy National Institute
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbidity conditions
2 a, Lyubovi Maloy Ave, Kharkiv, 61039, Ukraine
tel: +380677707732, e-mail: std_19@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ГРИБКОВОМУ ТІЛІ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПОВОГО СИНУСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПЛАНОВАНОЮ ДЕНТАЛЬНОЮ ІМПЛАНТАЦІЄЮ

¹Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна

Мета дослідження: підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів з грибковими тілами верхньощелепового синусу шляхом оптимізації доступу під час ендоскопічного ендоназального втручання.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 113 пацієнтів з грибковими тілами синусів, яким виконувалась синусотомія при підготовці до дентальної імплантації. Конусно-променева комп'ютерна томографія навколоносових синусів пацієнтам виконувалось двічі – до функціонального ендоскопічного ринохірургічного втручання та перед субантральною аугментацією кістки верхньої щелепи. До групи 1 ввійшли 78 пацієнтів, у яких грибкові тіла видалались із синуса через середній носовий хід, групи 2 – 35 пацієнтів, у котрих при неможливості візуального підтвердження повноти видалення грибкового тіла з передніх відділів синуса виконувався додатково інфратурбінальний доступ в запропонованій модифікації.

Результати. За даними томографії перед ринохірургічним втручанням встановлено, що «затемнення» більш ніж 60% просвіту синусу відмічається у 50,5% пацієнтів з грибковими тілами, причому у переважаючої більшості пацієнтів (88,1%) грибкові тіла у верхньощелеповому синусі розміщені в нижніх його відділах та розповсюджуються допереду від рівня носо-слізного каналу.

При санації синуса необхідність виконання додаткового інфратурбінального доступу виникла у 5 (14,3%) пацієнтів другої групи. В результаті його виконання у всіх 5 оперованих було виявлено у «сліпих зонах» поліпозно змінені тканини і у 2 (5,7%) – також залишки грибкового тіла.

Резидуальні грибкові тіла у верхньощелеповому синусі було виявлено у 3 пацієнтів першої групи (3,9% ДІ 95% - 0,01;11,6), та не відмічались у осіб другої групи. Всі випадки резидуальних грибкових мас в синусі не супроводжувались специфічними скаргами.

Висновки. Антростомія з використанням додатково ендоскопічного інфратурбінального доступу при видаленні грибкового тіла із нижньо-передніх відділів верхньощелепового синусу є оптимальним комбінованим доступом, що дозволяє

максимально візуалізувати верхньощелеповий синус і уникнути рецидиву захворювання.

Ключові слова: грибкове тіло, ендоскопічна синусотомія, інфратурбінальний доступ, комп'ютерна томографія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової НДР «Клініко-морфологічне обґрунтування малоінвазивних періост-зберігаючих хірургічних технологій в лікуванні пацієнтів з патологією верхньощелепового синусу», № держ. реєстрації 0119U101904.

Вступ. Хронічний риносинусит зустрічається за даними різних авторів у 10-15% дорослого населення [1, 2, 3]. Серед них біля 14,3% синуситів мають грибкову етіологію і частота їх виникнення в останній час зростає [4, 5, 6]. Також відомо що у 11,8 – 28,5% пацієнтів, оперованих з приводу хронічного верхньощелепового синуситу, причиною запального процесу є грибкова або грибово-бактеріальна флора [7, 8].

З розвитком та поширенням сучасних дентальних технологій все частіше перед лікарями-отоларингологами постає питання про визначення тактики лікування пацієнтів з захворюваннями навколоносових синусів, яким планується дентальна імплантація, в тому числі з можливим виконанням синусліфтингу – субантральної аугментації кістки альвеолярного відростка верхньої щелепи. Одним з таких захворювань є грибовий синусит з міцетою (грибкове тіло - fungal ball), що є варіантом неінвазивного грибового запального процесу синусів [9]. Частіше грибові тіла локалізуються саме у верхньощелеповому синусі [6].

Сучасний підхід до лікування пацієнтів з цією патологією полягає у проведенні хірургічного втручання [9, 10]. Відомо що грибовий синусит з грибовим тілом супроводжується запаленням мукоперіосту з розвитком у 70-80% пацієнтів остейту, який значно підвищує ризик розвитку ускладнень при субантральній аугментації [11, 12]. Грибовий остейт змінює якість кістки альвеолярного відростку і тим самим погіршує умови для інтеграції дентального імпланту.

Вибір оптимального доступу до верхньощелепового синусу з оптимальним оглядом його просвіту при міцетомі є питанням дискусійним. При грибкових тілах зміни остіо-меатального комплексу (ОМК), що призводять до синуситу, зустрічаються далеко не завжди, а якщо вони і розвиваються - то внаслідок вторинного запального процесу. Разом з тим, при одонтогенному походженні грибкових тіл зміни ОМК визначаються у більшості пацієнтів, що ставить під сумнів риногенний фактор в патогенезі розвитку даного варіанта грибкового риносинуситу [10], а отже й відсутність необхідності в корекції ОМК.

Альтернативними шляхами доступу до синусу є сублабіальний, інфратурбінальний та через середній носовий хід - антростомія. Кожен із зазначених доступів має свої переваги та недоліки [13].

Перевагою сублабіального доступу є технічна простота, гарні умови для візуальної оцінки просвіту синусу під час втручання, недоліком – імовірність реактивних змін і проявів з боку інфраорбітальної гілки трійчастого нерву та неможливість корекції структур ОМК, що в ряді випадків є визначальним для ефективного виконання синусліфтингу. Інфратурбінальний доступ є менш травматичний і має достатні можливості для візуалізації просвіту синусу, але він не передбачає корекцію структур ОМК, який знаходиться в середньому носовому ході. Фактично його можна розглядати як сучасну альтернативу сублабіального доступу.

Антростомія через середній носовий хід – це один з варіантів класичного доступу. Його перевага – можливість корекції структур ОМК зі створенням при необхідності антростоми для доступу у верхньощелеповий синус з метою його санації та забезпечення в подальшому стійкого дренажу. Недолік – складність хірургічної техніки та неможливість в ряді випадків адекватно санувати передні відділи верхньощелепового синусу, зокрема альвеолярну бухту.

Таким чином, питання визначення оптимального доступу у пацієнтів з грибковими тілами верхньощелепового синусу, яким запланована дентальна імплантація, потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування пацієнтів з грибковими тілами верхньощелепового синусу з врахуванням запланованої дентальної імплантації з можливим виконанням у них синусліфтингу.

Матеріал та методи дослідження. В хірургічному центрі ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС при хірургічному лікуванні пацієнтів з грибковими тілами верхньощелепового синусу запроваджено підхід, який полягає у первинному видаленні грибкових тіл верхньощелепових синусів через антростому

в середньому носовому ході, а при утрудненні і невпевненості хірурга у повному видаленні грибкових мас - виконується комбінація вказаного доступу із інфратурбінальним.

З метою вивчення ефективності запропонованого підходу до лікування пацієнтів з грибковими тілами верхньощелепового синусу було проаналізовано дані обстежень 113 пацієнтів, які лікувались у хірургічному центрі ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС з 2015 по 2020 роки. У всіх цих пацієнтів була запланована дентальна імплантація. Хворі були направлені лікарями-стоматологами після виявлення за даними конусно-променевої томографії (КПКТ) патології навколоносових синусів на стороні запланованого втручання. Після оториноларингологічного обстеження та за даними КПКТ у всіх пацієнтів встановлено діагноз - грибкове тіло верхньощелепового синусу.

В залежності від обраної тактики лікування пацієнти були розподілені на дві групи. Група 1 – 78 пацієнтів, у яких грибкові тіла видалялись із синусу через середній носовий хід. Група 2 – 35 пацієнтів, у котрих при виборі доступу керувались вищевказаним підходом з використанням у разі необхідності додатково інфратурбінального доступу.

Ендоскопічний інфратурбінальний доступ застосовувався в запропонованій модифікації [14], який полягає у вертикальному наскрізному надрізі медіальної стінки пазухи в нижньому носовому ході до переду від рівня носо-слізного каналу, з доповненням вказаного розрізу горизонтальним наскрізним надрізом на рівні верхнього краю першого розрізу у напрямку до переду. Після виконання втручання кістково-мукоперіостальний клапоть вкладався у первинне положення.

Показами до застосування інфратурбінального доступу були недостатня візуалізація і невпевненість хірурга під час операції у повному видаленні грибкового тіла із передніх відділів синусу, зокрема із «сліпої зони».

Оцінюючи результати передопераційної комп'ютерної томографії, визначався ступінь та величина «затемнення» синусу, локалізація грибкового тіла, зміни стінок синусу, наявність ознак патології ОМК, наявність в синусі екссудату.

Крім того, аналізувались інтраопераційні знахідки та хід втручання.

Результат оцінювався за повнотою санації а також за частотою необхідності застосування комбінованого доступу до верхньощелепового синусу.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви

ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка отриманих в ході дослідження результатів здійснювалася за допомогою пакету аналізу статистичних даних SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Отримані дані опрацьовувалися методами варіаційної статистики з розрахунком статистичної значимості (достовірності) відмінностей між групами контролю і групами дослідження. З цією метою використовувалися методи параметричного (t критерій Ст'юдента), та непараметричного статистичного аналізу (критерій χ^2). Довірчий інтервал (ДІ) прийнятий за 95% - розрахований за методом Вілсона з корекцією на неперервність, граничний ризик помилки – менший за 5% ($p < 0,05$) [15].

Результати дослідження та їх обговорення.

Дані щодо величини ділянки затемнення верхньощелепового синусу у обстежених пацієнтів з грибовими тілами по групах представлено у **табл. 1**.

Таблиця 1 – Розподіл пацієнтів по групах за величиною затемнення просвіту верхньощелепового синусу в сагітальній проекції КПТ

Групи	Величина ділянки затемнення просвіту синусу на сагітальному зрізі (%)			Всього
	До 30%	30-60%	Більше 60%	
Група 1 n (%), ДІ 95%	17 (21,8%), 13,6-32,9	22 (28,2%), 18,9- 39,7	39 (50,0%), 38,6-61,4	78 (100%)
Група 2 n (%), ДІ 95%	7 (20,0%), 9,1- 37,5	10 (28,6%), 15,2-46,5	18 (51,4%), 34,3-68,3	35 (100%)
Всього	24 (21,2%)	32 (28,3%)	57 (50,5%)	113 (100%)

Примітка: ДІ 95% – довірчий інтервал 95%.

Як видно із **табл. 1**, у всіх 113 обстежених хворих при грибкових тілах було виявлено затемнення верхньощелепових синусів. При цьому затемнення 60% просвіту синусу і більше виявлено у більш ніж половини обстежених (50,5%). Затемнення просвіту до 30% встановлено лише у 21% обстежених.

Дані визначення локалізації грибкових тіл в синусі в сагітальній проекції КПТ за співвідношенням щодо вертикальної лінії на рівні задньої межі носослізного каналу, де ендоскопічна візуалізація неможлива «сліпа зона», наведені в **табл. 2**.

Дані, наведені в **табл. 2**, свідчать що у переважаючій більшості пацієнтів

(88,1%) грибкові тіла у верхньощелеповому синусі розміщені в нижніх його відділах та розповсюджуються на ділянку альвеолярної бухти, яка теж знаходиться до-перед носослізного каналу

Щодо характерного рентгенологічного симптому грибкового запального процесу в синусах - «зоряне небо», то він спостерігався у 66,7% із 113 обстежених хворих. Ознаки остеїту в прилеглих до грибкового тіла ділянках кістки виявлені у 62 (79,5%) пацієнтів першої та 27 (77,1 %) другої групи. При цьому, поширення затемнення верхньощелепового синусу лише позаду від задньої межі нижніх відділів носослізного каналу, встановлено у 8 (10,3%) осіб першої групи та 4 (11,4%) – другої.

При виконанні хірургічного втручання у хворих першої групи був використаний доступ до верхньощелепового синусу через антростому в середньому носовому ході, з видаленням грибкових мас інструментами із застосування методу багаторазового промивання просвіту синусу кутовими канюлями з використанням розчину натрію хлориду 0,9%.

У осіб другої групи була застосована методика, яка на відміну від першої, у випадках відсутності впевненості у повному видаленні грибкового тіла після промивання, передбачала виконання додаткового інфратурбінального доступу з метою візуалізації «сліпої зони».

Необхідність виконання додаткового доступу виникла у 5 (14,3%) із 35 пацієнтів другої групи. В результаті його виконання у всіх 5 оперованих було виявлено у «сліпих зонах» поліпозно змінені тканини і у 2 (5,7%) – також залишки грибкового тіла.

В післяопераційному періоді залишки грибкового тіла у верхньощелеповому синусі було виявлено у 3 пацієнтів першої групи (3,9% ДІ 95% -

0,01;11,6), в той час, як у осіб другої групи резидуальної міцетомі не виявлено в жодному випадку (0% ДІ 95% - 0,0;12,3).

Таблиця 2 – Розміщення грибкових тіл у верхньощелеповому синусі відносно вертикальної межі носослізного каналу

Розміщення грибкових тіл по відношенню до рівня носослізного каналу	Група 1	Група 2	Всього
	n (%), ДІ 95%	n (%), ДІ 95%	n (%), ДІ 95%
Допереду від рівня носослізного каналу	70 (89,7%), 80,3-95,15	31 (88,6%), 72,3-96,3	101 (88,1%), 81,8-94,2
На рівні чи позаду рівня носослізного каналу	8 (10,3%), 4,9-19,7	4 (11,4%), 3,7-27,7	12 (11,9%), 5,9-18,2
Всього	78(100%)	35 (100%)	113 (100%)

Примітки: ДІ 95% – довірчий інтервал 95%.

Необхідно відмітити, що всі випадки резидуальних грибкових мас в синусі не супроводжувались специфічними скаргами і були виявлені в одному випадку під час промивання синуса в ході післяопераційного догляду а в двох - плановій КПКТ при підготовці до чергового етапу дентальної імплантації.

Усім 3 пацієнтам із виявленими резидуальними грибковими тілами проведена ревізія гайморотомії під місцевою анестезією і здійснено видалення залишкових грибкових мас через раніш сформовану антростому: у одного – шляхом промивання синусу, у двох інших - ендоскопічно з використанням хірургічних інструментів.

Зазначена частота виявлених резидуальних грибкових тіл у верхньощелеповому синусі під час даного дослідження зіставні з такими за даними літератури – до 5% [16, 17].

Окремо слід розглянути можливість видалення грибкових тіл через інфратурбінальний доступ без антростомії. Очевидно, що дана методика є можливою при непоширеному грибковому тілі із незначною реакцією підлеглого мукоперіосту, коли потенційно існують високі шанси повного видалення грибкового тіла, адже у випадку їх залишків є імовірність неможливості елімінації через природне співустя, а отже – ризик необхідності повторно-го втручання зберігається.

Висновки

1. У 50,5% хворих з грибковим тілом, яким планується дентальна імплантація, «затемнення» просвіту верхньощелепового синуса займає 60% і більше.
2. У переважаючої більшості пацієнтів (88,1%) грибкові тіла у верхньощелеповому синусі розміщені внизу та розповсюджуються на ділянку альвеолярної бухти, яка знаходиться до переду носо-сльозного каналу.
3. Антростомія з використанням додатково малоінвазивного ендоскопічного ендоназального інфратурбінального доступу при видаленні поширеного грибкового тіла із нижньо-передніх відділів верхньощелепового синусу та альвеолярної бухти є оптимальним комбінованим доступом, що дозволяє максимально візуалізувати верхньощелеповий синус і уникнути рецидиву захворювання.

Перспективи подальших досліджень. В розвиток виконаного дослідження представляє інтерес вивчення результатів субантральної аугментації та дентальної імплантації у пацієнтів з грибковим риносинуситом з врахуванням методики виконання хірургічного лікування, а також визначення тривалості періоду реабілітації ендоскопічної синусотомії.

References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20; 58(Suppl S29): 1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600
2. Sawatsubashi M, Murakami D, Umezaki T, Komune S. Endonasal endoscopic surgery with combined middle and inferior meatal antrostomies for fungal maxillary sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2015; 129(2): 52–55. doi: 10.1017/s0022215114002394
3. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology*. 2016; 54(4): 329–335.
4. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017; 72(2): 274–281. doi: 10.1111/all.13042
5. Fanucci E, Nezzo M, Neroni L, Montesani LJr, Ottria L, Gargari M. Diagnosis and treatment of paranasal sinus fungus ball of odontogenic origin: case report. *Oral Implantol (Rome)*. 2014 Apr 4; 6(3): 63-6. PMID: 24772263. PMCID: PMC3982303.
6. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Nov; 7(11): 1070-1075. PMID: 28843029. doi: 10.1002/alr.22007
7. Salamah MA, Alsarraj M, Alsolami N, Hanbazazah K, Alharbi AM, Khalifah Wsr. Clinical, Radiological, and Histopathological Patterns of Allergic Fungal Sinusitis: A Single-Center Retrospective Study. *Cureus*. 2020; 12(7): e9233. PMCID: PMC7430688. doi: 10.7759/cureus.9233.
8. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 May; 264(5): 461-70. PMID: 17361410. doi: 10.1007/s00405-007-0281-5
9. Garofalo P, Griffa A, Dumas G, Perottino F. "Gauze Technique" in the Treatment of the Fungus Ball of the Maxillary Sinus: A Technique as Simple as It Is Effective. *Int J Otolaryngol*. 2016; 2016: 4169523. doi: 10.1155/2016/4169523
10. Nicolai P, Mensi M, Marsili F, Piccioni M, Salgarello S, Gilberti E, et al. Maxillary fungus ball: zinc-oxide endodontic materials as a risk factor. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015 Apr; 35(2): 93-6. PMID: 26019392. PMCID: PMC4443559

11. Shkorbotun YaV. Comparison of the Frequency of Detection of Some Radiological Signs in Chronic Maxillary Sinusitis of Fungal and Non-Fungal Origin. *Ukr J Med Biol Sport*. 2020; 5(6): 202–207. doi: 10.26693/jmbs05.06.202
12. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J Craniofac Surg*. 2018; 29 (1): 44–47. doi: 10.1097/SCS.00000000000004010
13. Polev GA, Avdeeva KS. Infratubinalnyy dostup k alveolyarnoy bukhte verkhnechelyustnoy pazukhi [Infrared access to the alveolar bay of the maxillary sinus]. *Ros otorinolaringologiya*. 2016; 6(85): 81–86. doi: 10.18692/1810-4800-2016-6-81-86
14. Zhao YC, Bassiouni A, Tanjararak K, Vreugde S, Wormald PJ, Psaltis AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. *Laryngoscope*. 2018; 128: 16–22.
15. Grjibovski AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Descriptive statistics using statistica and spss software. *Science & Healthcare*. 2016; 1. [Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/opisatel'naya-statistika-s-ispolzovaniem-paketov-statisticheskikh-programm-statistica-i-spss>
16. Liu X, Liu C, Wei H, He S, Dong S, Zhou B, et al. A retrospective analysis of 1,717 paranasal sinus fungus ball cases from 2008 to 2017. *Laryngoscope*. 2020; 130(1): 75–79. doi: 10.1002/lary.27869
17. Dufour X, Kauffmann-Lacroix C, Ferrie JC, Goujon JM, Rodier MH, Karkas A, et al. Paranasal sinus fungus ball and surgery: a review of 175 cases. *Rhinology*. 2005 Mar; 43(1): 34–9. PMID: 15844500

УДК 616-08-035; 616.216.1-089.87

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ГРИБКОВОМ ТЕЛЕ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ СИНУСА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАПЛАНИРОВАННОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ

Шкорботун Я. В.

Резюме. Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения пациентов с грибковыми телами верхнечелюстной синуса путем оптимизации доступа при эндоскопическом эндоназальном вмешательстве.

Материалы и методы. Проанализированы данные 113 пациентов с грибковыми телами синусов, которым выполнялась синусотомия при подготовке к дентальной имплантации. Конусно–лучевая компьютерная томография околоносовых синусов пациентам выполнялось дважды - до функционального эндоринохирургического вмешательства и перед субантральной аугментацией кости верхней челюсти. В группу 1 вошли 78 пациентов, у которых грибковые тела удалялись из синуса через средний носовой ход, группы 2 - 35 пациентов, у которых при невозможности визуального подтверждения полноты удаления грибкового тела из передних отделов синуса выполнялся дополнительно инфратурбинальный доступ в предложенной модификации.

Результаты. По данным томографии перед ринохирургическим вмешательством установлено, что «затмение» более 60% просвета синуса отмечается в 50,5% пациентов с грибковыми телами, причем в подавляющего большинства пациентов (88,1%) грибковые тела в верхнечелюстном синусе размещены в нижних его отделах и распространяются кпереди от уровня носослезного канала.

При санации синуса необходимость проведения дополнительного инфратурбинального доступа возникла у 5 (14,3%) пациентов второй группы. В результате его выполнения во всех 5 оперированных было обнаружено в «слепых зонах» полипозно измененные ткани и у 2 (5,7%) - также остатки грибкового тела.

Резидуальные грибковые тела в верхнечелюстной синусе было обнаружено у 3 пациентов первой группы (3,9% ДИ 95% - 0,01; 11,6), но не отмечались у лиц второй группы. Все случаи резидуальных грибковых масс в синусах не сопровождалась специфическими жалобами.

Выводы. Антростомия с использованием дополнительно эндоскопического инфратурбинального доступа при удалении грибкового тела с ниже-передних отделов верхнечелюстной синуса является оптимальным комбинированным доступом, что позволяет максимально визуализировать верхнечелюстной синус и избежать рецидива заболевания.

Ключевые слова: грибковое тело, эндоскопическая синусотомия, инфратурбинальный доступ, компьютерная томография.

UDC 616-08-035; 616.216.1-089.87

Disease Management in the Fungal Body of the Maxillary Sinus in People with Planned Dental Implantation

Shkorbotun Ya. V.

Abstract. The fungal ball is the most common clinical form of fungal etiology sinusitis. The main method of treatment of patients with this pathology is surgery. Achieving complete removal of the fungal body is im-

portant, especially in patients who will have planned dental implantation. Among the accesses to the maxillary sinus in cases of the fungal body of the sinus, the most common one is through the middle meatus, but it does not provide visual control of the anterior parts of the sinus during the intervention. The use of modified infratubal access provides better opportunities for examination of the anterior parts of the maxillary sinus.

The purpose of the study is to increase the effectiveness of surgical treatment of patients with fungal bodies of the maxillary sinus by optimizing access during endoscopic endonasal intervention.

Materials and methods. The data of 113 patients with fungal ball of maxillary sinuses who underwent sinusotomy in preparation for dental implantation were analyzed. Cone beam computed tomography of paranasal sinuses of patients were performed twice – before functional endoscopic sinus surgery and before subantral augmentation of the maxillary bone. Group 1 included 78 patients to whom the fungal balls were removed from the sinus through the middle nasal meatus, group 2 – 35 patients to whom, in cases when it was impossible to visually confirm the completeness of removal of the fungal ball from the anterior area of the sinus, an additional infratubal approach was performed in our modification.

Results and discussion. According to tomography before rhinosurgery it was established that “blackout” of more than 60% of the sinus space is observed in 50.5% of patients with fungal bodies, with the vast majority of patients (88.1%) fungal bodies in the maxillary sinus are located in its lower parts and spread forward from the nasolacrimal canal level. During sinus rehabilitation, the need for additional infratubal access arose in 5 (14.3%) patients of the second group. As a result of its performance in all 5 operated patients polypoid-altered tissues were found in “blind zones” and in 2 (5.7%) – there were also remains of a fungal body.

Residual fungal bodies in the maxillary sinus were detected in 3 (3.9% CI 95% – 0.01; 11.6) patients of the first group, and were not observed in the second group. All cases of residual fungal masses in the sinus were not accompanied by specific complaints. A revision of sinusitis with fungal masses removing was performed on 3 patients due to the appearance of residual fungal bodies by preformed antrostomy with local anesthesia.

Conclusion. Antrostomy using additional endoscopic infratubal access when removing the fungal body from the lower anterior maxillary sinus is the optimal combined access that allows maximum visualization of the maxillary sinus and avoid recurrence of the disease.

Keywords: fungal ball, endoscopic sinusotomy, infratubal access, computed tomography.

ORCID and contributionship:

Yaroslav V. Shkorbotun: 0000-0002-3103-7194

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Yaroslav V. Shkorbotun

Shupyk National Healthcare University of Ukraine,
Otolaryngology department

9, Dorogozhytska St., Kyiv 04112, Ukraine

tel: +380 (044) 483-11-02, +380 (044) 489-35-69, e-mail: lorkiev@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИЗИКУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ВІД ВИРОБНИЦТВ МЕХАНІЧНОЇ ПЕРЕРОБКИ ВТОРИННИХ ПОЛІМЕРІВ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Механічна переробка вторинних полімерів є найбільш гігієнічно безпечним процесом, який не викликає деструкції полімерів. Продукти деструкції полімерів небезпечно впливають на всі компоненти навколишнього середовища та людину.

Мета – спрогнозувати величину не канцерогенного ризику для здоров'я населення від виробництв механічної переробки вторинних полімерів у залежності від наявності або відсутності в процесі переробки стадії механічної активації.

Методи: санітарно-епідеміологічної експертизи; оцінки ризику небезпечних факторів на здоров'я населення; інструментальні методи оцінки; статистичної обробки результатів (визначення середньоарифметичних величин, стандартної помилки, квадратичного відхилення).

Результати. Встановлено, що сумарні показники забруднення атмосфери полімерної пилом, азотом діоксидом і вуглецем оксидом не перевищують допустимого рівня забруднення. Ступінь небезпеки за сумарними показниками забруднення атмосфери, для даної категорії виробництв не перевищив безпечного. Отримані величини коефіцієнтів небезпеки хімічних речовин, для виробництва з переробки вторинних полімерів без стадії механічної активації, показали, що рівень ризику, для полімерної пилу і діоксиду азоту, на відстані до 25 метрів оцінюється як тривожний і на межі нормативної санітарно-захисної зони в 50 м - як допустимий. Коефіцієнт небезпеки за оксидом вуглецю, в межах всієї санітарно-захисної зони, - допустимий. Від виробництва з переробки вторинних полімерів, зі стадією механічної активації, рівень не канцерогенного ризику не перевищив меж допустимого за усіма дослідженими речовинами в межах, усієї санітарно-захисної зони виробництва. За даними досліджень розраховані величини індексів небезпеки впливу на окремі органи і системи організму (дихальну, центральну нервову і серцево-судинну системи, кров, очі). Встановлено,

що індекси небезпеки впливу досліджуваних речовин на окремі органи і системи організму на відстані 50 м від виробництв із механічною переробкою вторинних полімерів, без стадії механічної активації, знаходяться в межах допустимого рівня. Для виробництв переробки зі стадією механічної активації індекси небезпеки впливу на організм не перевищують мінімального рівня.

Висновки. Результатами оцінки не канцерогенного ризику встановлено і обґрунтовано, що санітарно-захисна зона виробництв механічної переробки вторинних полімерів без стадії механічної активації не може бути меншою за 50 метрів, а зі стадією механічної активації може бути зменшена до 25 метрів.

Ключові слова: оцінка не канцерогенного ризику, гігієнічна оцінка, переробка полімерів, механічна переробка полімерів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі гігієни та екології Івано-Франківського національного медичного університету в рамках бюджетної НДР «Розробка новітньої технології утилізації полімерних побутових відходів на основі механічного рециклінгу», № державної реєстрації 0117U004237.

Вступ. Будь-який із способів переробки вторинної полімерної сировини є джерелом викиду забруднюючих речовин у довкілля та величина цього впливу варіює у значних межах [1]. Найнебезпечнішим методом поводження з відходами даного типу є їх низькотемпературне (до 1200 °С) спалювання, в результаті чого до повітряного середовища надходить низька високотоксичних, канцерогенних та мутагенних речовин, які провокують виникнення негативних змін в усіх ланках біосфери та людському здоров'ю зокрема [2, 3]. Іншою, більш гігієнічною групою методів переробки вторинних полімерів є їх високотемпературний піроліз, газифікація, де полімеризація, крекінг,

гідроліз. Повітряне середовище за таких методів поводження з полімерними відходами не зазнає критичних впливів, викиди у атмосферне повітря є нижчими чи, майже, не перевищують встановлених гігієнічних вимог. Однак, золо-шлакові відходи, котрі утворюються в процесі переробки відносять до 1-го та 2-го класів небезпеки та поводження з ними вимагає застосування специфічних технологічних дорого вартісних процесів, або захоронення на полігонах токсичних промислових відходів [4-8].

Рівень канцерогенного та не канцерогенного ризику за таких способів поводження з відходами полімерів варіює від середнього, що припустимий лише для виробничих умов, до високого, котрий є неприйнятним для виробничих умов і населення [5, 7].

Найбільш гігієнічно безпечним процесом переробки вторинних полімерів є механічна переробка, котра не викликає деструкції полімерів продукти якої мають небезпечний вплив на усі компоненти довкілля і людину [9].

Процес механічної переробки полімерів забруднює атмосферне повітря різним за складом та величиною частинок інертним полімерним пилом [10]. Полімерний пил виділяється на етапах: сортування, подрібнення, висушування та вивантаження отриманої продукції.

Рівень канцерогенного та неканцерогенного ризику за механічного способу переробки відходів полімерів не перевищує низького, на якому, як правило, встановлюються гігієнічні нормативи для населення [7, 11].

Методом, що інтенсифікує процес механічної переробки полімерної сировини, є застосування механічної активації подрібнених частинок полімерів із метою отримання продукції, що володіє покращеними адгезивними, сорбційними та механічними властивостями. Застосування даного методу зменшило кількість етапів процесу механічної переробки на 5 стадій, у результаті чого швидкість переробки зросла на 18 %, а економія електроенергії склала від 23 % до 38 % [12].

Механічний метод переробки відходів полімерів із стадією механічної активації вже пройшов етап лабораторного та пілотного проектів і впроваджений у виробництво, що дало можливість оцінити його реальний вплив на всі компоненти довкілля та людину й порівняти зі звичайною механічною переробкою полімерів.

Мета дослідження – спрогнозувати величину не канцерогенного ризику для здоров'я населення від виробництв механічної переробки вторинних полімерів у залежності від наявності або відсутності в процесі переробки стадії механічної активації.

Матеріал та методи дослідження. Розрахунки ступеня забруднення атмосферного повітря, в районі розташування виробництв механічної переробки вторинних полімерів та оцінку його небезпеки для населення, провели для специфічних речовин – полімерного пилу, азоту діоксиду та вуглецю оксиду.

Натурні дослідження (форма № 297-0/О) проводилися на території підприємства біля джерел викидів на відстані 15, 25 м і 50 м від них.

Дослідження атмосферного повітря (форма № 329/0) виконали за речовинами, які за даними літератури були виокремлені як пріоритетні, що забруднюють повітряне середовище в зонах розташування підприємств із механічної переробки вторинної полімерної сировини (полімерний пил, діоксин азоту, оксид вуглецю).

Відбір проб забрудненого атмосферного повітря та їх аналіз провели відповідно до загальноприйнятих методик, викладених у посібниках з контролю забруднення атмосфери [13-16].

Гігієнічну оцінку рівнів забруднення атмосфери виконали за гігієнічними нормативами відповідно до діючих нормативних документів [17, 18].

Статистична обробка результатів досліджень проводилась із використанням традиційних методів варіаційно-статистичної обробки (визначення середньоарифметичних величин показників, стандартної похибки, квадратичного відхилення) [19].

Для оцінки небезпеки впливу забруднення атмосферного повітря застосовували методологію оцінки ризику шляхом розрахунку неканцерогенного ризику [16]. Розрахунок ризику розвитку неканцерогенних ефектів здійснювали порівнянням фактичних рівнів експозиції з безпечними та визначенням коефіцієнта небезпеки (HQ) (1):

$$HQ = \frac{C}{RfC}, \quad (1)$$

де: C – фактична (або прогнозна) концентрація, мг/м³; RfC – референтна концентрація, мг/м³.

За визначенням Американського агентства з охорони навколишнього середовища (US EPA), референтна концентрація – це концентрація небезпечної речовини, котра за щоденного впливу з високою ймовірністю не викличе негативних змін у стані здоров'я, включаючи віддалені наслідки і вплив на потомство, у населення, у тому числі і в чутливих групах.

За комбінованого впливу кількох речовин із одним і тим же шляхом надходження та які впливають на одну систему або орган, визначали індекс небезпеки (HI) (2):

$$HI = HQ_1 + HQ_2 + \dots + HQ_n, \quad (2)$$

де: $HQ_1, HQ_2 \dots HQ_n$ – коефіцієнти небезпеки окремих речовин.

Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався програмний пакет *Excel*. Основна частина математичної обробки виконувалась на ПК з використанням стандартного статистичного пакету *STATISTICA*.

Результати дослідження та їх обговорення.

Процес механічної переробки ПЕТФ-пляшок багатоопераційний та включає наступну послідовність операцій: вивантаження, розбирання тюків, обдирання етикеток, подрібнення, миття, флотацію, мокру очистку, центрифугування, висушування, вивантаження та фасування. Процес переробки забезпечують: розбирач тюків, оператори; подрібнення, технологічного процесу, вивантаження-пакування, автотранспортування.

У результаті на робочих місцях досліджено: хімічний склад і запиленість повітря робочої зони, параметри мікроклімату в холодний і теплий періоди, шум, вібрацію, важкість і напруженість трудового процесу.

Оцінкою якості атмосферного повітря за показниками забруднення (відношення реальних концентрацій сполук до їхніх ГДК з урахуванням класу небезпеки речовини) [16], встановлено, що крім азоту діоксиду на відстані 15 та 25 м від виробництв без стадії механічної активації та на відстані 15 м зі стадією механічної активації, показники забруднення інших речовин не перевищують одиниці (табл. 1, 2).

Таблиця 1 – Показники забруднення атмосферного повітря на різних відстанях від виробництва механічної переробки вторинних полімерів

Показники забруднення, ум. од.																	
Без стадії механоактивації									Зі стадією механоактивації								
пил полімерний			азоту діоксид			вуглецю оксид			пил полімерний			азоту діоксид			вуглецю оксид		
відстань від джерела викиду, м																	
15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50
0,085	0,07	0,04	2,01	1,01	0,28	0,45	0,414	0,28	0,023	0,02	0,019	1,52	0,616	0,216	0,399	0,339	0,212

Таблиця 2 – Сумарні показники забруднення атмосфери на різних відстанях від виробництва механічної переробки вторинних полімерів

Сумарні показники забруднення, ум. од.					
Без стадії механоактивації			Зі стадією механоактивації		
відстань від джерела викиду, м					
15	25	50	15	25	50
2,538	1,496	0,598	1,94	0,98	0,437

Величини сумарних показників забруднення, отриманих дослідним шляхом за встановленими концентраціями досліджуваних речовин, можна порівняти із нормативним сумарним показником забруднення. Нормативний сумарний показник забруднення розраховують для умов коли концентрації усіх сполук, що досліджують у повітрі, приймають рівними гігієнічним нормам із відповідними коефіцієнтами. Нами проаналізовано 3 речовини, і згідно гігієнічним нормативним показникам наведеним у [16] нормативний сумарний показник не має перевищувати 3,05.

Отже, проведений аналіз отриманих експериментальних даних, який мав на меті оцінити забруднення атмосферного повітря в районі впливу виробництв з переробки вторинної полімерної сировини механічним способом, показав, що сумарні показники забруднення атмосферного повітря полімерним пилом, азотом діоксидом та вуглецем оксидом не перевищують допустимого рівня

забруднення, а ступінь небезпечності даної категорії виробництв оцінюється як безпечний.

Однак, сумарні показники забруднення характеризують лише ступінь забруднення атмосферного повітря забруднюючими речовинами, і тільки за їх величинами неможливо оцінити небезпеку впливу на здоров'я населення.

Тому, для оцінки небезпеки впливу на здоров'я населення досліджуваних речовин розраховано їх неканцерогенний ризик, що дає змогу кількісно оцінити можливий шкідливий вплив на здоров'я людини, що створює забруднення повітря цими речовинами.

Згідно з Міжнародною методологією оцінки ризику [20] проведено розрахунок ризику розвитку неканцерогенних ефектів у здоров'ї людини.

Відомо, що для неканцерогенних речовин існують порогові рівні впливу нижче від яких шкідливі ефекти для здоров'я людини не виникають. Якщо ж спостерігається перевищення порогу впливу, то дія хімічних речовин характеризується широким спектром шкідливих ефектів, який залежить від шляху і тривалості надходження хімічної сполуки в організм та її концентрації. Зі збільшенням дози речовини відбувається зміна і посилення симптомів впливу на організм, залучення у токсичний процес нових органів і систем. Тому під час оцінки ризику прийнято орієнтуватися на той шкідливий ефект, який виникає під впливом найменшої з ефективних доз, тобто критичний ефект. Органи

та системи організму людини, що зазнають негативного впливу під час дії найменшої із ефективних доз, називають критичними (табл. 3).

Таблиця 3 – Вплив досліджуваних хімічних сполук повітряного середовища на критичні органи та системи людини [20]

Хімічні речовини	Критичні органи та системи (за інгалаційного впливу)
Полімерний пил	очі, органи дихання
Азоту діоксид	органи дихання, кров
Вуглецю оксид	кров, серцево-судинна, центральна нервова системи, вади розвитку

Для визначення ризику розвитку неканцерогенних ефектів необхідно порівняти фактичну концентрацію хімічної речовини з референтною (безпечною) [20].

Однак, оцінка ризику за допомогою референтних концентрацій характеризує ймовірність відсутності шкідливих реакцій, але не встановлює ймовірності розвитку того чи іншого шкідливого ефекту. Так само, перевищення референтної величини не обов'язково викличе розвиток шкідливого ефекту. Але, чим вища доза впливу і чим більше вона перевищує референтну, тим більша ймовірність виникнення шкідливих змін у людському організмі у відповідь на негативний вплив [16, 20].

Агентство з охорони навколишнього середовища США US EPA запропонувало класифікацію рівнів ризику для здоров'я людини [20], яка конкретизує систему градацій неканцерогенного ризику, зменшує невизначеності під час оцінки сумарного не канцерогенного ризику сполук односпрямованої дії (табл. 4).

Для кількісної оцінки рівня неканцерогенного ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря хімічними сполуками на різ-

Таблиця 4 – Класифікація рівнів ризику [20]

Рівень ризику	Коефіцієнт небезпеки розвитку неканцерогенних ефектів (HQ) для окремих сполук	Індекс небезпеки розвитку неканцерогенних ефектів (HI) для групи сполук односпрямованої дії
Високий	> 3	> 6
Насторожуючий	1,1 – 3	3,1 – 6
Допустимий	0,11 – 1,0	1,1 – 3,0
Мінімальний	0,1 і менше	1,0 і менше

них відстанях від виробництв із механічної переробки вторинних полімерів, провели розрахунки коефіцієнтів небезпеки для кожної зі специфічних речовин та розрахунок індексу небезпеки розвитку неканцерогенних ефектів для групи сполук односпрямованої дії (табл. 5).

Аналіз розрахунків рівня не канцерогенного ризику дозволяє за величиною коефіцієнта небезпеки виділити з досліджуваних сполук ті, що чинять на здоров'я найбільший негативний вплив, як токсиканти, – це діоксид азоту та полімерний пил. Згідно з табл. 4, рівень ризику впливу цих сполук на відстані 15 м та 25 м від виробництва без стадії механічної активації розглядається як насторожуючий, на відстані 50 м, як допустимий. Рівень не канцерогенного ризику впливу вуглецю оксиду оцінюється в усіх випадках як допустимий. Рівень неканцерогенного ризику від виробництва зі стадією механічної активації розглядається як насторожуючий на відстані 15 м (25 м і 50 м – допустимий), для діоксиду азоту та на усіх віддальх для полімерного пилу й оксиду вуглецю, як допустимий (табл. 5).

Таблиця 5 – Коефіцієнти небезпеки забруднення атмосфери на різних відстанях від виробництв з механічної переробки полімерної вторинної сировини

Показники забруднення, ум. од.																		
Без стадії механоактивації									Зі стадією механоактивації									
пил полімерний			азоту діоксид			вуглецю оксид			пил полімерний			азоту діоксид			вуглецю оксид			
відстань від джерела викиду, м																		
15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50	
Коефіцієнт небезпеки (HQ), ум.од.																		
1,53	1,37	0,74	2,325	1,05	0,29	0,59	0,52	0,41	0,44	0,41	0,38	1,525	0,7	0,24	0,54	0,45	0,29	
Рівень ризику																		
насторожуючий	допустимий	насторожуючий	допустимий						допустимий						насторожуючий	допустимий		

Встановлена рекомендаціями US EPA [20] градація рівнів не канцерогенного ризику дає змогу обґрунтувати проведення відповідних заходів з його мінімізації як для окремих сполук, так і забруднення атмосферного повітряного в цілому. Так, за насторожуючого рівня ризику необхідним є постійний контроль, розробка та проведення планових оздоровчих заходів об'єктом, який є джерелом забруднення та органами місцевого самоврядування; за допустимого рівня – контроль за цими сполуками для підтримання встановленого рівня ризику.

Згідно з **табл. 3**, критичними органами, що знають найбільшого негативного впливу є органи дихання, очі, печінка, нирки, центральна нервова система (ЦНС), серцево-судинна система (ССС) та кров (**табл. 6**).

Таблиця 6 – Індекси небезпеки впливу на окремі органи та системи організму людини досліджуваних речовин на різних відстанях від виробництва з механічної переробки полімерної вторинної сировини

Органи та системи організму людини	Без стадії механо-активації			Зі стадією механоакти-вації		
	відстань від джерела викиду, м					
	15	25	50	15	25	50
	Індекси небезпеки (HI), ум.од					
органи дихання	3,855	2,42	1,03	1,965	1,11	0,62
очі	1,53	1,37	0,74	0,44	0,41	0,38
вади розвитку	0,59	0,52	0,41	0,54	0,45	0,29
ССС	0,59	0,52	0,41	0,54	0,45	0,29
ЦНС	0,59	0,52	0,41	0,54	0,45	0,29
кров	2,915	1,57	0,7	2,065	1,15	0,53

Із аналізу даних **табл. 4** та **6**, індекси небезпеки впливу досліджуваних сполук на органи та системи організму для виробництва з механічної переробки полімерної вторинної сировини без стадії механічної активації на відстані: 15 метрів на органи дихання мають насторожуючий рівень ризику, на кров – допустимий, на очі, вади розвитку, ЦНС та СССР – мінімальний; 25 метрів на органи дихання та кров – допустимий, на всі інші органи та системи – мінімальний; 50 метрів на органи дихання – допустимий, на усі інші органи та системи – мінімальний.

Індекси небезпеки впливу досліджуваних сполук на органи та системи організму для виробництва з механічної переробки полімерної вторинної сировини зі стадії механічної активації на відстані: 15 та 25 метрів на органи дихання та кров мають допустимий рівень ризику, на всі інші органи та системи – мінімальний; 50 метрів на всі органи та системи рівень ризику мінімальний.

Отже, за показниками неканцерогенного ризику санітарно-захисна зона для виробництва з механічної переробки полімерної вторинної сировини в 50 м є достатньою. Санітарно-захисна зона для виробництва зі стадією механічної активації може бути зменшена до 25 метрів.

Із наведених вище даних слідує, що показники забруднення атмосферного повітря на різних відстанях від виробництв із механічної переробки полімерної вторинної сировини зі (без) стадією механічної активації не перевищували критеріального показника забруднення і рівень забруднення кваліфікувався як безпечний. Розраховані індекси небезпеки (показники не канцерогенного ризику) вказують, що на відстані в 25 метрів від виробництва з механічної переробки вторинної полімерної сировини зі стадією механічної активації, рівень забруднення не становить загрозу для здоров'я населення і не перевищує межі допустимого рівня.

Висновки. Аналіз отриманих величин коефіцієнтів небезпеки хімічних речовин для виробництва з механічної переробки вторинної полімерної сировини без стадії механічної активації показав, що рівень ризику за максимальною концентрацією полімерного пилу та діоксиду азоту на відстані до 25 метрів оцінюється як насторожуючий, та на межі нормативної санітарно-захисної зони у 50 м – допустимий. Коефіцієнт небезпеки за максимальною концентрацією оксиду вуглецю на усіх досліджених відстанях не вийшов за межі допустимого.

Для виробництва з механічної переробки вторинної полімерної сировини зі стадією механічної активації рівень ризику від досліджених речовин в межах усієї санітарно-захисної зони не перевищив допустимого.

Індекси небезпеки впливу на окремі органи та системи організму (дихальна, центральна нервова, серцево-судинна системи, кров очі) досліджуваних речовин (полімерний пил, азоту діоксид, вуглецю оксид) на відстані 50 м від виробництв з механічної переробки вторинної полімерної сировини без стадії механічної активації – допустимі, а для виробництва зі стадією механічної активації – мінімальні.

Установлено, що за показниками не канцерогенного ризику санітарно-захисна зона виробництв із механічної переробки вторинної полімерної сировини без стадії механічної активації не може бути меншою за 50 м, а зі стадією механічної активації може бути зменшена до 25 метрів.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести комплексну гігієнічну оцінку відходів виробництва з переробки вторинної полімерної сировини.

References

1. Waste management. Official website of the European Union. Available from: http://europa.eu/legislation_summaries/environment/waste_management/index_en.htm
2. Don PAVg, Azzaro-Pantel C, Cadene AL. Economic and environmental assessment of recovery and disposal pathways for CFRP waste management. *Resour Conserv Recycl*. 2018; 133: 63-75. doi: 10.1016/j.resconrec.2018.01.024
3. Trash and Recycling. Worcester Department of Park Works and Parks. 2018. Available from: <http://www.ci.worcester.ma.us/dpw/trash-recycling>
4. Aluri S, Syed A, Flick DW, Muzzy JD, Sievers C, Agrawal PK. Pyrolysis and gasification studies of model refuse derived fuel (RDF) using thermogravimetric analysis. *Fuel Process Technol*. 2018; 179: 154-166. doi: 10.1016/j.fuproc.2018.06.010
5. Abdou TR, Botelho Junior AB, Espinosa DCR, Tenório JAS. Recycling of polymeric composites from industrial waste by pyrolysis: Deep evaluation for carbon fibers reuse. *Waste Manag*. 2021 Feb 1;120:1-9. PMID: 33279821. doi: 10.1016/j.wasman.2020.11.010
6. Singh N, Hui D, Singh R, Ahuja I, Feo L, Fraternali F. Recycling of plastic solid waste: a state of art review and future applications. *Compos Part B Eng*. 2017; 115: 409-422. doi: 10.1016/j.compositesb.2016.09.013
7. Khalil YF. Comparative environmental and human health evaluations of thermolysis and solvolysis recycling technologies of carbon fiber reinforced polymer waste. *Waste Manag*. 2018; 76: 767-778. PMID: 29599023. doi: 10.1016/j.wasman.2018.03.026
8. Hadigheh SA, Wei Y, Kashi S. Optimisation of CFRP composite recycling process based on energy consumption, kinetic behaviour and thermal degradation mechanism of recycled carbon fibre. *J Clean Prod*. 2021; 292: 125994. doi: 10.1016/j.jclepro.2021.125994
9. Li X, Ruibin B, McKechnie J. Environmental and financial performance of mechanical recycling of carbon fibre reinforced polymers and comparison with conventional disposal routes. *J Clean Prod*. 2016; 127: 451-460. doi: 10.1016/j.jclepro.2016.03.139
10. Hopewell J, Dvorak R, Kosior E. Plastics recycling: challenges and opportunities. *Phil Trans R Soc B*. 2009; 364: 2115-11. PMID: 19528059. PMCID: PMC2873020. doi:10.1098/rstb.2008.0311
11. Limburg M, Stockschröder J, Quicker P. Thermal treatment of carbon fibre reinforced polymers (Part 1: Recycling). *Waste Manage Res*. 2019; 37(1): 73-82. PMID: 30761950. doi:10.1177/0734242X18820251
12. Malyshevska OS. Ekologichno-higienichna otsinka tekhnolohii mekhanichnoi pererobky polimernykh pobutovykh vidkhodiv [Ecological and hygienic assessment of the technology of mechanical processing of polymeric household waste]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*. 2018; 2(144): 122-126. [Ukrainian]. doi: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-122-126
13. Nakaz MOZ Ukrainy No 52 vid 14.01.2020. Higienichni rehlementy dopustymoho vmistu khimichnykh i biologichnykh rehovyn v atmosferному povitri naselenykh mist [Hygienic regulations for the permissible content of chemical and biological substances in the air of populated areas]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0156-20#Text>
14. Nakaz MOZ Ukrainy No30 vid 23.02.2000. Pro zatverdzhennia spyskiv i vvedennia v diiu higienichnykh rehlementiv shkidlyvykh rehovyn u povitri robochoi zony i atmosferному povitri naselenykh mist. [About the statement of lists and introduction in action of hygienic regulations of harmful substances in air of a working zone and atmospheric air of the settlements] K: MOZ Ukrainy; 2000. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0030282-00#Text>
15. Metodika rascheta kontsentratsiy v atmosferном vozduhe vrednykh veschestv, sodержaschihsya v vyibrosah predpriyatiy [Methodology for calculating the concentration in the atmospheric air of harmful substances contained in the emissions of enterprises]. OND-86. L: Gidrometeoizdat; 1987. 68 s. [Ukrainian]. Available from: <http://www.sfund.kiev.ua/down/ond86.pdf>
16. Otsinka ryzyku dlia zdorovia naselennia vid zabrudnennia atmosferного povitria [Risk assessment for public health from air pollution]. Metodichni rekomendatsii MR 2.2.12-142-2007: nakaz N 184 vid 13.04.2007. K: MOZ Ukrainy; 2007. 28 s. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0184282-07#Text>
17. Nakaz MOZ Ukrainy No 52 vid 14.01.2020. Pro zatverdzhennia higienichnykh rehlementiv dopustymoho vmistu khimichnykh i biologichnykh rehovyn v atmosferному povitri naselenykh mist [About the statement of hygienic regulations of admissible maintenance of chemical and biological substances in atmospheric air of the settlements]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0156-20#Text>
18. Postanova Golovного derzh sanit likarya Ukraini No 9 vid 15.04.2013. Pro zatverdzhennia znachen higienichnih normativiv himichnih rehovyn v atmosferному povitri naselenih mist [About the statement of values of hygienic specifications of chemicals in atmospheric air of settlements]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0009488-13#Text>

19. Antomonov M Yu. *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh* [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Monografiya. 2-e izd. K: Medinform; 2018. 579 s. [Ukrainian]
20. Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. Washington; 2000. 209 p. Available from: https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=4486

УДК 628.544:628.39+544-14(045)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕКАНЦЕРОГЕННЫХ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ПРОИЗВОДСТВА МЕХАНИЧЕСКОЙ ПЕРЕРАБОТКА ВТОРИЧНЫХ ПОЛИМЕРОВ

Малышевская О. С.

Резюме. Механическая переработка вторичных полимеров наиболее гигиенически безопасный процесс, который не вызывает деструкции полимеров. Продукты деструкции полимеров опасно влияют на все компоненты окружающей среды и человека.

Цель – спрогнозировать величину не канцерогенного риска для здоровья населения от производств механической переработки вторичных полимеров в зависимости от наличия или отсутствия в процессе переработки стадии механической активации.

Методы: санитарно-эпидемиологической экспертизы; оценки риска опасных факторов на здоровье населения; инструментальные методы оценки; статистической обработки результатов (определение среднеарифметических величин, стандартной ошибки, квадратичного отклонения).

Результаты. Установлено, что суммарные показатели загрязнения атмосферы полимерной пылью, азотом диоксидом и углеродом оксидом не превышают допустимого уровня загрязнения. Степень опасности по суммарным показателям загрязнения атмосферы, для данной категории производств не превысил безопасного. Полученные величины коэффициентов опасности химических веществ, для производства по переработке вторичных полимеров без стадии механической активации, показали, что уровень риска, для полимерной пыли и диоксида азота, на расстоянии до 25 метров оценивается как настораживающий и на границе нормативной санитарно-защитной зоны в 50 м – как допустимый. Коэффициент опасности, по оксиду углерода в пределах всей санитарно-защитной зоны - допустимый. От производства по переработке вторичных полимеров, со стадией механической активации, уровень не канцерогенный риска не превысил пределов допустимого по всем исследованным веществам в пределах, всей санитарно-защитной зоны производства. За данными исследований рассчитаны величины индексов опасности воздействия на отдельные органы и системы организма (дыхательную, центральную нервную и сердечнососудистую системы, кровь, глаза). Установлено, что индексы опасности воздействия исследуемых веществ на отдельные органы и системы организма на расстоянии 50 м от производств с механической переработкой вторичных полимеров, без стадии механической активации, находятся в пределах допустимого. Для производств переработки со стадией механической активации индексы опасности влияния на организм не превышают минимального уровня.

Выводы. Результатами оценки не канцерогенного риска установлено и обосновано, что санитарно-защитная зона производств механической переработки вторичных полимеров без стадии механической активации не может быть меньше 50 метров, а со стадией механической активации может быть уменьшена до 25 метров.

Ключевые слова: оценка неканцерогенных риска, гигиеническая оценка, переработка полимеров, механическая переработка полимеров.

UDC 628.544:628.39+544 - 14(045)

Forecasting of Non-Carcinogenic Risk for Population Health from Manufacturing of Mechanical Processing of Secondary Polymers

Malyshevskaya O. S.

Abstract. The most hygienically safe process of recycling polymers is mechanical recycling, which does not cause the destruction of polymers, products of which dangerously affect all components of the environment and man.

The purpose of the study is to predict the non-carcinogenic risk to public health from the production of mechanical processing of secondary polymers, depending on the presence or absence of the stage of mechanical activation in the processing process.

Materials and methods: sanitary-epidemiological examination; risk assessment of dangerous factors for public health; instrumental assessment methods; statistical processing of results – determination of arithmetic mean values, standard error, quadratic deviation.

Results and discussion. It is established that the total indicators of air pollution by polymer dust, nitrogen dioxide and carbon monoxide do not exceed the permissible level of pollution, and the degree of danger of this

category of production is assessed as safe. Analysis of the obtained values of hazard coefficients of chemicals for the production of mechanical processing of secondary polymer raw materials without the stage of mechanical activation showed that the risk level for the maximum concentration of polymer dust and nitrogen dioxin at a distance of 25 m is assessed as alarming. The hazard factor for the maximum concentration of carbon monoxide at all distances studied did not exceed the permissible limits. For the production of mechanical processing of secondary polymer raw materials with the stage of mechanical activation, the level of risk for any of the test substances and at all distances studied did not exceed the allowable.

Conclusion. Indices of danger of impact on individual organs and systems of the body (respiratory system, central nervous system, cardiovascular system, blood, eyes) of the investigated substances (polymer dust, nitrogen dioxide, carbon monoxide) at a distance of 50 m from the processing of secondary polymer raw materials without stages of mechanical activation are admissible, and for production with a stage of mechanical activation – minimum. It is established that according to the indicators of non-carcinogenic risk, sanitary-protection zone of production facilities for mechanical processing of secondary polymer raw materials without the stage of mechanical activation cannot be less than 50 m, and with the stage of mechanical activation can be reduced to 25 m.

Keywords: non-carcinogenic risk assessment, hygienic assessment, polymer processing, mechanical polymer processing.

ORCID and contributionship:

Olha Malyshevska: 0000-0003-0180-2112^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olha S. Malyshevska

Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Hygiene and Ecology
2, Halytska St., Ivano-Frankivsk 76019, Ukraine,
tel: +380965715578, e-mail: o16r02@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОБҐРУНТУВАННЯ РЕГІОНАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ МОНІТОРИНГУ ЗА ЯКІСТЮ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ У ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Система моніторингу за якістю атмосферного повітря у промислових містах є однією з систем реагування на фактори ризику у системі громадського здоров'я.

Метою дослідження було на підставі гігієнічної оцінки канцерогенних та неканцерогенних ризиків від впливу специфічних забруднюючих речовин у містах Дніпро, Кам'янське, Кривий Ріг, обґрунтувати програму регіонального моніторингу якості атмосферного повітря.

Матеріал та методи. Для виконання поставленої мети було проаналізовано результати досліджень за якістю атмосферного повітря у найбільших промислових містах Дніпропетровської області – Дніпро, Кривий Ріг та Кам'янське за період 2005-2019 роки за показниками фенол, формальдегід, бензол, ксилол та толуол та розрахована канцерогенні та неканцерогенні ризики для здоров'я населення цих міст.

Результати. За результатами дослідження індивідуальні канцерогенні ризики у всіх трьох містах за показником формальдегід відносяться до середнього, а за показником бензол – до високого ризику. Популяційний канцерогенний ризик знаходиться в межах 200-269 додаткових випадки на рак від впливу формальдегіду та 3727-4426 додаткових випадки на рак від хронічного інгаляційного впливу бензолу. Розрахунок неканцерогенних ризиків встановив пріоритетні специфічні забруднювачі атмосферного повітря у досліджуваних містах, а також основні органи мішені. Так основні системи, що зазнають впливу від дії досліджуваних хімічних речовин це центральна нервова система, загальний розвиток організму та система крові.

На підставі оцінки ризику встановлено, необхідність обов'язково включення м. Кам'янське для регіонального моніторингу. До мінімального переліку досліджуваних хімічних речовин необхідно включити всі забруднювачі Списку А та для міста Дніпро та Кам'янське додатково необхідно проводити дослідження фенолу, формальдегіду та толуолу. У м. Кривий Ріг – формальдегіду та толуолу. Обґрунтовано механізм обробки даних та взаємодії між суб'єктами моніторингу для вчасного виявлення ризиків та розробки необхідних профілактичних заходів з керування ризиків.

Висновки. Встановлено, що канцерогенні та неканцерогенні ризики у промислових містах Дніпропетровської області відносяться до не прийнятних. Існуюча система моніторингу в повній мірі не відповідає діючим вимогам. Науково обґрунтовано мінімальну програму регіональної системи моніторингу за якістю атмосферного повітря у Дніпропетровській області.

Ключові слова: моніторинг, оцінка ризиків, атмосферне повітря.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках науково-дослідної роботи кафедри гігієни, екології та ОП «Гігієнічна оцінка впливу природних та техногенних факторів на стан здоров'я населення» № держ. реєстрації 0118U004729.

Вступ. Дослідження вітчизняних вчених щодо якості атмосферного повітря у містах України, свідчать про високі концентрації забруднюючих речовин та ризики для здоров'я населення у промислових містах [1]. Існуюча система державного моніторингу не дозволяє в повній мірі отримати об'єктивну інформацію про якість атмосферного повітря [2]. Мережі стаціонарних постів для відбору проб атмосферного повітря не охоплюють в повній мірі необхідний обсяг та перелік забруднюючих речовин [3]. В промислових регіонах існують специфічні забруднювачі атмосферного повітря, що утворюються в результаті діяльності підприємств [4]. Для прийняття вчасних управлінських рішень та розробки профілактичних заходів у промислово навантажених агломераціях, навколишнє середовище в тому числі й атмосферне повітря потребує постійного моніторингу [5]. В Україні в рамках асоціації з Європейським Союзом було адаптовано та прийнято Постанову КМУ від 14 серпня 2019 р. № 827 «Деякі питання здійснення державного моніторингу в галузі охорони атмосферного повітря» [7].

Мета дослідження. На підставі гігієнічної оцінки канцерогенних та неканцерогенних ризиків від впливу специфічних забруднюючих речовин у містах Дніпро, Кам'янське, Кривий Ріг, обґрунтувати програму регіонального моніторингу якості атмосферного повітря.

Матеріал та методи дослідження. За результатами моніторингу якості атмосферного повітря проведеним Дніпропетровським регіональним центром з гідрометеорології, ДУ «Дніпропетровський ОЛЦ МОЗ України» та власних досліджень надана гігієнічна оцінка та розраховані індивідуальний (ICR) та популяційний (PCR) канцерогенний ризик від впливу фенолу та формальдегіду, та не канцерогенні ризики (HI та HQ) від впливу фенолу, формальдегіду, бензолу, ксилолу та толуолу у найбільших промислових містах Дніпропетровської області. Проаналізовано існуючу систему моніторингу якості атмосферного повітря та надані рекомендації щодо удосконалення регіональної програми моніторингу у Дніпропетровській області. Канцерогенні та неканцерогенні ризики розраховувалися відповідно до [8-10].

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження у містах Дніпро, Кам'янське та Кривий Ріг індивідуальний канцерогенний ризик (ICR) при надходженні формальдегіду знаходиться в межах 10^{-3} – 10^{-4} , за критеріями ВОЗ відноситься до середнього-припустимого для виробничих умов; за впливу на все населення необхідний динамічний контроль і поглиблене вивчення джерел і можливих наслідків шкідливих впливів для вирішення питання про заходи з управління ризиком. Індивідуальний канцерогенний ризик при надходженні бензолу Високий (De Manifestis) - не прийнятний для виробничих умов і населення. Необхідне здійснення заходів з усунення або зниження [4, 6]. Популяційний канцерогенний ризик (рис. 1) для цих речовин для міста Дніпро складає 4426 додаткових випадки на рак від надходження бензолу та 243 додаткових випадків від надходження формальдегіду. Для Кривого Рогу ці показники (з врахуванням кількості населення у місті) складатимуть 2236 додаткових

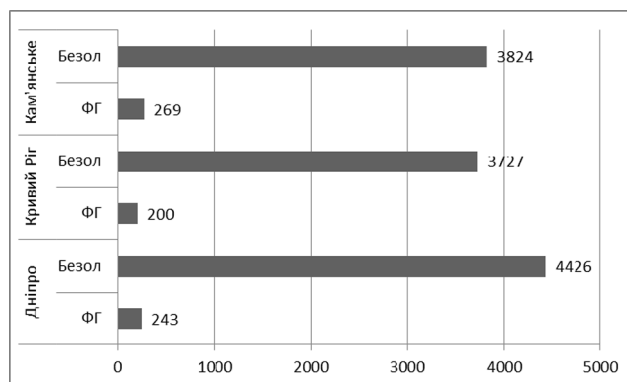


Рис. 1. Прогнозована кількість додаткових випадків на онкологічну захворюваність у когорті населення 1 млн. у досліджуваних промислових містах

випадків онкологічних захворювань від впливу бензолу та 120 випадків від впливу формальдегіду. У м. Кам'янське прогнозовано 906 додаткових випадків на рак від впливу бензолу та 63 випадки від впливу формальдегіду.

Результати розрахунку неканцерогенного ризику для досліджуваних нами специфічних хімічних речовин наведені та критичні органи мішені наведені у **таблиці 1**.

Дані, наведені в **таблиці 1**, свідчать, що у м. Дніпро та Кривий Ріг найбільший вклад у неканцерогенний ризик вносять формальдегід та бензол, де $HQ < 1$, що говорить про існування ризику для здоров'я населення. У м. Кам'янське $HQ < 1$ у таких політантів як формальдегід, фенол та бензол.

На **рис. 2** зображено рівні сумарного неканцерогенного ризику (HI) з урахуванням критичних органів та систем, які в першу чергу зазнають негативного впливу хімічних речовин у промислових містах Дніпропетровської області.

За результатом аналізу сумарний неканцерогенний ризик та сумарні ризики ураження ЦНС, загального розвитку, ураження крові, органів

Таблиця 1 – Розрахункові неканцерогенні ризики у досліджуваних містах

Міста	Полютанти	C, мг/м ³	Rfc, мг/м ³	HQ	Критичні органи
Дніпро	фенол	0,0029	0,006	0,48	Серцево-судинна система, нирки, ЦНС, печінка
	формальдегід	0,0112	0,003	3,75	Органи дихання, імунна система
	бензол	0,595	0,06	9,92	Розвиток, ЦНС, кров
	толуол	0,260	0,4	0,65	ЦНС, розвиток, органи дихання
	ксилол	0,068	0,3	0,23	ЦНС, кров
Кривий Ріг	фенол	0,0014	0,006	0,24	Серцево-судинна система, нирки, ЦНС, печінка
	формальдегід	0,00926	0,003	3,09	Органи дихання, імунна система
	бензол	0,501	0,06	8,35	Розвиток, ЦНС, кров
	толуол	0,2366	0,4	0,59	ЦНС, розвиток, органи дихання
	ксилол	0,069	0,3	0,23	ЦНС, кров
Кам'янське	фенол	0,0061	0,006	1,01	Серцево-судинна система, нирки, ЦНС, печінка
	формальдегід	0,0124	0,003	4,15	Органи дихання, імунна система
	бензол	0,514	0,06	8,57	Розвиток, ЦНС, кров
	толуол	0,196	0,4	0,49	ЦНС, розвиток, органи дихання
	ксилол	0,0572	0,3	0,19	ЦНС, кров

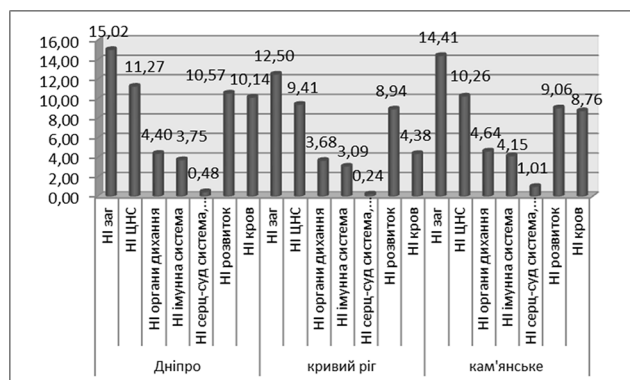


Рис. 2. Сумарний неканцерогенний ризик (НІ) з урахуванням критичних органів у досліджуваних містах

дихання, імунної системи є неприйнятними у всіх досліджуваних містах. А у м. Кам'янське також неприйнятний сумарний неканцерогенний ризик щодо враження серцево-судинної системи, печінки, нирок. Найвищий сумарний неканцерогенний ризик спостерігається у м. Дніпро та складає 15,02 при прийнятному 1.

Відповідно до додатку 1 [3], держаний моніторинг якості атмосферного повітря здійснюються у агломераціях з чисельністю населення більше 250 тис. У Дніпропетровській області віднесено м. Дніпро та Кривий Ріг, однак відсутнє м. Кам'янське, яке зазнає значного техногенного навантаження, а кількість населення у місті 236 тис. осіб [8]. Враховуючи дані багаторічних спостережень за якістю атмосферного повітря у місті Кам'янське, та дані отримання при оцінці ризиків, вважаємо за необхідне включити м. Кам'янське до регіональної системи моніторингу за якістю атмосферного повітря.

На теперішній час моніторингові дослідження у Дніпропетровській області проводяться Дніпропетровським РЦГМ ДСНС України, Комунальним підприємством «Центр екологічного моніторингу Дніпропетровської обласної ради», Державною Установою «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України» та суб'єктами господарської діяльності та пости спостереження органів місцевої влади. Перелік речовин, що досліджується наведений у **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Суб'єкти моніторингу та їх програми спостереження за якістю повітря

Суб'єкт моніторингу	Місця проведення моніторингу	Методи досліджень	Хімічні забруднювачі	Кількість досліджень
Дніпропетровський РЦГМ ДСНС України	м. Дніпро, Кривий Ріг, Кам'янське	Проведення моніторингу на стаціонарних постах спотереження Усього 12 постів спотереження	Завислі частки, Ангідрид сірчистий, Оксид вуглецю, Двооксид азоту, Сірководень, Аміак, Фенол, Формальдегід	Фіксований відбір проб, за повною програмою (чотири виміри впродовж доби: о 01:00, 07:00, 13:00) Визначення середньо-добових концентрацій
КП «Центр екологічного моніторингу ДОР»	м. Дніпро, Павлоград, Нікополь, Покров, Жовті Води, Кам'янське, Зеленодольськ	Проведення моніторингу на 14 стаціонарних постах спостереження. Наявні мобільні станції та портативні прилади	(NO ₂), (H ₂ S), (SO ₂), (CO), (O ₃), (NH ₃), (PM2,5, PM10).	Дані стаціонарних станцій в автоматичному режимі з інтервалом оновлення 2 хвилини надходять до веб-віджету. Раз на місяць публікуються дані стаціонарних станцій
ДУ «ДОЛЦ МОЗ України»	Відокремленими підрозділами, усього 14 підрозділів, що здійснюють моніторинг	Житлова забудова, в межах вулиць з інтенсивним транспортним рухом, СЗЗ зони промислових підприємств. Наявний 1 ПСЗ у м. Кривий Ріг	Визначається окремо для кожної території, згідно Плану, що затверджується на 1 рік.	Відбори проб кожної речовини проводяться щоквартально. Відбір проб та оцінка проводиться за ГДК м.р.
Місцеві органи влади	м. Кривий Ріг	5 ПСЗ	(NO ₂), (H ₂ S), (SO ₂), (CO), (O ₃), (NH ₃), пил	Дані стаціонарних станцій в автоматичному режимі з інтервалом оновлення 2 хвилини надходять до веб-порталу
Суб'єкти господарської діяльності	Відомчі лабораторії промислових підприємств, стаціонарні пости спостереження на границі СЗЗ	м. Дніпро 3 ПСЗ ПАТ «ДМЗ»	Пил, (SO ₂), (CO)	II-II
		м. Кривий Ріг, 21 ПСЗ	(NO ₂), (SO ₂), (CO), пил	

На сьогодні система моніторингу, яка функціонує в Дніпропетровській області в повній мірі не охоплює всіх забруднювачів, що наведені в Списку А [3] та використовують застарілі методики відбору проб та лабораторного дослідження, що також не відповідає методикам наведеним в Додатку 3.

Програма моніторингу за якістю атмосферного повітря в досліджуваних містах на нашу думку повинна складатися з наступних складових:

Предмет досліджень:

- Атмосферне повітря агломерацій:
 - 1) Дніпро
 - 2) Кривий Ріг
 - 3) Кам'янське;
- Гігієнічна оцінка, розрахунок та оцінка ризиків канцерогенних та неканцерогенних;
- Захворюваність дитячого та дорослого населення;
- Заходи з керування ризиком.

Визначено наступні суб'єкти моніторингу:

- Дніпропетровський РЦГМ, КП «Центр екологічного моніторингу ДОР»;
- ДУ «Дніпропетровський ОЛЦ МОЗ України»;
- Регіональні та місцеві центри громадського здоров'я;
- Місцеві органи виконавчої влади, Головне управління Держпродспоживслужби у Дніпропетровській області, Державна екологічна інспекція;
- Департаменти охорони здоров'я місцевих та обласних адміністрацій.

Показники моніторингу до мінімального переліку необхідно включити всі забруднювачі Списку А та для міста Дніпро та Кам'янське додатково необхідно проводити дослідження фенолу, формальдегіду та толуолу. У м. Кривий Ріг – фор-

мальдегіду та толуолу. Проведення досліджень на стаціонарних постах спостереження повинно досліджуватись не менше 90 досліджень протягом сезону. Такі дослідження повинні проводитися у різний час доби. У разі якщо, хімічні забруднювачі не перевищують верхньої межі (75% граничного рівня) тривалий час, можливо перехід до індикативних вимірювань та моделювання. Такі вимірювання не є достатньо точними. Однак, основною їхньою перевагою є дешевизна та можливість отримати результати по всій території, а не в окремих точках.

Дані моніторингових досліджень повинні передаватися до ДУ «Дніпропетровський ОЛЦ МОЗ України» та Регіональні та місцеві центри громадського здоров'я, де проводиться гігієнічна оцінка, а також прогнозування несприятливих ефектів для здоров'я населення. Оцінка та прогнозування ризиків повинні лягати в основу прийняття управлінських рішень. Тут суб'єктами виступають центральні органи виконавчої влади, що наділені контролюючими функціями та органи місцевого самоврядування для прийняття необхідних управлінських рішень.

Висновки. Встановлено, що канцерогенні та неканцерогенні ризики у промислових містах Дніпропетровської області відносяться до не прийнятних. Існуюча система моніторингу в повній мірі не відповідає діючим вимогам згідно. Науково обґрунтовано мінімальну програму регіональної системи моніторингу за якістю атмосферного повітря у Дніпропетровській області.

Перспективи подальших досліджень. Розробка комплексних гігієнічних заходів щодо зниження ризику для здоров'я населення техногенно навантаженого регіону.

References

1. Horova A, Buchavyy Y, Kolesnyk V. Evaluation of integral danger of the influence of atmospheric air pollution of the emissions of the city industrial enterprises on population health. *Hygiene of Populated Places*. 2017 Dec 28; 67: 15-21. doi: 10.32402/hygiene2017.67.015
2. Bakharyev AV. Nedoskonalist isnuuyuchoy systemy ekologichnogo monitoryngu atmosfernogo povitrya na rivni urbosystemy: prychyny, naslidky, shlyakhy vdoskonalennya [The imperfection of the existing system of environmental monitoring of atmospheric air at the level of the urbass: causes, consequences, ways to improve]. *Visnyk Kremenchutskogo natsionalnogo universytetu imeni Mykhayla Ostrogradskogo*. 2016; 5: 76-81. [Ukrainian]
3. Petrosian A, Maremukha T, Morhulova V. Improvement and organization of automated air quality monitoring system in Ukraine. *Young Scientist*. 2020; 8(84): 97-102. doi: 10.32839/2304-5809/2020-8-84-19
4. Rusakova TI. *Prognozuvannya zabrudnennya atmosfernogo povitrya vykydamy vid avtotransportu v umovakh miskyoy zabudovy* [Forecasting of air pollution with emissions from motor transport in urban development]. Abstr. PhD. (Techn.). Dnipropetrovsk; 2014. 20 s. [Ukrainian]
5. Dmytriyeva OO. Stan merezhi sposterezhennya za atmosferynym povitryam v Ukrayini ta yiyi vidpovidnist vymogam dyrektyvy 2008/50/Yes [The state of air monitoring network in Ukraine and its compliance with the requirements of Directive 2008/50/EC]. *Problemy okhorony navkolyshnogo pryrodnoho seredovyscha ta ekologichnoyi bezpeky*. 2016; 38: 99-110. [Ukrainian]
6. Ofitsiynyy vebportal parlamentu Ukrayiny. Deyaki pytannya zdiysnennya derzhavnogo monitoryngu v galuzi okhorony atmosfernogo povitrya [Some issues of state monitoring in the field of air protection]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/827-2019-p#n130>

7. Dyrektyva 2008/50/Yes Yevropeyskogo Parlamentu ta Rady vid 21 travnya 2008 roku pro yakist atmosfer-nogo povitrya ta chystishe povitrya dlya Yevropy, Dyrektyva Yevropeyskogo Soyuzu № 2008/50/Yes [Directive 2008/50 / EC of the European Parliament and Board of 21 May 2008 on the quality of atmospheric air and cleaner air for Europe, European Union Directive 2008/50 / EC]. 2008 May 21. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_950
8. Ofitsiynyy vebportal parlamentu Ukrayiny. Pro zatverdzhennyya metodychnykh rekomendatsiy «Otsinka ryzyku dlya zdorov'ya naselennya vid zabrudnennyya atmosfer-nogo povitrya» [On Approval of Methodological Recommendations Assessment of the risk to the health of the population from atmospheric air pollution]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0184282-07#Text>.
9. US EPA Web Server. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures | risk assessment portal | US EPA. Available from: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=20533>
10. US EPA. Guidelines for carcinogen risk assessment | US EPA. Available from: <https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>
11. Derzhstat Ukrayiny. Informatsiynyy bank danykh «ctatystyka naselennya ukrayiny» [Information Bank of Data "Population of Ukraine"]. [Ukrainian]. Available from: http://database.ukrcensus.gov.ua/MULT/Dialog/statfile_c.asp

УДК 614.72-02:613.954].084:519.25

ОБОСНОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ МОНИТОРИНГА ЗА КАЧЕСТВОМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА В ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Степанов С. В., Рублевская Н. И.

Резюме. Система мониторинга качества атмосферного воздуха в промышленных городах является одной из систем реагирования на факторы риска в системе общественного здоровья.

Целью исследования было на основании гигиенической оценки канцерогенных и неканцерогенных рисков от воздействия специфических загрязняющих веществ в городах Днепр, Каменское, Кривой Рог, обосновать программу регионального мониторинга качества атмосферного воздуха.

Материал и методы. Для выполнения поставленной цели были проанализированы результаты исследований качества атмосферного воздуха в крупнейших промышленных городах Днепропетровской области - Днепр, Кривой Рог и Каменское за период 2005-2019 гг по показателям фенол, формальдегид, бензол, ксилол и толуол. Рассчитаны канцерогенные и неканцерогенные риски для здоровья населения этих городов.

Результаты. По результатам исследования индивидуальные канцерогенные риски во всех трех городах по показателю формальдегид относятся к среднему, а по показателю бензол - высокому риску. Популяционный канцерогенный риск находится в пределах 200-269 дополнительных случаев рака от воздействия формальдегида, и 3727-4426 дополнительных случаев рака от хронического ингаляционного воздействия бензола. Расчет неканцерогенных рисков установил приоритетные специфические загрязнители атмосферного воздуха в исследуемых городах, а также основные органы мишени. Основные системы, на которые оказывают действие исследуемые химические вещества - центральная нервная система, общее развитие организма и система крови.

На основании оценки риска установлено, необходимо обязательно включение м. Каменское для регионального мониторинга. До минимального перечня исследуемых химических веществ необходимо включить все загрязнители Списка А, и для города Днепр и Каменское необходимо дополнительно проводить исследования фенола, формальдегида и толуола. В г. Кривой Рог - формальдегида и толуола. Обоснован механизм обработки данных и взаимодействия между субъектами мониторинга для своевременного выявления рисков и разработки необходимых профилактических мероприятий по управлению рисками.

Выводы. Установлено, что канцерогенные и неканцерогенные риски в промышленных городах Днепропетровской области относятся к неприемлемым. Существующая система мониторинга в полной мере не соответствует действующим требованиям. Научно обоснована минимальная программа региональной системы мониторинга качества атмосферного воздуха в Днепропетровской области.

Ключевые слова: мониторинг, оценка рисков, атмосферный воздух.

UDC 614.72-02:613.954].084:519.25

Rationale For a Regional Monitoring Program of Atmospheric Air Quality in the Dnipropetrovsk Region**Stepanov S. V., Rublevska N. I.**

Abstract. The air quality monitoring system in industrial cities is one of the systems for responding to risk factors in the public health system.

The purpose of the study is, on the basis of a hygienic assessment of carcinogenic and non-carcinogenic risks from exposure to specific pollutants in the cities of Dnipro, Kamenskoye, Kryvyi Rih, to substantiate a program for regional monitoring of atmospheric air quality.

Materials and methods. To achieve this goal, the results of air quality studies in the largest industrial cities of the Dnipropetrovsk region – Dnipro, Kryvyi Rih and Kamenskoe for the period 2005-2019 were analyzed in terms of phenol, formaldehyde, benzene, xylene and toluene, and carcinogenic and non-carcinogenic risks to public health were calculated in these cities.

Results and discussion. According to the results of the study, individual carcinogenic risks in all three cities in terms of formaldehyde are medium, and in terms of benzene are high. The population carcinogenic risk ranges from 200-269 additional cases of cancer from exposure to formaldehyde and 3727-4426 additional cases of cancer from chronic inhalation exposure to benzene. The calculation of non-carcinogenic risks identified the priority specific air pollutants in the cities under study, as well as the main target organs. So the main systems that are influenced by the action of the studied chemicals are the central nervous system, the general development of the body and the blood system.

Based on the risk assessment, it was established that it is necessary to include the Kamenskoye metro station for regional monitoring. It is necessary to include all pollutants from List A to the minimum list of investigated chemicals, and for the city of Dnipro and Kamenskoye it is additionally necessary to carry out studies of phenol, formaldehyde and toluene and in the city of Kryvyi Rih – formaldehyde and toluene. The mechanism of data processing and interaction between the subjects of monitoring has been substantiated for the timely identification of risks and the development of necessary preventive measures for risk management.

Conclusion. It was found that carcinogenic and non-carcinogenic risks in industrial cities of the Dnipropetrovsk region are not acceptable. The existing monitoring system does not fully comply with the current requirements. The minimum program of the regional air quality monitoring system in the Dnipropetrovsk region has been scientifically substantiated.

Keywords: monitoring, risk assessment, atmospheric air.

ORCID and contributionship:

Serhii V. Stepanov : 0000-0001-8676-5028^{B,C,D}

Nadia I. Rublevska : 0000-0003-1192-6047^{A,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Serhii V. Stepanov**

Dnipro state medical university,
Hygiene, ecology and occupational safety department
2, Soborna Sqr., Dnipro 49000, Ukraine
tel 0935257443, email: serhiisujok@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.226

УДК 616.98:579.86]:615.33

Ващенко А. О., Воронкова Ю. С., Вінніков А. І.,

Шевченко Т. М., Воронкова О. С.

ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ШТАМІВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ЩО ЗДАТНІ ДО УТВОРЕННЯ БІОПЛІВКИ

Дніпровський національний університет ім. Олеса Гончара, Дніпро, Україна

Проблема захворювань респіраторного тракту, пов'язаних зі стафілококовим носійством, вважається з однією найбільш гострих у сучасному суспільстві через значне поширення та проблеми лікування, зумовлені значною стійкістю цих бактерій до антибіотиків.

Метою роботи було визначити чутливість штамів *Staphylococcus aureus* здатних до утворення біоплівки, що виділені з верхніх дихальних шляхів людини.

Матеріал та методи. Для виконання досліджень були застосовані бактеріологічні методи виділення та ідентифікації стафілококів, метод експрес-визначення здатності до утворення біоплівки на планшеті та диск-дифузійний метод визначення чутливості до антибіотиків.

Результати та висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що у структурі збудників загострень сезонного риніту переважав *S. aureus*, який виділено з 34 зразків біологічного матеріалу з носу, що склало 69,4 % всіх обстежених випадків риніту. Також серед збудників виявлені *Staphylococcus spp.* (6,1 %) та *Streptococcus spp.* (24,5 %). Серед виділених штамів *S. aureus* здатність до утворення біоплівки мали 27 (79,4 %). Визначено, що понад 80 % плівкотвірних штамів були чутливими до ципрофлоксацину, амоксицилін/клавуланової кислоти та азитроміцину. Метіцилінрезистентними є 4 (14,8 %). Стійкість до метіциліну була виявлена одночасно зі стійкістю до ципрофлоксацину (3 випадки) та до азитроміцину (2 випадки), 1 штам був стійким до гентаміцину і 2 – до тетрацикліну. 1 з метіцилінорезистентних штамів *S. aureus* був множиннорезистентним (проявив стійкість до всіх досліджених антибіотиків). Серед небіоплівкотвірних штамів понад 80 % штамів також були чутливі до ципрофлоксацину, амоксицилін/клавуланової кислоти та азитроміцину. Низькою в обох групах була чутливість до тетрацикліну (42-63 % чутливі). Значні відмінності

у біологічних властивостях штамів вказують на необхідність індивідуалізованого підходу до призначення антибіотикотерапії.

Ключові слова: *Staphylococcus aureus*, носійство, риніт, біоплівка, стійкість до антибіотиків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконані в рамках наукової теми кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії Дніпровського національного університету імені Олеса Гончара «Моніторинг стану здоров'я населення Дніпропетровської області з аналізом клініко-лабораторних показників», № державної реєстрації 0119U101044.

Вступ. Умовно-патогенні мікроорганізми дедалі набувають все більшого значення у клінічній патології людини. Вони є одними з найбільш часто виявлюваних як у здорових осіб (носієство), так і серед пацієнтів лікувальних закладів різного профілю. Серед таких мікроорганізмів одними з найбільш відомих та поширених є стафілококи, що спричиняють значну кількість ускладнень, у тому числі і через значне поширення серед них детермінант резистентності до антибіотиків, що почасти зумовлює невдачі терапії [1, 2, 3].

Додаткову проблему зі стафілококами становить їх носійство практично здоровими особами, зокрема, медичним персоналом, що знижує ефективність заходів припинення їх циркуляції у лікувальних закладах. [1, 2].

Серед причин посилення ролі стафілококів у патології людини можна відмітити численні епідеміологічні аспекти, які пов'язані зі збільшенням кількості осіб, що мають порушення імунітету, концентрацією міського населення, яка пов'язана зі збільшенням контактів, внутрішньолікарняною циркуляцією полірезистентних штамів, дефектами у тактиці антибіотикотерапії тощо [2, 3]. У зв'язку із цим необхідним є моніторинг циркулюючих у лікувальних закладах та поза ними штамів

стафілококів, що має на меті виявлення джерел поширення цих бактерій [4, 5].

Важливою проблемою, пов'язаною зі стафілококами, також є поширена серед них здатність до утворення біоплівки [6, 7]. Остання є організованою формою спільного існування багатьох клітин, які отримують перевагу у виживанні за дії несприятливих факторів довкілля за рахунок просторово організованого та метаболічно складного консорціуму [5, 8, 9]. У складі біоплівки бактерії стають менш чутливими до дії антибіотиків, що зумовлює необхідність у розширенні спектру лабораторних тестів, які застосовуються для вивчення біологічних властивостей збудників захворювань [7, 10, 11].

Відповідно до цього, **метою роботи** було визначити чутливість штамів *Staphylococcus aureus* здатних до утворення біоплівки, що виділені з верхніх дихальних шляхів людини.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження зі штамми стафілококів проводили на базі бактеріологічного відділу «Центру лабораторної медицини «ВІС-Медик» (м. Дніпро). Біологічний матеріал з носових ходів осіб з ознаками сезонного загострення хронічного риніту (n=49) досліджували бактеріологічними методами. Ідентифікацію стафілококів проводили за ознаками, наведеними у Визначнику бактерій Берджі [12].

Для досліджень відбирали всі зразки, що містили грампозитивні коки. За умов виявлення останніх при мікроскопії висівали матеріал штрихом на живильні середовища: сольовий агар, 5% кров'яний агар, цукровий бульйон і середовище для контролю стерильності. Інкубували при +37°C протягом 18–24 годин. При виявленні росту проводили відсівання окремих колоній на жовтково-сольовий агар. Зі зрослих колоній відбирали матеріал для подальшої ідентифікації. Належними до роду *Staphylococcus* вважали бактерії, що давали рост на середовищі Чистовича, ферментували глюкозу в анаеробних умовах з утворенням кислоти. Для встановлення належності до виду *S. aureus* проводили тест на виявлення плазмокоагулази та ферментацію маніту в анаеробних умовах з утворенням кислоти. За наявності плазмокоагулази та утворення кислоти з маніту при анаеробіозі штам вважали належним до вказаного виду [13].

Для визначення здатності до формування біоплівки чисту культуру виділеного штамму висівали у лунки імунологічного планшета (Sarstedt, Німеччина) у кількості не менше 10^5 КУО/мл. Планшет інкубували при +37°C протягом 3 діб. Якщо у цей період формувалася біоплівка – поверхневий чи придонний ріст у лунці, що давав плівку, яка при видаленні середовища осідала на стінках, то штам вважали плівкоутворюючим. На один 96-лунковий

імунологічний планшет засівали по 3 комірки для кожного штамму. Відповідь про здатність до плівкоутворення вважали позитивною, якщо принаймні у одній лунці з трьох формувалася плівка протягом 72 годин [14].

Вивчення чутливості до антибіотиків та інтерпретацію результатів проводили відповідно до рекомендацій CLSI [15]. З добової культури готували суспензію із вмістом клітин 1×10^6 клітин/мл. На стерильну чашку з середовищем Мюлера-Хінтона (HiMedia, Індія) наносили 0,1 мл отриманої суспензії, яка містила 1×10^5 КУО/мл стафілококів. Шпателем розтирали краплю по поверхні для рівномірного розподілення матеріалу. Стерильним пінцетом диски з антибіотиками розкладали по поверхні живильного середовища, засіяного культурою стафілококу. На 1 чашку уміщували 6 дисків з антибіотиками амоксицилін/клавулановою кислотою, ципрофлоксацином, гентаміцином, тетрацикліном, метициліном та азитроміцином. Облік результатів проводили через 24 год після розкладання дисків. Чутливість штамму визначали на основі вимірювання зони затримки росту навколо диску.

Результати дослідження. Ідентифікація ізолятів бактерій, виділених з верхніх дихальних шляхів осіб з сезонним загостренням хронічного риніту, дозволила встановити, що 34 штамми належали до виду *Staphylococcus aureus*, що становило 69,4 % випадків серед усіх звернень. Також виявляли інші види стафілококів та стрептококи (рис. 1).

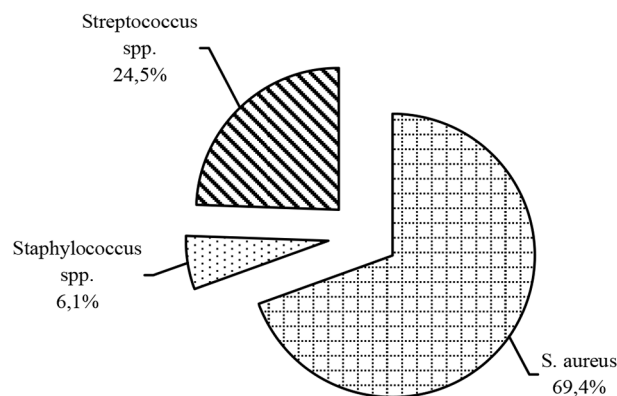


Рис. 1. Частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів у носових ходах при сезонному загостренні риніту

Отже, крім *S. aureus*, стафілококи інших видів були виявлені ще у 3 випадках (6,1 %), а на частку стрептококів припадало 12 випадків (24,5 %).

Дослідження здатності штамів *S. aureus* до утворення біоплівки показало, що 27 (79,4 %) з них здатні до утворення цієї структури.

Для всіх штамів, ідентифікованих як *S. aureus*, вивчено чутливість до антибіотиків диск-дифузійним методом (рис. 2).

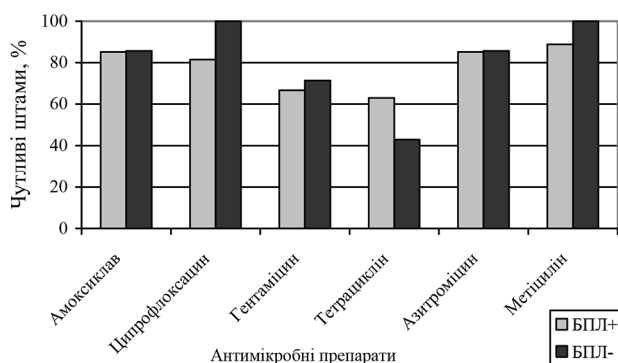


Рис. 2. Чутливість до антимікробних препаратів штамів *S. aureus*, що виділені з носових ходів при сезонному загостренні риніту (БПЛ+ – штами, що здатні до утворення біоплівки; БПЛ- – штами, що не здатні до утворення біоплівки; амоксицилін – амоксицилін/клавуланова кислота)

У даному дослідженні показано, що виділені плівкотвірні штами переважно були чутливими до ципрофлоксацину, азитроміцину та амоксицилін/клавуланової кислоти – понад 80 %. Також визначено, що тільки 4 штами (14,8 %) є метіцилінрезистентними, що вказує на більш високі ризики широкого спектру їх стійкості до антибіотиків інших груп [5]. Зокрема, при аналізі отриманих результатів підтверджено одночасну стійкість цих 4 штамів до ципрофлоксацину (в 3-х випадках) і до азитроміцину (в 2-х випадках). Також один з цих штамів був стійким до гентаміцину і 2 – до тетрацикліну. Один з досліджених біоплівкотвірних штамів був стійким до всіх досліджених антибіотиків, що потребувало додаткового вивчення його чутливості до антибіотиків задля призначення раціональної антибіотикотерапії. У той же час слід відмітити, що частота виявлення метіцилінрезистентних штамів значно менша, ніж це вказується у інших дослідженнях подібного напрямку [1, 2, 5].

Серед небіоплівкотвірних штамів також понад 80 % штамів були чутливі до ципрофлоксацину, амоксицилін/клавуланової кислоти та азитроміцину. До метіциліну резистентних взагалі виявлено не було.

Загальною тенденцією для обох груп також можна відмітити знижену чутливість до гентаміцину (66-71 %) та тетрацикліну (42-63 %), що вказує на необхідність обов'язкового тестування штамів, виділених в умовах хронічного носійства, на чутливість до цих препаратів.

Обговорення отриманих результатів. У даних дослідженнях визначено переважання *S. aureus* у структурі збудників загострень сезонного риніту, що співпадає з даними інших авторів стосовно складу мікробіоти носових ходів [10, 16]. Аналіз складу збудників також дозволив відмітити порівняно меншу роль стафілококів інших видів та стрептококів, що збігається з даними [10].

Відомо, що у більшості випадків хронічного стафілококового носійства виявляють штами схильні до утворення біоплівки [17, 18], що у свою чергу корелює з більшим широким спектром стійкості до антибіотиків [4, 5, 18], тому ці характеристики необхідно вивчати, особливо у разі хронічних патологічних процесів.

Найбільшу загрозу в біоплівковому стані становлять стафілококи через підвищену стійкість до антибіотиків [7, 18].

Показано, що більш високу ефективність мають захищені бета-лактами та фторхінолони, що співпадає з відомими даними [1, 3]. Також спільною тенденцією є знижений рівень чутливості до тетрациклінів, що є достатньо типовим для стафілококів [2, 3], хоча певні дослідження вказують на високу ефективність тетрациклінів проти метіцилінорезистентних *S. aureus* [1]. Це вимагає більш детальних досліджень їх резистентності та, при необхідності, корекції антимікробної терапії шляхом індивідуального підбору препаратів.

Висновки

1. Встановлено, що у структурі збудників загострень сезонного риніту переважає *S. aureus*: 34 випадки (69,4 %). Ще у 3 випадках (6,1 %) виявлено стафілококи інших видів та 12 випадках (24,5 %) виявлено стрептококи.
2. Визначено, що здатність до утворення біоплівки мали штами *S. aureus*: 27 (79,4 %) штамів.
3. Показано, що понад 80 % виділених плівкотвірних штамів були чутливими до ципрофлоксацину, амоксицилін/клавуланової кислоти та азитроміцину. 4 штами (14,8 %) є метіцилінрезистентними. У них стійкість до метіциліну була виявлена одночасно зі стійкістю до ципрофлоксацину (3 випадки) та до азитроміцину (2 випадки), 1 штам був стійким до гентаміцину і 2 – до тетрацикліну. 1 з цих штамів проявив стійкість до всіх досліджених антибіотиків. Серед небіоплівкотвірних штамів також понад 80 % штамів були чутливі до ципрофлоксацину, амоксицилін/клавуланової кислоти та азитроміцину. До метіциліну резистентних взагалі виявлено не було. Загальною для обох груп є знижена чутливість до тетрацикліну (42-63 % чутливі).

Перспективи подальших досліджень. Поширення резистентності до антибіотиків серед клінічних штамів умовно-патогенних бактерій, на жаль, показує тенденцію до зростання. Це вимагає постійного моніторингу чутливості до антимікробних препаратів з метою розробки схем раціональної антибіотикотерапії з урахуванням індивідуалізованого підходу до пацієнтів. Особливостю, що пов'язана зі стійкістю до антибіотиків, є також здатність штамів мікроорганізмів до утворення біоплівки, у складі якої вони набувають посиленних можливостей виживання за умов дії

несприятливих факторів довкілля, у тому числі і при застосуванні лікарських засобів. У цьому сенсі перспективним є при вивченні біологічних властивостей клінічних ізолятів визначати не лише стійкість до антибіотиків, але й їх здатність до утворення біоплівки.

References

1. de Benito S, Alou L, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Gómez-Lus ML, Collado L, et al. Prevalence of *Staphylococcus spp.* nasal colonization among doctors of podiatric medicine and associated risk factors in Spain. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7: 24. doi: 10.1186/s13756-018-0318-0
2. Xie X, Dai X, Ni L, Chen B, Luo Z, Yao Y, et al. Molecular epidemiology and virulence characteristics of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in medical laboratory staff: comparison between microbiological and non-microbiological laboratories. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 122. doi: 10.1186/s12879-018-3024-x
3. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4): e00020-18. doi: 10.1128/CMR.00020-18
4. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(4): 203-218. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4
5. Abdel Halim RM, Kassem NN, Mahmoud BS. Detection of Biofilm Producing *Staphylococci* among Different Clinical Isolates and Its Relation to Methicillin Susceptibility. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6(8): 1335-1341. doi: 10.3889/oamjms.2018.246
6. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(2): 167–193. doi: 10.1128/cmr.15.2.167-193.2002
7. Olson ME, Ceri H, Morck DW, Buret AG, Read RR. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility of antibiotics. *Can J Vet Res*. 2002; 66(2): 86–92.
8. Dakheel KH, Abdul Rahim R, Neela VK, Al-Obaidi JR, Hun TG, Yusoff K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilms and Their Influence on Bacterial Adhesion and Cohesion. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 4708425. doi: 10.1155/2016/4708425
9. Hiltunen AK, Savijoki K, Nyman TA, Miettinen I, Ihalainen P, Peltonen J, et al. Structural and Functional Dynamics of *Staphylococcus aureus* Biofilms and Biofilm Matrix Proteins on Different Clinical Materials. *Microorganisms*. 2019; 7(12): 584. doi: 10.3390/microorganisms7120584
10. Boase S, Foreman A, Cleland E, Tan L, Melton-Kreft R, Pant H, et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 210. doi: 10.1186/1471-2334-13-210
11. Wolcott R, Costerton JW, Raoult D, Cutler SJ. The polymicrobial nature of biofilm infection. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(2): 107–112. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.04001.x
12. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. (Eds.). *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1994.
13. Labinskaia AS, Volina YeH. (Eds.). *Manual of Medical Microbiology. General and sanitary microbiology*. M: Binom; 2008.
14. Manner S, Goeres DM, Skogman M, Vuorela P, Fallarero A. Prevention of *Staphylococcus aureus* biofilm formation by antibiotics in 96-Microtiter Well Plates and Drip Flow Reactors: critical factors influencing outcomes. *Sci Rep*. 2017; 7: 43854. doi: 10.1038/srep43854
15. CLSI Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 11th ed. CLSI standart M07. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. 13 p. Available from: https://clsi.org/media/1928/m07ed11_sample.pdf
16. Chen BJ, Xie XY, Ni LJ, Dai XL, Lu Y, Wu XQ, et al. Factors associated with *Staphylococcus aureus* nasal carriage and molecular characteristics among the general population at a Medical College Campus in Guangzhou, South China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017; 16(1): 28. doi: 10.1186/s12941-017-0206-0
17. Ghellai L, Hassaine H, Klouche N, Abdelmounaim K. Detection of biofilm formation of a collection of fifty strains of *Staphylococcus aureus* isolated in Algeria at the University Hospital of Tlemcen. *J Bacteriol Res*. 2014; 6(1): 1-6. doi: 10.5897/JBR2013.0122
18. Singh R, Ray P, Das A, Sharma M. Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Chemother*. 2010; 65(9): 1955-1958. doi: 10.1093/jac/dkq257

УДК 616.98:579.86]:615.33

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, СПОСОБНЫХ К ОБРАЗОВАНИЮ БИОПЛЕНКИ**Ващенко А. А., Воронкова Ю. С., Винников А. И., Шевченко Т. М., Воронкова О. С.**

Резюме. Заболевания респираторного тракта, связанные со стафилококковым носительством, считаются одними из наиболее острых в современном обществе из-за значительного распространения и проблем с лечением, обусловленных значительной устойчивостью этих бактерий к антибиотикам.

Целью работы было определить чувствительность штаммов *Staphylococcus aureus* способных к образованию биопленки, выделенных из верхних дыхательных путей человека.

Материал и методы. Для выполнения исследований были использованы бактериологические методы выделения и идентификации стафилококков, метод экспресс-определения способности к образованию биопленки на планшете, и диск-диффузионный метод определения чувствительности к антибиотикам.

Результаты и выводы. В результате проведенных исследований установлено, что в структуре возбудителей обострений сезонного ринита преобладал *S. aureus*, который выделен из 34 образцов биологического материала из носа, что составило 69,4% всех обследованных случаев ринита. Также среди возбудителей обнаружены *Staphylococcus spp.* (6,1%) и *Streptococcus spp.* (24,5%). Среди выделенных штаммов *S. aureus* способность к образованию биопленки имели 27 (79,4%). Определено, что более 80% пленкообразующих штаммов были чувствительными к ципрофлоксацину, амоксициллин / клавулановой кислоте и азитромицину. Метициллинрезистентными были 4 (14,8%) штамма. Устойчивость к метициллину была обнаружена одновременно с устойчивостью к ципрофлоксацину (3 случая) и к азитромицину (2 случая), 1 штамм был устойчивым к гентамицину, и 2 – к тетрациклину. 1 из метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* был множественноустойчивым (проявил устойчивость ко всем исследованным антибиотикам). Среди непленкообразующих штаммов более 80% также были чувствительны к ципрофлоксацину, амоксициллин / клавулановой кислоте и азитромицину. Низкой в обеих группах была чувствительность к тетрациклину (42-63% чувствительные). Значительные различия в биологических свойствах штаммов указывают на необходимость индивидуализированного подхода к назначению антибиотикотерапии.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, носительство, ринит, биопленка, устойчивость к антибиотикам.

UDC 616.98:579.86]:615.33

Sensitivity to Antibiotics of *Staphylococcus Aureus* Strains, Able to Biofilm Formation**Vashchenko A. O., Voronkova Yu. S., Vinnikov A. I., Shevchenko T. N., Voronkova O. S.**

Abstract. The problem of respiratory diseases associated with staphylococcal carriers is considered to be one of the most acute in modern society due to its high prevalence and problems with treatment due to the high resistance of these bacteria to antibiotics.

The purpose of the study was to determine the sensitivity of *Staphylococcus aureus* strains, able to form biofilm, isolated from the upper respiratory tract of human.

Materials and methods. Bacteriological methods of isolation and identification of staphylococci, the method of rapid determination of the ability to form biofilm on a tablet and the disk-diffusion method of determining the susceptibility to antibiotics were used to perform the research. As a result of the conducted researches it was established that in the structure of pathogens of exacerbations of seasonal rhinitis *S. aureus* prevailed. It was isolated from 34 samples of biological material from the nose, which accounted for 69.4% of all examined cases of rhinitis. *Staphylococcus spp.* (6.1%) and *Streptococcus spp.* (24.5%) among the isolated strains of *S. aureus*, 27 (79.4%) had the ability to form a biofilm. A feature associated with antibiotic resistance is the ability of strains of microorganisms to form a biofilm, in which they acquire enhanced ability to survive under adverse environmental factors, including the use of drugs.

Results and discussion. In our research we showed that more than 80% of film-forming strains were found to be susceptible to ciprofloxacin, amoxicillin / clavulanic acid and azithromycin. 4 (14.8%) are methicillin-resistant. Resistance to methicillin was detected simultaneously with resistance to ciprofloxacin (3 cases) and to azithromycin (2 cases), 1 strain was resistant to gentamicin and 2 – to tetracycline. 1 of the methicillin-resistant strains of *S. aureus* was multidrug-resistant (showed resistance to all studied antibiotics). Among non-biofilm

strains, more than 80% of the strains were also sensitive to ciprofloxacin, amoxicillin / clavulanic acid and azithromycin. Sensitivity to tetracycline was low in both groups (42-63% sensitive).

Conclusion. The prevalence of antibiotic resistance among clinical strains of opportunistic bacteria, unfortunately, shows an increasing trend. This requires constant monitoring of susceptibility to antimicrobial drugs in order to develop schemes of rational antibiotic therapy, taking into account the individualized approach to patients. In this sense, it is promising when studying the biological properties of clinical isolates to determine not only the resistance to antibiotics, but also their ability to form a biofilm.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, carriage, rhinitis, biofilm, antibiotic resistance.

ORCID and contributionship:

Anton O. Vashchenko: 0000-0003-3179-9081^{A,B,D,F}

Yuliia S. Voronkova: 0000-0002-4079-8294^{C,E,F}

Albert I. Vinnikov: 0000-0003-0893-7570^{A,E,F}

Tetiana N. Shevchenko: 0000-0002-0947-0960^{A,E,F}

Olha S. Voronkova: 0000-0003-3380-6871^{A,B,C,D,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olha S. Voronkova

Oles Honchar Dnipro National University,

Department of General Medicine with Course of Physical Therapy

35, D. Yavornitskii Ave., Dnipro 49044, Ukraine

tel: +380962250463, e-mail: voronkova.olga.04@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.232

УДК 579.842.1.2:[599.89+502.211(204)]

Савенко М. В.¹, Кривцова М. В.¹, Костенко Є. Я.¹,Анісімов Є. М.², Скляр І. І.¹

ЦИРКУЛЯЦІЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИХ ІЗОЛЯТІВ БАКТЕРІЙ РОДИНИ *ENTEROBACTERIACEAE* У СИСТЕМІ ЛЮДИНА – ВОДНІ ЕКОСИСТЕМИ

¹Ужгородський національний університет, Україна

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Стрімкий розвиток резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів призвів до розповсюдження антибіотикорезистентних бактерій та їх генетичних детермінант стійкості в об'єктах навколишнього середовища. Це обумовило появу нової загрози для здоров'я людини, передумовою якої є потрапляння генів стійкості до організму через харчовий ланцюг.

Мета дослідження — полягала у визначенні взаємозв'язків міграції антибіотикорезистентних мікроорганізмів у системі людина – водне середовище та оцінці ризиків розповсюдження резистентності.

Матеріал та методи. Для досягнення поставленої мети проведено ряд мікробіологічних досліджень, що включали виділення мікробних ізолятів зі зразків води річки Уж (Україна), поверхневі води якої є джерелом питного й господарсько-побутового водопостачання, та клінічних зразків з ротової порожнини хворих на запальні захворювання тканин пародонту. Ідентифіковані ізоляти тестували на чутливість до антибіотиків різних груп.

Результати та висновки. За результатами проведеного дослідження в зразках води та ротової порожнини домінував однаковий спектр грам-негативних мікроорганізмів, які належали до родів *Enterobacter*, *Citrobacter* та *Escherichia* й характеризувалися високим ступенем резистентності до тетрациклінів, макролідів та незахищених бета-лактамічних антибіотиків. Формування подібного антибіотикорезистентного в екологічних та клінічних зразках може свідчити про ймовірні шляхи міграції антибіотикорезистентних мікроорганізмів та генетичних детермінант стійкості у системі людина – водне середовище.

Існує необхідність в подальших дослідженнях з вивчення поширеності антибіотикорезистентних мікроорганізмів в довкіллі й розробці відповідних нормативних документів що регламентують ведення санітарно-епідеміологічного контролю за поширенням мікроорганізмів з множинною стійкістю в об'єктах навколишнього середовища.

Ключові слова: антибіотикорезистентні мікроорганізми, мікробіота ротової порожнини, водні екосистеми, антибіотикорезистент.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота пов'язана з багаторічною плановою науковою тематикою кафедри генетики, фізіології рослин і мікробіології біологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Дослідження генетичних та фізіолого-біохімічних механізмів адаптації біологічних систем різного рівня організації в умовах антропогенного навантаження», № держ. реєстрації 0115U003902.

Вступ. Справжнім викликом XXI сторіччя є проблема розвитку резистентності до антибіотиків, що ставить під загрозу ефективність протимікробної терапії у боротьбі з інфекційними захворюваннями [1, 2]. За даними ВООЗ тільки на території Європи зафіксовано 37 000 смертей протягом 2016 року спричинених резистентністю мікроорганізмів до лікарських препаратів [3]. Використання антибіотиків вже давно перетнуло межу клінічного профілю і користується значним попитом в сільськогосподарській та харчовій галузях, що унеможливорює введення контролю за раціональним застосуванням протимікробних препаратів [4].

Одним з наслідків нераціонального використання антибіотиків є зростання антибіотикорезистентних мікроорганізмів та їх генетичних детермінант стійкості не тільки в межах стаціонару, а й об'єктах навколишнього середовища [5, 6]. Результати наукових досліджень проведених за останнє десятиріччя вказують на значне поширення полі- й мультирезистентних мікроорганізмів та генів стійкості у поверхневих, стічних й ґрунтових водах, питній та бутилизованій воді, ґрунті та харчових продуктах рослинного походження [7].

Дані результати свідчать про потенційні ризики надходження антибіотичних речовин до організму людини через харчовий ланцюг, адже навіть споживання води неналежної якості може призвести до розвитку резистентності. Сучасні системи очисних споруд не здатні до повного очищення води від генетичних детермінант, найбільшим джерелом яких, як відомо, є лікарняні стоки та господарсько-побутові стічні води [8]. В контексті даної проблеми неабиякої актуальності набуває

вивчення впливу екологічного резистому на розвиток антибіотикостійкості в організмі людини.

Мета даного дослідження полягала у визначенні взаємозв'язків міграції антибіотикорезистентних мікроорганізмів у системі людина – водне середовище та оцінці ризиків розповсюдження резистентності.

Матеріал та методи дослідження. Ідентифікація мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* із зразків води та ротової порожнини включала вивчення морфологічних характеристик на агарі Хотінгера та подальшу диференціацію на селективних середовищах (Ендо, Плоскірева, вісмут-сульфіт агарі). Визначення родової та видової приналежності мікроорганізмів проводили за допомогою біохімічних тестів (Enterotest 24 та Enterotest 16) виробництва Erba Lachema, Чехія. Антибіотикочутливість виділених ізолятів визначали диско-дифузійним методом Кірбі-Бауера згідно з EUCAST (Європейський комітет з тестування чутливості до антимікробних препаратів) [9]. Для проведення тесту на чутливість до антибіотиків використовували наступні диски з антибіотиками: ампіцилін (AMP, 10 мг), цефтріаксон (CTR, 30 мг), імпінем (IMP, 10 мг), цефуроксим (СХМ, 30 мг), меропенем (MRP, 10 мг); амікацин (AK, 30 мг); гентаміцин (GEN - 10 мг); ципрофлоксацин (CIP, 5 мг), левофлоксацин (LE, 5 мг), гатифлоксацин (GAT, 5 мг), норфлоксацин (NX, 10 мг), ломефлоксацин (LOM, 30 мг); тетрациклін (TE, 30 мг), доксициклін (ДО, 10 мг) та азитроміцин (AZ, 15 мг) виробництва HiMedia та Фармактив. В якості контрольної тест культури використовували штам *Escherichia coli* ATCC 25922 для перевірки якості середовищ, дисків з антибіотиками та точності процедури тестування.

Мікробіологічні дослідження проводили на базі мікробіологічної лабораторії кафедри генетики, мікробіології та фізіології рослин біологічного факультету Ужгородського національного університету.

Результати дослідження та їх обговорення. Водне середовище є одним з найбільших резервуарів антибіотикорезистентних мікроорганізмів та генетичних детермінант стійкості [10, 11], яке забезпечує можливість безперервної циркуляції резистентності між людиною та навколишнім середовищем. Зростання антропогенного тиску в умовах навколишнього середовища служать тригером для формування резистентності [12, 13].

У 2017 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я було опубліковано список пріоритетних умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів які за численними даними проявляли стійкість до антибіотиків та становили найбільшу загрозу для здоров'я людини. Серед таких мікроорганізмів

родини *Enterobacteriaceae* які продукують бета-лактамази розширеного спектра дії ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) [14]. Дані тенденції спонукали до визначення спектру мікроорганізмів у зразках з навколишнього середовища, а саме поверхневих вод річки Уж та зразках з ротової порожнини людини. За результатами досліджень в зразках води та біоматеріалу виділеного із ротової порожнини переважали мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*. У мікробних спільнотах води домінували мікроорганізми родів *Escherichia*, *Citrobacter* та *Enterobacter* (рис. 1). Виділені групи мікроорганізмів належать до нормофлори шлунково-кишкового тракту людини, тому найбільш ймовірним шляхом потрапляння їх у водне середовище є господарсько-побутові стічні води [15].

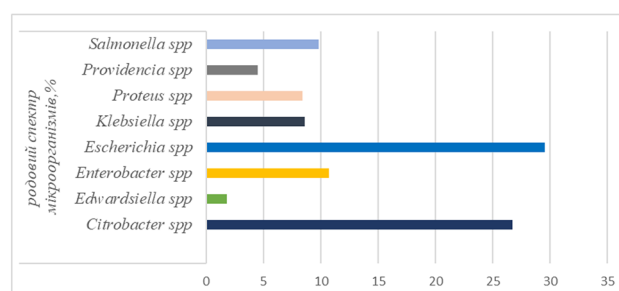


Рис. 1. Спектр мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, ізольованих із зразків води

В ході науково-дослідного експерименту, із ротової порожнини 64 хворих на запальні захворювання тканин пародонту виділено бактерії родини *Enterobacteriaceae*, видова різноманітність яких була представлена наступними видами: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Hafnia alvei* (рис. 2).

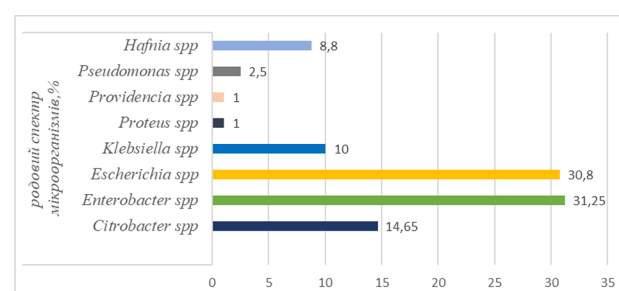


Рис. 2. Спектр мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, ізольованих із ротової порожнини людей

Згідно результатів, представлених на рис. 2, у зразках з ротової порожнини переважають мікроорганізми роду *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*. Отже, спектр виділених мікроорганізмів умовно-патогенних ентеробактерій організму людини та водного середовища, вказує на можливість міграцію у системі водне середовище-людина. Подібна міграція становить значну небезпеку

розвитку транзитних бактеріємій та розповсюдженню генетичних детермінант стійкості між людськими популяціями [16]. Тому наступним етапом даних досліджень було визначення чутливості до антибіотиків виділених мікроорганізмів з водного середовища та ротової порожнини.

За результатами дослідження представники родини *Enterobacteriaceae* виділені із зразків води проявили значну стійкість до антибіотиків природного походження, таких як тетрациклін, аміпіцилін та гентаміцин, а також до бета-лактамінів та макролідів II покоління (рис. 3). Виділені штами родів *Klebsiella* та *Escherichia* характеризувалися полі- та мультирезистентністю, яка раніше зустрічалася тільки серед збудників внутрішньолікарняних інфекцій.

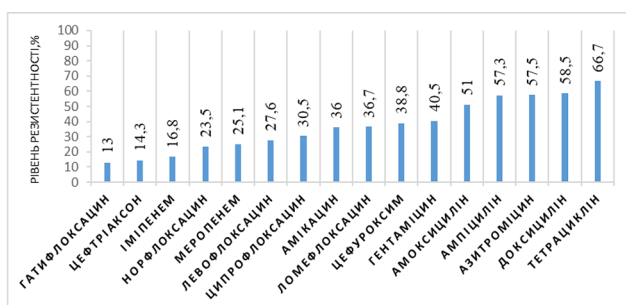


Рис. 3. Рівень резистентності мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* виділених із зрізків води річки Уж

В той час як, аналіз антибіограми ентеробактерій, ізолюваних з ротової порожнини (рис. 4) показав їх найвищий рівень резистентності до тетрациклінів, макролідів, незахищених бета-лактамінів. Найвища чутливість зареєстрована до фторхінолонів II-III покоління, а також цефалоспоринів III та IV покоління.

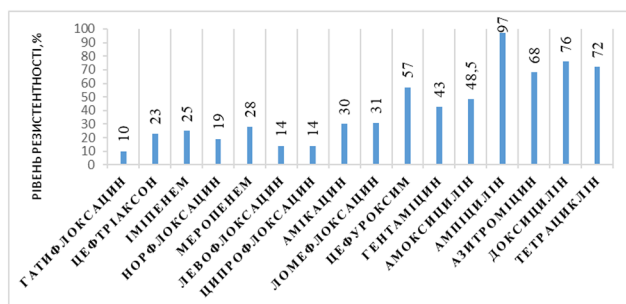


Рис. 4. Рівень резистентності мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* виділених із ротової порожнини людей

Слід зазначити, що найвищий рівень резистентності спостерігався серед видів *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella rhinoscleromatis* (рис. 5).

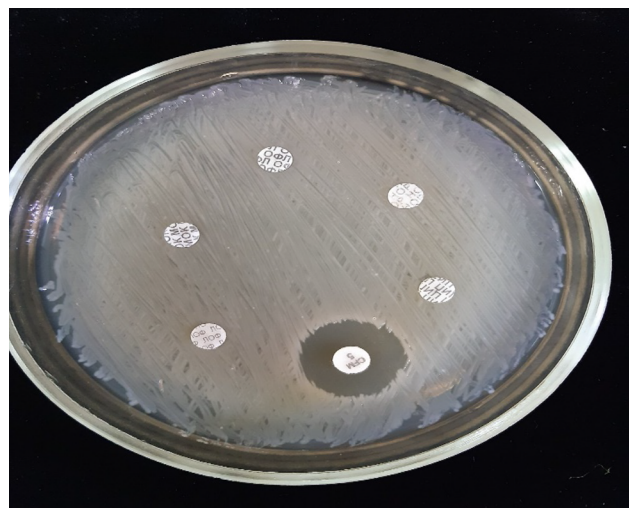


Рис. 5. Антибіотикорезистентний ізолят *Enterobacter cloacae*

Проведений порівняльний аналіз антибіограм клінічних та екологічних штамів вказує на формування спільного антибіотикорезистентного, що характеризується перш за все, міграцією бактерій які належать до родів *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, та їх стійкістю до тетрациклінів, макролідів й незахищених бета-лактамінів й свідчить про високі ризики надходження антибіотикорезистентних мікроорганізмів та їх генетичних детермінант стійкості з водних об'єктів до організму людини.

Висновки

1. Встановлено високий рівень антибіотикорезистентності мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* як у водних екосистемах, так і організмі людини. Найвищі показники антибіотикостійкості виявлені щодо незахищених бета-лактамінів, тетрациклінів, макролідів, цефалоспоринів I покоління.
2. Результати дослідження доводять значну роль водних екосистем у формуванні й міграції антибіотикорезистентних мікроорганізмів, як в навколишньому середовищі, так і на шляху до споживача.
3. Отримані дані обґрунтовують доцільність введення нових показників санітарно-гігієнічного контролю за розповсюдженням антибіотикорезистентних мікроорганізмів та генів стійкості.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними є дослідження з визначення мікробного спектру мікроорганізмів стічних вод урбанізованих територій з подальшим тестуванням на чутливість до антибіотиків та детекцією їх генів резистентності з метою визначення ймовірних ризиків циркуляції генетичних детермінант стійкості у водних екосистемах та джерелах питного водопостачання.

References

1. Wright GD. Antibiotics: a new hope. *Chemistry and biology*. 2012; 19(1): 3-10. doi: 10.1016/j.chembiol.2011.10.019
2. Kryvtsova MV, Kostenko YeYa. Dominant microbial associations of oral cavity periodontitis and features of their sensitivity to antibacterial drugs. *Studia Biologica*. 2020; 14(1): 51–62. doi: 10.30970/sbi.1401.613
3. King DT, Sobhanifar S, Strynadka NC. One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the β -lactams. *Protein Science*. 2016; 25(4): 787-803. doi: 10.1002/pro.2889
4. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public health reports*. 2012; 127(1): 4-22. doi: 10.1177/003335491212700103
5. Kümmerer K. Significance of antibiotics in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 52(1): 5-7. doi: 10.1093/jac/dkg293
6. Savenko MV, Kryvtsova MV. Anthropogenic impact on the development of resistance to antibiotics in microorganisms of the Uzh River (Ukraine). *Studia Biologica*. 2020; 14(3): 79–90. doi: 10.30970/sbi.1403.633
7. Pan M, Wong CK, Chu LM. Distribution of antibiotics in wastewater-irrigated soils and their accumulation in vegetable crops in the Pearl River Delta, Southern China. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014; 62(46): 11062-11069. doi: 10.1021/jf503850v
8. Derakhshan Z, Mokhtari M, Babaei F, Malek Ahmadi R, Ehrampoush MH, et al. Removal methods of antibiotic compounds from aqueous environments—a review. *J Environmen Health Sustain Devel*. 2016; 1(1): 43-62.
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. 2017. Available from: <http://www.eucast.org>
10. Amarasiri M, Sano D, Suzuki S. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2020; 50(19): 2016-2059. doi: 10.1080/10643389.2019.1692611
11. Marti E, Variatza E, Balcazar JL. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in microbiology*. 2014; 22(1): 36-41. doi: 10.1016/j.tim.2013.11.001
12. Sazykyn YS, Khmelevtsova LE, Khammamy MY, Sazykina MA. Zagryazneniye okruzhayushchey sredy genamy antybyotykorezistentnosti [Environmental pollution with antibiotic resistance genes]. *Transformatsyya ekosystem pod vozdeystviyem prirodnnykh y antropogennykh faktorov*. 2019; 87-91. [Russian]
13. Bilkei MV, Nikolaichuk VI. The distribution of heavy metals content in the bottom deposits of the trans-border Uzh river system. *Biosystems Diversity*. 2017; 25(2): 145–153. doi: 10.15421/011722
14. World Health Organization. (2017b). List of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2018. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
15. Zhou ZC, Feng WQ, Han Y, Zheng J, Chen T, Wei YY, et al. Prevalence and transmission of antibiotic resistance and microbiota between humans and water environments. *Environment international*. 2018; 121:1155-1161. doi: 10.1016/j.envint.2018.10.032
16. Laurens C, Jean-Pierre H, Licznar-Fajardo P, Hantova S, Godreuil S, Martinez O, et al. Transmission of IMI-2 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from river water to human. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2018; 15: 88–92. doi: 10.1016/j.jgar.2018.06.022

УДК 579.842.1./2:[599.89+502.211(204)]

ЦИРКУЛЯЦИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ИЗОЛЯТОВ БАКТЕРИЙ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE В СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕК – ВОДНЫЕ ЭКОСИСТЕМЫ

Савенко М. В., Кривцова М. В., Костенко Е. Я.,
Анисимов Е. М., Скляр И. И.

Резюме. Стремительное развитие резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам привело к распространению антибиотикорезистентных бактерий и их генетических детерминант устойчивости в объектах окружающей среды. Это обусловило появление новой угрозы для здоровья человека, причиной которой является попадание генов устойчивости в организм человека через пищевую цепь.

Цель исследования — определение взаимосвязей между миграцией антибиотикорезистентных микроорганизмов в системе человек-водная среда.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели проведен ряд микробиологических исследований, включавших выделения микробных изолятов из образцов воды реки Уж (Украина), поверхностные воды которой является источником питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения, и

клинических образцов из ротовой полости больных на воспалительные заболевания тканей пародонта. Идентифицированные изоляты тестировали на чувствительность к антибиотикам различных групп.

Результаты и выводы. По результатам проведенного исследования в образцах воды и ротовой полости доминировал одинаковый спектр грамотрицательных микроорганизмов, принадлежащих к родам *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Escherichia* и характеризовались высокой степенью резистентности к тетрациклинам, макролидам и незащищенным бета-лактамным антибиотикам. Формирование подобного антибиотикорезистента в экологических и клинических образцах может свидетельствовать о возможных путях миграции антибиотикорезистентных микроорганизмов и генетических детерминант устойчивости в системе человек-водная среда.

Существует необходимость в дальнейших исследованиях по изучению распространенности антибиотикорезистентных микроорганизмов в окружающей среде и разработке соответствующих нормативных документов, регламентирующих ведение санитарно-эпидемиологического контроля за распространением микроорганизмов с множественной устойчивостью в объектах окружающей среды.

Ключевые слова: антибиотикорезистентные микроорганизмы, микробиота ротовой полости, водные экосистемы, антибиотикорезистентом.

UDC 579.842.1./2:[599.89+502.211(204)

Distribution of the Antibiotic-Resistant Isolates of Bacteria Belonging to the Enterobacteriaceae Family in the System Human-Aquatic Ecosystem

Savenko M. V., Kryvtsova M. V., Kostenko Ye. Ya., Anisimov Ye. M., Skliar I. I.

Abstract. The rapid development of resistance of microorganisms to antimicrobial drugs has led to the spread of antibiotic-resistant bacteria and their genetic determinants of resistance in the environment. It has led to the emergence of a new threat to human health, the precondition of which is the entry of resistance genes to the human body through the food chain. Modern systems of treatment plants are not capable of complete purification of water from genetic determinants, the largest source of which is known to be hospital effluents and domestic wastewater. In the context of this problem, the study of the influence of ecological resist on the development of antibiotic resistance in the human body becomes very important.

The purpose of the study was to determine the relationships between the migration of antibiotic-resistant microorganisms in the system human-aquatic ecosystem.

Materials and methods. To achieve the purpose, a number of microbiological studies were performed, which included the isolation of microbial isolates from water samples of the Uzh River (Ukraine), surface waters of which are a source of drinking and domestic water supply, and clinical samples from the oral cavity of patients with inflammatory periodontal diseases. Identified isolates were tested for sensitivity to antibiotics of different groups.

Results and discussion. During the research experiment, bacteria of the *Enterobacteriaceae* family were isolated from the oral cavity of 64 patients with inflammatory diseases of periodontal tissues, the species diversity of which was represented by the following species: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Hafnia alvei*. According to the study, members of the *Enterobacteriaceae* family isolated from water samples showed significant resistance to antibiotics of natural origin, such as tetracycline, ampicillin and gentamicin, as well as to beta-lactams and second-generation macrolides.

Conclusion. According to the results of the study, the samples of water and oral cavity were dominated by the same spectrum of gram-negative microorganisms belonging to the genera *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia* and characterized by a high degree of resistance to tetracyclines, macrolides and unprotected beta-lactam antibiotics. The formation of such an antibiotic resistance in ecological and clinical samples may indicate probable migration routes of antibiotic-resistant microorganisms and genetic determinants of stability in the system human-aquatic ecosystem. There is a need for further research to study the prevalence of antibiotic-resistant microorganisms in the environment and the development of appropriate regulations governing the conduct of sanitary and epidemiological control over the spread of microorganisms with multiple resistance in the environment.

Keywords: antibiotic-resistant microorganisms, oral microbiota, aquatic ecosystems, antibiotic-resistant.

ORCID and contributionship:

Maryna V. Kryvtsova : 0000-0001-8454-2509^{B,D,F}

Marianna V. Savenko: 0000-0003-4434-182X^{C,D,F}

Yevhen Ya. Kostenko: 0000-0002-3997-2371^{B,E,F}

Ye.M. Anisimov : 0000-0001-6822-5212^{A,C,E}

Ivan I. Skliar: 0000-0001-8664-3952^{A,B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Marianna V. Savenko**

Uzhhorod National University,

Biology Department

32, Voloshina St., Uzhhorod 88000, Ukraine

tel. +380994324377, e-mail: savenko.marianna.uzhnu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.238

УДК 616.31-089:617.523/.524-001.5-07-08-035

Худик А. К.¹, Кочина М. Л.², Фірсов О. Г.³

СИСТЕМА ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ЛІКАРЕМ ЩОДО ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ СЕРЕДНЬОЇ ЗОНИ ОБЛИЧЧЯ

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

³ТОВ «АСТЕР-АЙТІ», Харків, Україна

Мета роботи: розроблення системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору метода лікування переломів середньої зони обличчя.

Матеріал та методи. У дослідження включено результати обстеження та лікування 112 хворих з переломами середньої зони обличчя, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії голови та шиї комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» м. Харків.

Усім хворим при госпіталізації виконувалося обстеження відповідно локального протоколу. Діагноз встановлювався за результатами клінічного огляду пацієнтів та конусно-пучкової комп'ютерної томографії або мультиспіральної комп'ютерної томографії. Для визначення стану пацієнтів, а також оцінювання функціонального та косметичного ефектів в процесі лікування було використано візуально-аналогову шкалу; при госпіталізації було використано модифіковану нами візуально-аналогову шкалу, яка містить бальну оцінку стану хворого за 12-тю ознаками травми.

Для розроблення моделей прогнозу результатів лікування переломів середньої зони обличчя, з застосуванням різних методів, використовувалася нечітка логіка.

Результати. Для прогнозування зміщення відламків кісток, яке залишиться після операції, використано такі показники та ознаки: характер перелому, наявність парестезії в підочній ділянці, наявність гемосинусу; метод лікування; показник за модифікованою візуально-аналоговою шкалою. Для прогнозування показника за візуально-аналоговою шкалою через добу після операції використано такі показники та ознаки: характер перелому, наявність парестезії в підочній ділянці, наявність гемосинусу; метод лікування, кількість пластин у

випадку металоостеосинтезу, показник за візуально-аналоговою шкалою до операції. Для прогнозування показників за візуально-аналоговою шкалою у наступні терміни спостереження до вхідних показників моделі додаються значення показників за цією шкалою у попередні терміни.

Висновки. Розроблені моделі прогнозу функціонального та косметичного результатів лікування в результаті випробування з використанням показників 112 хворих з переломами середньої зони обличчя показали загальну точність 91,6%, чутливість – 95%, специфічність – 96,4%.

Ключові слова: переломи середньої зони обличчя, методи лікування, моделі прогнозу, нечітка логіка, система підтримки прийняття рішень лікарем.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету «Оптимізація методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0119U002899.

Вступ. Переломи середньої зони обличчя є серйозною проблемою щелепно-лицевої травматології [1-4], що пов'язане з постійним зростанням кількості травм кісток лицевого черепа, збільшенням ступеня їх тяжкості, а також кількості посттравматичних ускладнень. Зростання кількості травм кісток обличчя зумовлене зростанням злочинності, алкоголізму, розповсюдженням зброї серед населення, збільшенням кількості дорожньо-транспортних пригод, а також травм, отриманих в зоні бойових дій [3, 5-10].

Незважаючи на актуальність проблеми лікування переломів кісток обличчя та підвищений

інтерес до неї, а також велику кількість розроблених методик [3, 11], до теперішнього часу відсутні чіткі критерії вибору оптимального методу лікування та оцінювання його ефективності [12, 13, 14].

Вибір методу лікування переломів середньої зони обличчя залежить від технічних можливостей та навичок хірурга, матеріального становища пацієнта, особливостей травми (кількості переломів кісток, їх локалізації). Труднощі лікування та ускладнення, які виникають при цьому, пов'язані з анатомо-топографічною складністю середньої зони обличчя, при травмуванні якої виникають найрізноманітніші варіанти взаємин кісткових фрагментів (осколків) [15].

Найбільш сучасними методами лікування переломів є методи, засновані на накістковому металоостеосинтезі з використанням індивідуальних 3-D модельованих міні-сіток [16, 17, 18]. Маючи значні переваги, ця технологія потребує спеціального оснащення для виготовлення міні-сіток, а також певних матеріальних витрат хворого. Це призводить до використання інших методів репозиції відламків кісток та їх фіксації, або виконання втручань без фіксації, які у багатьох випадках дозволяють отримати сприятливі результати.

Сучасним підходом до вибору ефективного індивідуалізованого методу лікування переломів середньої зони можуть стати методи, обрані на основі попереднього прогнозування їх результатів, що може бути здійснено шляхом використання відповідних моделей прогнозу. На основі моделей прогнозу можуть бути створені системи підтримки прийняття рішень (СППР) [19, 20] лікарем щодо вибору методу лікування, використання якого дозволить отримати найкращий результат лікування переломів середньої зони обличчя.

Таким чином, зростаюча кількість травм середньої зони обличчя, збільшення ступеня їх тяжкості, а також кількості посттравматичних ускладнень визначають актуальність розроблення індивідуалізованих підходів до лікування на основі прогнозування їх ефективності.

Мета роботи – розроблення системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування переломів середньої зони обличчя.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження включено результати обстеження та лікування 112 хворих з переломами середньої зони обличчя, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії голови та шиї КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харків, у період з 1 січня 2018 року по 12 грудня 2020 року.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією

(1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Усім хворим при госпіталізації виконувалося обстеження відповідно локальному протоколу (клінічні аналізи крові та сечі, аналіз крові на віруси гепатити (В, С) та сифіліс (RW)), за необхідності проводилися консультації суміжних спеціалістів та інструментальні обстеження (електрокардіографія, флюорографія ОГК). Діагноз встановлювався за результатами конусно-пучкової комп'ютера томографії (КПКТ), або мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ).

У всіх хворих визначалися наявність парестезії у підочній ділянці та наявність і ступень гемосинусу.

Для визначення початкового стану, а також оцінювання функціонального та косметичного ефектів в процесі лікування (1-ша, 3-тя, 5-та та 7-ма доба) було використано візуально-аналогову шкалу (ВАШ) [21, 22], при госпіталізації було використано модифіковану нами візуально-аналогову шкалу ВАШ-М, яка містить бальну оцінку стану хворого за 12-тю ознаками травми. До цих ознак відносяться:

1. Інтенсивність болю (від 0 до 10 балів, де 0 балів – відсутність болю, 1 бал – слабкий біль, 5 балів – помірний біль, 10 балів – нестерпний біль).
2. Стан носового дихання на стороні пошкодження (від 0 до 3 балів, де 0 балів – носове дихання не порушене, 1 бал - незначне порушення дихання, 2 бали - значне порушення дихання; 3 бали - повна відсутність дихання).
3. Наявність та ступень носової кровотечі на стороні пошкодження (від 0 до 4 балів, де 0 балів – відсутня, 1 бал - відмічає в анамнезі носову кровотечу, 2 бали - відмічає в анамнезі носову кровотечу з підтвердженням гемосинусом; 3 бали - носова кровотеча на момент огляду; 4 бали - носова кровотеча на момент огляду з підтвердженням гемосинусом).
4. Порушення чутливості (від 0 до 9 балів, де 0 балів чутливість не порушена, 3 бали - одна анатомічна ділянка, 6 балів - дві анатомічні ділянки; 9 балів - три анатомічні ділянки та більше).
5. Наявність та ступень набряку (від 0 до 3 балів, де 0 балів – набряк відсутній, 1 бал – набряк однієї анатомічної ділянки; 2 бали – дві анатомічні ділянки; 3 бали – три анатомічні ділянки та більше).

6. Наявність та розповсюдженість підшкірної емфіземи (від 0 до 3 балів, де 0 балів – емфізема відсутня; 1 бал – емфізема однієї анатомічної ділянки; 2 бали – дві анатомічні ділянки; 3 бали – три анатомічні ділянки та більше).
7. Наявність та розповсюдженість гематоми м'яких тканин (від 0 до 3 балів, де 0 балів – гематома відсутня; 1 бал – гематома однієї анатомічної ділянки; 2 бали – дві анатомічні ділянки; 3 бали – три анатомічні ділянки та більше).
8. Наявність та ступень гемосинусу верхньощелепної пазухи – від 0 до 9 балів, де 0 балів – гемосинус відсутній; 3 бали – гемосинус 1/3 пазухи; 6 балів – гемосинус 2/3 балів; 9 балів – тотальний гемосинус).
9. Обмеження відкривання рота (від 0 до 10 балів, де 0 балів – обмеження відкривання роти відсутнє; 5 балів – травматична (больова) контрактура; 10 балів – обмежене за рахунок зміщення).
10. Симптом «сходінки» (у тому числі - порушення прикусу) (від 0 до 10 балів, де 0 балів – симптом сходінки та/або порушення прикусу відсутні; 10 балів – відмічається позитивний симптом «сходінки» та/ або порушення прикусу).
11. Порушення зору на стороні пошкодження (від 0 до 10 балів; де 0 балів – порушення зору відсутнє, 5 балів – зворотне порушення зору; 10 балів – незворотне порушення зору).
12. Величина зміщення уламків (за даними КТ) (від 2 до 10 балів, де 2 бали – перелом без зміщення уламків (до 1 мм), 4 бали – мінімальне зміщення (від 1,1 мм до 3 мм); 6 балів – середнє зміщення (від 3,1 до 6 мм); 8 балів – значне зміщення (від 6,1 мм до 9 мм); 10 балів – дуже велике зміщення (більше 9,1 мм)).

Більш клінічно значимі показники мають більший розподіл за бальною шкалою (від 0 до 10 балів), менш значимі - менший розподіл за бальною шкалою (від 0 до 4 балів). Більш високі бали за ВАШ-М відповідають більш важкому стану пацієнта.

Для розроблення моделей прогнозу результатів лікування переломів середньої зони обличчя з застосуванням різних методів використовувалася система комп'ютерної алгебри Scilab і додатковий пакет sciFLT, який реалізує методи нечіткою логіки в Scilab [23, 24]. Розроблені нечіткі моделі в Scilab-sciFLT є текстовими файлами з формалізованим описом типу системи нечіткого виведення, матриць з коефіцієнтами функцій приналежності і висновків, а також набору нечітких правил.

Для практичного використання СППР розроблено графічний додаток для операційної системи Windows, в якій інтегрована машина нечіткого виведення Сугено з моделями та інтуїтивно зрозумілий інтерфейс користувача, робота з яким не потребує додаткового навчання персоналу. Додаток розроблений з використанням мови програмування C# і програмної платформи Microsoft .NET Framework. Машина нечіткого логічного виведення програмно реалізована з використанням вільно поширюваної програмної бібліотеки Fuzzy Logic Library for Microsoft .Net(fuzzynet) [25, 26].

Результати дослідження. Для розроблення моделей прогнозу перебігу та результату лікування переломів середньої зони обличчя було використано показники 84 хворих, для перевірки – 28 хворих.

Першим етапом розроблення СППР лікарем щодо індивідуалізованого вибору методу лікування переломів середньої зони обличчя полягає в якісному обробленні даних пацієнтів, отриманих на первинному обстеженні під час госпіталізації, в процесі лікування, у подальший термін спостереження. Узагальнена схема процесу розроблення та застосування системи прийняття рішення лікарем щодо вибору методу лікування перелому верхньої зони обличчя наведена на **рис. 1**.

Дані, використані для розроблення моделей, можна умовно розділити на дві категорії: вхідні дані – це дані, які отримано до початку лікування, а також інформація про метод лікування, що було використано у конкретного пацієнта; вихідні дані – це дані, що було отримано одразу після лікування та у віддалений термін. При цьому кількісні показники, що характеризують наявну травму та стан пацієнта, використовуються в незмінному вигляді,

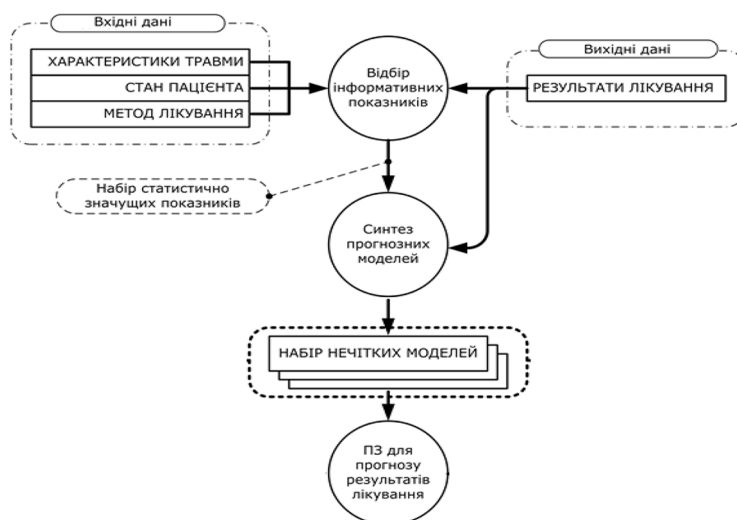


Рис. 1. Узагальнена схема процесу розроблення системи прийняття рішення лікарем щодо вибору методу лікування переломів середньої зони обличчя

а якісні – кодуються позитивними цілими числами, які визначаються за допомогою шкал та формалізованих правил. Таким же чином кодується і метод лікування. Вихідні дані, сформовані за результатами лікування, попередньо класифікуються лікарем за обраними критеріями та можуть бути оцінені як задовільні, або незадовільні, та поєднані з іншими якісними та кількісними показниками. За допомогою непараметричних статистичних методів з повного набору вхідних даних про кожного хворого відбираються показники, які найбільше впливають на результат лікування, що в подальшому використовуються для синтезу прогнозних моделей.

Наступним етапом розроблення СППР лікарем є синтез прогнозних моделей, які дозволяють оцінити вхідні дані та на їх основі спрогнозувати результат лікування за обраним методом. У якості результатів лікування перелому середньої зони обличчя було обрано величину зміщення відламків кісток, яке визначалося за допомогою КТ (рис. 2), а також значення показників за ВАШ через добу, через 3 доби, 5 та 7 днів після операції (рис. 3). Таким чином, моделі дозволяють прогнозувати перебіг та результат лікування перелому середньої зони обличчя. Вхідні дані можуть потенційно слугувати для прийняття рішення про призначення найбільш підходящого методу лікування.

В результаті синтезу моделей прогнозу результатів лікування за зміщенням відламків (рис. 2) отримані моделі, що описуються нечіткими рівняннями (1). У рівняннях використано такі позначення: ХП – характер перелому; ПАР – наявність парестезії в підочній ділянці; ГЕМ – наявність гемосинусу; МЛ – метод лікування; ВАШ-М – показник модифікованої візуально-аналогової шкали.

$$\begin{aligned} \mu_{РЕЗ}^n(X) = & \mu_{ХП}^n(x_{ХП}) \wedge \mu_{ПАР}^n(x_{ПАР}) \wedge \\ & \wedge \mu_{ГЕМ}^n(x_{ГЕМ}) \wedge \mu_{МЛ}^n(x_{МЛ}) \wedge \\ & \wedge \mu_{ВАШ-М}^n(x_{ВАШ-М}), \end{aligned} \quad (1)$$

де $\mu_{РЕЗ}^n(X)$ – ступень виконання n -того правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{ХП}, x_{ПАР}, x_{ГЕМ}, x_{МЛ}, x_{ВАШ-М}\}$; $\mu_{ХП}^n, \mu_{ПАР}^n, \mu_{ГЕМ}^n, \mu_{МЛ}^n, \mu_{ВАШ-М}^n$ – функції приналежності показників ХП, ПАР, ГЕМ, МЛ та ВАШ-М.

У рівняннях (2) – (4) використано такі позначення: ХП – характер перелому; ПАР – наявність



Рис. 2. Схема процесу синтезу моделі прогнозу остаточного зміщення відламків кісток за різних методів лікування



Рис. 3. Схема процесу синтезу моделей прогнозу косметичного результату лікування за різних методів

парестезії в підочній ділянці; ГЕМ – наявність гемосинусу; МЛ – метод лікування; КП – кількість пластин; ВАШ 1 – показник візуально-аналогової шкали при госпіталізації; ВАШ 2 – через добу після операції; ВАШ 3 – через три доби після операції; ВАШ 4 – через 5-ть днів після операції..

Моделі прогнозу показників за ВАШ 2 (рис. 3) описуються нечіткими рівняннями (2).

$$\begin{aligned} \mu_{ВАШ2}^n(X) = & \mu_{ХП}^n(x_{ХП}) \wedge \mu_{ПАР}^n(x_{ПАР}) \wedge \\ & \wedge \mu_{ГЕМ}^n(x_{ГЕМ}) \wedge \mu_{МЛ}^n(x_{МЛ}) \wedge \\ & \wedge (x_{КП}) \wedge \mu_{ВАШ1}^n(x_{ВАШ1}), \end{aligned} \quad (2)$$

де $\mu_{ВАШ2}^n(X)$ – ступень виконання n -того правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{ХП}, x_{ПАР}, x_{ГЕМ}, x_{МЛ}, x_{КП}, x_{ВАШ}\}$; $\mu_{ХП}^n, \mu_{ПАР}^n, \mu_{ГЕМ}^n, \mu_{МЛ}^n, \mu_{КП}^n, \mu_{ВАШ}^n$ – функції приналежності показників ХП, ПАР, ГЕМ, МЛ, КП та ВАШ1.

Моделі прогнозу показників за ВАШ 3 (рис. 3) описуються нечітким рівнянням (3).

$$\begin{aligned} \mu_{\text{ВАЗ3}}^n(X) = & \mu_{\text{ХП}}^n(x_{\text{ХП}}) \wedge \mu_{\text{ПАР}}^n(x_{\text{ПАР}}) \wedge \\ & \wedge \mu_{\text{ГЕМ}}^n(x_{\text{ГЕМ}}) \wedge \mu_{\text{МЛ}}^n(x_{\text{МЛ}}) \wedge \mu_{\text{КП}}^n(x_{\text{КП}}) \wedge \\ & \wedge \mu_{\text{ВАЗ1}}^n(x_{\text{ВАЗ1}}) \wedge \mu_{\text{ВАЗ2}}^n(x_{\text{ВАЗ2}}), \end{aligned} \quad (3)$$

де $\mu_{\text{ВАЗ3}}^n(X)$ – ступень виконання n -того правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{ХП}}, x_{\text{ПАР}}, x_{\text{ГЕМ}}, x_{\text{МЛ}}, x_{\text{КП}}, x_{\text{ВАЗ}}\}$; $\mu_{\text{ХП}}^n, \mu_{\text{ПАР}}^n, \mu_{\text{ГЕМ}}^n, \mu_{\text{МЛ}}^n, \mu_{\text{КП}}^n, \mu_{\text{ВАЗ}}^n$ – функції приналежності показників ХП, ПАР, ГЕМ, МЛ, КП та ВАЗ1 та ВАЗ 2.

Моделі прогнозу показників ВАЗ 4 (рис. 4) описуються нечітким рівнянням (4).

$$\begin{aligned} \mu_{\text{ВАЗ4}}^n(X) = & \mu_{\text{ХП}}^n(x_{\text{ХП}}) \wedge \mu_{\text{ПАР}}^n(x_{\text{ПАР}}) \wedge \\ & \wedge \mu_{\text{ГЕМ}}^n(x_{\text{ГЕМ}}) \wedge \mu_{\text{МЛ}}^n(x_{\text{МЛ}}) \wedge \mu_{\text{КП}}^n(x_{\text{КП}}) \wedge \\ & \wedge \mu_{\text{ВАЗ1}}^n(x_{\text{ВАЗ1}}) \wedge \mu_{\text{ВАЗ2}}^n(x_{\text{ВАЗ2}}) \wedge \\ & \wedge \mu_{\text{ВАЗ3}}^n(x_{\text{ВАЗ3}}), \end{aligned} \quad (4)$$

де $\mu_{\text{ВАЗ4}}^n(X)$ – ступень виконання n -того правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{ХП}}, x_{\text{ПАР}}, x_{\text{ГЕМ}}, x_{\text{МЛ}}, x_{\text{КП}}, x_{\text{ВАЗ}}\}$; $\mu_{\text{ХП}}^n, \mu_{\text{ПАР}}^n, \mu_{\text{ГЕМ}}^n, \mu_{\text{МЛ}}^n, \mu_{\text{КП}}^n, \mu_{\text{ВАЗ}}^n$ – функції приналежності показників ХП, ПАР, ГЕМ, МЛ, КП та ВАЗ1, ВАЗ 2 та ВАЗ 3.

Моделі прогнозування показників ВАЗ 5 (рис. 4) описуються нечіткими рівняннями (5).

$$\begin{aligned} \mu_{\text{ВАЗ5}}^n(X) = & \mu_{\text{ХП}}^n(x_{\text{ХП}}) \wedge \mu_{\text{ПАР}}^n(x_{\text{ПАР}}) \wedge \\ & \wedge \mu_{\text{ГЕМ}}^n(x_{\text{ГЕМ}}) \wedge \mu_{\text{МЛ}}^n(x_{\text{МЛ}}) \wedge \mu_{\text{КП}}^n(x_{\text{КП}}) \wedge \\ & \wedge \mu_{\text{ВАЗ1}}^n(x_{\text{ВАЗ1}}) \wedge \mu_{\text{ВАЗ2}}^n(x_{\text{ВАЗ2}}) \wedge \\ & \wedge \mu_{\text{ВАЗ3}}^n(x_{\text{ВАЗ3}}) \wedge \mu_{\text{ВАЗ4}}^n(x_{\text{ВАЗ4}}), \end{aligned} \quad (5)$$

де $\mu_{\text{ВАЗ5}}^n(X)$ – ступень виконання n -того правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{ХП}}, x_{\text{ПАР}}, x_{\text{ГЕМ}}, x_{\text{МЛ}}, x_{\text{КП}}, x_{\text{ВАЗ}}\}$; $\mu_{\text{ХП}}^n, \mu_{\text{ПАР}}^n, \mu_{\text{ГЕМ}}^n, \mu_{\text{МЛ}}^n, \mu_{\text{КП}}^n, \mu_{\text{ВАЗ}}^n$ – функції приналежності показників ХП, ПАР, ГЕМ, МЛ, КП та ВАЗ1, ВАЗ 2 та ВАЗ 3, ВАЗ 4.

Узагальнена схема процедури синтезу моделей прогнозу з використанням нечіткої логіки наведена на рис. 4. Набір вхідних показників спершу піддається процедурі субтрактивної кластеризації за гірським алгоритмом [27]. Отримані групи кластерів далі слугують для формування нечітких логічних рівнянь та параметрів функцій приналежності нечіткої моделі Сугено [28].

Кожне нечітке правило відповідає одному кластеру, а координати його центру відповідає

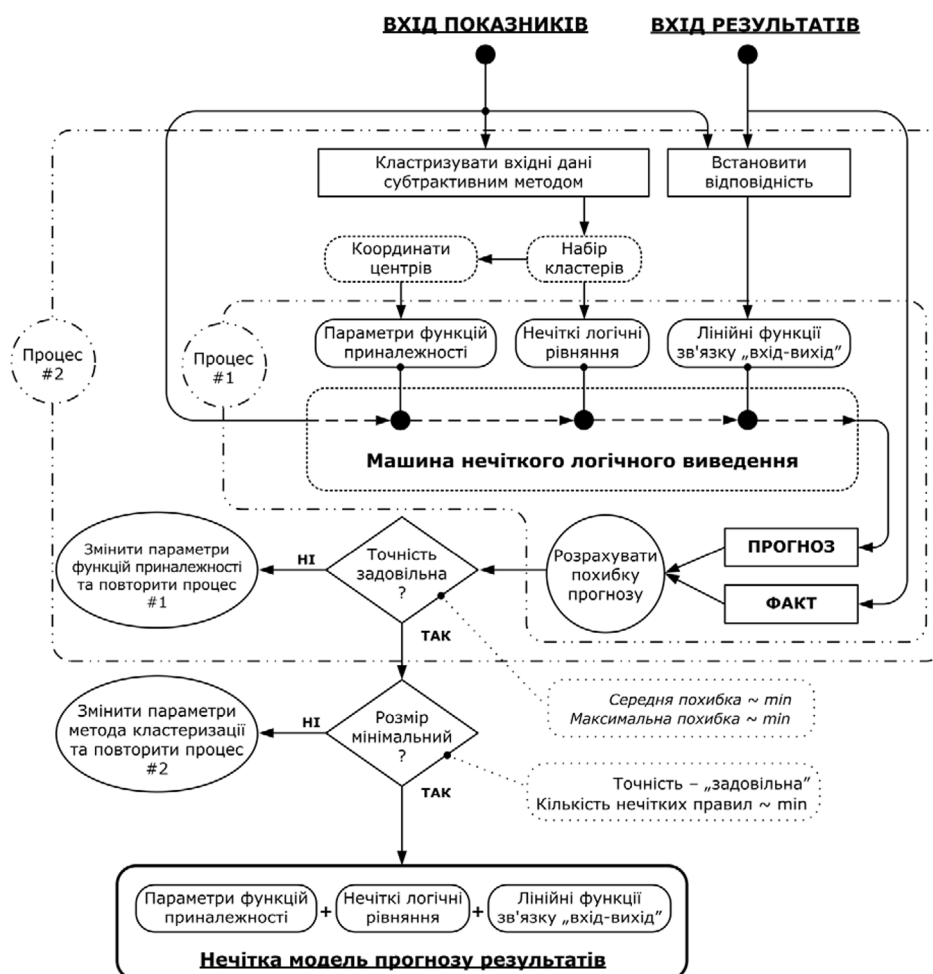


Рис. 4. Схема загальної процедури синтезу моделей прогнозу результатів лікування переломів середньої зони обличчя

вершині функції Гауса, що апроксимує функцію приналежності цього правила. Водночас набори вхідних показників і результатів зв'язуються між собою за допомогою лінійних функцій зв'язку «вхід-вихід» (функцій продукції). Сукупність параметрів функцій приналежності, нечіткі рівняння, що відповідають нечітким правилам, та функції зв'язку формують формалізовану нечітку модель прогнозу, яка завантажуються в універсальну машину нечіткого логічного виведення Сугено [29].

Після розрахунку значень показників, що прогнозуються, проводиться оцінювання їх точності. Для цього розраховується різниця між прогнозними та фактичними результатами, що складає похибку прогнозу. Далі, шляхом зміни параметрів функцій приналежності (параметри стиснення-розтягування функції Гауса), модель налагоджується до тих пір, поки не будуть одночасно досягнуті мінімальне значення середньої та максимальної похибки («Процес #1» на **рис. 4**). Мінімізація розмірності моделі проводиться шляхом зміни параметрів алгоритму кластеризації, що призводить до зменшення кількості кластерів і правил («Процес #2» на **рис. 4**). Цей процес повторюють до тих пір, поки не буде отримано мінімальну кількість нечітких правил за умов збереження достатньої точності моделі. Після цього формалізовану нечітку модель прогнозу можна бути використовувати для прогнозування результатів лікування.

Для практичного використання розроблених моделей прогнозу перебігу і результату лікування переломів середньої зони обличчя в розроблений програмний додаток завантажують дані нового пацієнта та отримують прогноз ефективності лікування за кожним із можливих методів (**рис. 5**). На основі аналізу результатів прогнозу лікарем приймається рішення щодо оптимального методу лікування.

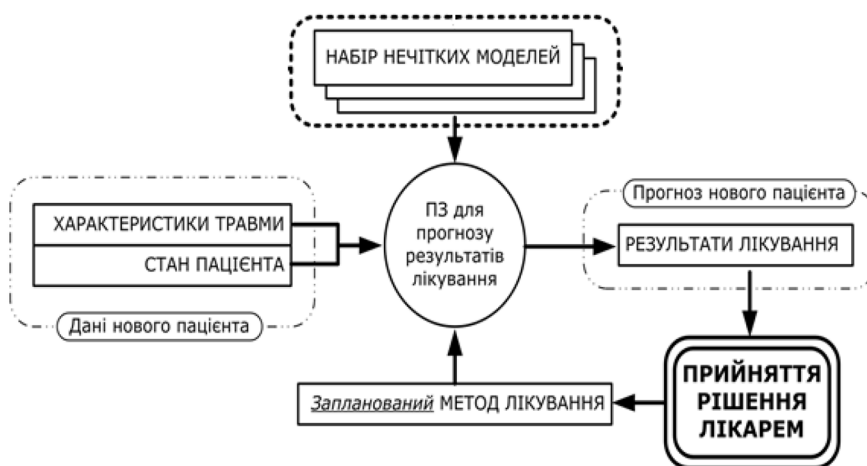


Рис. 5. Схема використання системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору оптимального методу лікування

На основі розроблених моделей прогнозу було розроблено метод вибору лікувальної тактики у випадках переломів середньої зони обличчя.

1. Визначення кількісних і якісних показників хворих.
2. Завантаження показників хворих у програмний додаток.
3. Розрахунок прогнозних показників (рівня зміщення відламків та показників за ВАШ у різні терміни спостереження) за різних методів лікування.
4. Вибір за значеннями прогнозних показників методу лікування, за допомоги якого можна отримати найкращі функціональні та косметичні результати. При цьому є можливість врахувати технічні та матеріальні обставини лікування конкретного хворого.

Розроблений програмний додаток було випробувано на показниках хворих, які не входили у навчальну вибірку. Наведемо приклади використання моделей прогнозу за різних методах лікування переломів середньої зони обличчя.

Хворий В., 43 роки (історія хвороби № 4.7469), надійшов до відділення хірургії голови та шиї КНП ХОР «ОКЛ» з діагнозом: травматичний перелом верхньої щелепи по типу Ле-Фор II: травматичний перелом вилично-орбітального комплексу праворуч без значного зміщення уламків; травматичний перелом вилично-орбітального комплексу ліворуч зі зміщенням уламків; двобічний гемосинус; травматичний закритий перелом кісток носу без значного зміщення. Знаходився на стаціонарному лікуванні з 30.12.2018 по 15.01.2019 року.

При надходженні до стаціонару хворий скаржився на порушення прикусу, порушення конфігурації обличчя, носову кровотечу після травми, кров'янисті виділення з лівого носового ходу, порушення носового дихання, відчуття оніміння на верхній щелепі, в правій та лівій підочних ділянках, оніміння зубів на верхній щелепі, погіршення загального стану, болі на верхній щелепі.

За даними КПКТ (Planmeca ProMax 3D Max) (від 04.01.2019) у хворого: перелом верхньої щелепи за типом Ле-Фор I: щілина перелому проходить через нижній край грушоподібного отвору; відмічаються дрібно-оскільчаті переломи передньої, задньо-латеральної, медіальної стінок лівої верхньощелепної пазухи зі зміщенням уламків до 5,2 мм; оскільчатий перелом кісток носу зі зміщення уламків до 2,5 мм; двобічний гемосинус?

(тотальне гомогенне затемнення правої та лівої верхньощелепних пазух).

Хворому проведена операція: лівобічна гайморотомія з репозицією відламків лівого велично-орбітального комплексу методом металоостеосинтезу.

В післяопераційному періоді у хворого зберігалося зміщення кісткових уламків (до 6,54 мм), гемосинус, незважаючи на проведену операцію з використанням стандартної титанової міні-пластини з мікрогвинтами.

Дані хворого було завантажено у програмний додаток та проведено розрахунок показників (рис. 6).

Прогнозовані та реальні показники за ВАШ у всі терміни спостереження у хворого співпадають. За прогнозом остаточне зміщення відламків кісток перевищить 3 мм, що і було отримано на практиці (6,54 мм).

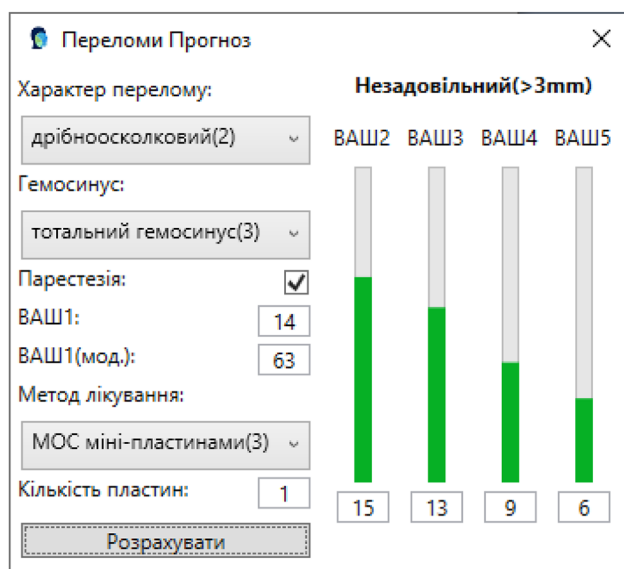


Рис. 6. Екранна форма програмного додатку з результатами прогнозу значень показників хворого В

Хворий Ш., 54 роки (історія хвороби № 4.3713), надійшов до відділення хірургії голови та шиї КНП ХОР «ОКЛ» з діагнозом: застарілий травматичний перелом вилично-орбітального комплексу, дуги з правого боку із зміщенням уламків. Застарілий травматичний перелом віцевого відростку нижньої щелепи з правого боку. Находився на стаціонарному лікуванні з 18.06.2018 по 26.06.2018 року

Травму отримав у побуті – впав з драбини у себе дома. При надходженні до стаціонару хворий скаржився на погіршення загального стану, порушення конфігурації обличчя з правого боку в підочній ділянці, відчуття оніміння м'яких тканин в правій підочній ділянці, кров'янисті виділення з правого носового ходу, оніміння зубів на верхній щелепі з правого боку, біль на верхній щелепі з правого боку.

За даними КПКТ (Planmeca ProMax 3D Max) (від 08.06.2018 року) у хворого візуалізувався крупно-осколковий перелом передньої та задньо-латеральної стінок правої верхньощелепної пазухи, дна орбіти; перелом латеральної стінки правої орбіти зі зміщенням уламків досередини до 12,4 мм; V-подібний уламковий перелом правої виличної дуги зі зміщенням уламків досередини до 8,6 мм; правобічний гемосинус? (гомогенне затемнення правої верхньощелепної пазухи на 1/2); перелом віцевого відростку нижньої щелепи з правого боку з незначним зміщенням уламків.

Хворому проведена операція: репозиція відламків правого вилично-орбітального комплексу та дуги шляхом металоостеосинтезу з використанням індивідуальної 3-D модельованої титанової міні-сітки.

Дані хворого було завантажено у програмний додаток та проведено розрахунок показників (рис. 7).

Значення прогнозованих показників за ВАШ у всі терміни співпали з реальними. За прогнозом зміщення відламків не перевищує 3мм, що є задовільним результатом. На практиці був отриманий саме такий результат (2 мм).

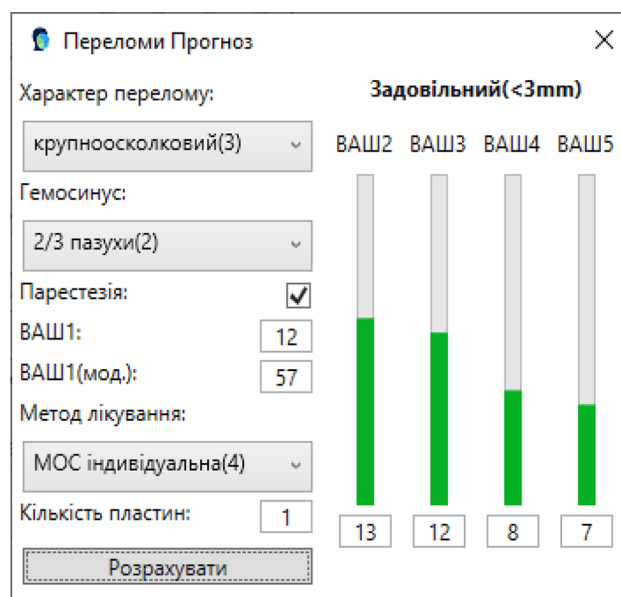


Рис. 7. Екранна форма програмного додатку з результатами прогнозу значень показників хворого Ш.

Таким чином, наведені клінічні приклади підтвердили значні можливості розроблених моделей прогнозу перебігу та результату переломів середньої зони обличчя.

Оцінювання розроблених моделей прогнозу функціонального та косметичного результатів лікування 112 хворих з переломами середньої зони обличчя показало, що вони мають загальну точність 91,6%, чутливість – 95%, специфічність – 96,4%.

Обговорення результатів дослідження.

Основними хірургічними методами лікування переломів щелеп є кістковий шов, остеосинтез з використанням спиці Кіршнера, остеосинтез з використанням накісткових конструкцій у вигляді міні-пластин та міні-сіток, переважно з титану [30, 31], а також репозиція відламків без фіксації, репозиція з тампонадою верхньощелепної пазухи йодоформним тампоном, з використанням катетеру Фолея [32, 33].

Найбільш поширеним сучасним способом фіксації уламків при переломах щелепно-лицьової ділянки є накістковий остеосинтез з застосуванням стандартних міні-пластин після відкритої репозиції уламків [34, 35, 36]. Цей метод дозволяє зменшити тривалість імобілізації щелеп, що в свою чергу відновлює функцію жування в ранні строки та скорочує терміни реабілітації пацієнтів. Недоліком цього методу є неможливість досягти точного та повного прилягання пластин в зоні перелому, особливо при багатоуламкових пошкодженнях, що пов'язане з особливостями анатомічної будовою кісток лицьового черепу. Іншим недоліком цього методу є можлива травматизація кортикального шару фіксуючими елементами через нерівномірне розподілення навантаження при неповному приляганні міні-пластин. Застосування стандартних титанових міні-пластин подовжує час оперативного втручання та збільшує інтраопераційну травматизацію тканин, а також не завжди дозволяє забезпечити надійну імобілізацію відламків через малу кількість точок фіксації міні-пластин [37, 38, 39].

Більш прогресивним методом операції остеосинтезу при переломах щелеп є використання 3D-модельованих титанових міні-пластин [40], але ці методи потребують відповідних технічного забезпечення та матеріальних ресурсів. У зв'язку з цим у клінічній практиці використовують і інші методи, наприклад, репозиції відламків з подальшою тампонадою верхньощелепної пазухи йодоформним тампоном з метою фіксації кісткових відламків, або репозиції відламків без тампонади верхньощелепної пазухи [33, 41].

Запропонована СППР лікаря дозволяє прогнозувати результати використання кожного з ме-

тодів у конкретного хворого та обирати найбільш оптимальний з доступних, що сприятиме покращенню функціональних та косметичних результатів лікування.

Висновки

1. У якості функціонального та косметичного результатів лікування перелому середньої зони обличчя при розробленні моделей прогнозу можуть бути використані: величина зміщення відламків кісток, яке визначалося за допомоги КТ після операції, а також значення показників за ВАШ через добу, 3, 5 та 7 днів після операції.
2. Для прогнозування зміщення відламків кісток, яке залишиться після операції, використано такі показники та ознаки: характер перелому, наявність парестезії в підочній ділянці, наявність гемосинусу; метод лікування; показник за модифікованою візуально-аналоговою шкалою.
3. Для прогнозування показника за ВАШ через добу після операції використано такі показники та ознаки: характер перелому, наявність парестезії в підочній ділянці, наявність гемосинусу; метод лікування, кількість пластин у випадку металоостеосинтезу, показник за ВАШ до операції. Для прогнозування показника за ВАШ через три доби після операції додатково використано показник за ВАШ через добу після операції; для прогнозування показника за ВАШ через п'ять днів після операції додатково використано показник ВАШ через три доби після операції; для прогнозування показника за ВАШ через сім днів після операції додатково використано показник ВАШ через п'ять днів після операції.
4. Розроблені моделі прогнозу функціонального та косметичного результатів лікування в результаті випробування з використанням показників 112 хворих з переломами середньої зони обличчя показали загальну точність 91,6%, чутливість – 95%, специфічність – 96,4%.

Перспективою подальших досліджень є порівняльна оцінка різних методів репозиції відламків кісток при переломах центральної зони обличчя та визначення клінічних критеріїв вибору оптимального методу лікування.

References

1. Ahmed DR, Dhasarathan PR, Muthusekhar D. Incidence and etiology of midface fracture: a retrospective study. *Annals of Tropical Medicine and Health*. 2020 Nov; 23: 232-315. doi: 10.36295/ASRO.2020.232315
2. Dağışan VÇ. *Diagnosis and management of midfacial fractures*. Part II. Academic Studies in Health Sciences; 2020. 155 p.
3. Schneider M, Besmens IS, Luo Y, Giovanoli P, Lindenblatt N. Surgical management of isolated orbital floor and zygomaticomaxillary complex fractures with focus on surgical approaches and complications. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2020 Jul 31; 54(4): 200-6. PMID: 32493085. doi: 10.1080/2000656X.2020.1746664
4. Juncar M, Tent PA, Juncar RI, Harangus A, Mircea R. An epidemiological analysis of maxillofacial fractures: a 10-year cross-sectional cohort retrospective study of 1007 patients. *BMC Oral Health*. 2021 Mar; 21(1): 128. PMID: 33731083. PMCID: PMC7968332. doi: 10.1186/s12903-021-01503-5

5. Xavier SA, Wahab A, Sivakumar M. Prevalence of Midface Fractures-A Retrospective Institution Based study. *Journal of Contemporary Issues in Business and Government*. 2021 Feb 18; 27(2): 595-9. doi: 10.47750/cibg.2021.27.02.073
6. Sinha V, Chaudhary N, Jha SG, Chaudhari NP. Management of Maxillofacial Trauma in Road Traffic Accident (RTA) at Tertiary Care Center. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2021 Jan 7; 1-7. doi: 10.1007/s12070-020-02299-6
7. Hino S, Yamada M, Iijima Y, Araki R, Kaneko T, Horie N. Effects of alcohol consumption on maxillofacial fractures in simple falls. *Clinical and experimental dental research*. 2020 Oct; 6(5): 544-9. PMID: 32720445. PMCID: PMC7545223. doi: 10.1002/cre2.308
8. Hirvikangas R, Bertell J, Marttila E, Löfgren M, Snäll J, Uittamo J. Patient injury-related alcohol use-underestimated in patients with facial fractures? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2020 Sep 1; 130(3): 236-40. PMID: 32499150. doi: 10.1016/j.oooo.2020.03.041
9. Yuldashev I, Rakhmanov A, Urgunaliyev B, Yuldasheva G, Tynaliyev U, Kulnazarov A. Frequency of midfacial traumatic injuries-A report from the maxillofacial reconstructive and plastic surgery department of Kyrgyz Republic Health Service Ministry's National Hospital, Bishkek from 2013-17-A retrospective study. *Annals of Maxillofacial Surgery*. 2020 Jul 1; 10(2): 377. PMID: 33708583. PMCID: PMC7943996. doi: 10.4103/ams.ams_2_20
10. Kovalenko WW. Osoblivosti likuvannya suchasnih boyovih ushkodzen schelepno-litsevoyi dilyanki [Features of the treatment of modern combat damage to the maxillofacial region]. *Likars'ka sprava*. 2017 Mar 30; 1-2: 168-74. [Ukrainian]
11. Kaura S, Kaur P, Bahl R, Bansal S, Sangha P. Retrospective study of facial fractures. *Annals of maxillofacial surgery*. 2018 Jan; 8(1): 78. PMID: 29963429. PMCID: PMC6018280. doi: 10.4103/ams.ams_73_17
12. Sansgiri T, Prasad K, Kumar V, Ranganath K, Rajanikanth BR, Sejal KM, et al. Comparative Assessment of Microplates with Miniplates in the Fixation of Midface Fractures: A Prospective Study. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2020 Oct 1: 1-9. doi: 10.1007/s12663-020-01453-5
13. Shokri T, Sokoya M, Cohn JE, Bahrami A, Inman J, Ducic Y. Single-Point Fixation for Noncomminuted Zygomaticomaxillary Complex Fractures-A 20-Year Experience. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020 May 1; 78(5): 778-81. PMID: 32006491. doi: 10.1016/j.joms.2019.12.030
14. Choi JW, Kim MJ. Treatment of panfacial fractures and three-dimensional outcome analysis: the occlusion first approach. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019 Jun 1; 30(4): 1255-8. PMID: 30946230. doi: 10.1097/SCS.00000000000005528
15. Hardt N, Sepehrnia A, Kessler P. Anatomy and topography of the craniofacial region. In: *Craniofacial Trauma*. Cham: Springer; 2019. p. 19-33. doi: 10.1007/978-3-319-77210-3_2
16. Liu BY, Cao G, Dong Z, Chen W, Xu JK, Guo T. The application of 3D-printed titanium mesh in maxillary tumor patients undergoing total maxillectomy. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2019 Nov; 30(11): 1-7. PMID: 31728639. doi: 10.1007/s10856-019-6326-7
17. Raisian S, Fallahi HR, Khiabani KS, Heidarizadeh M, Azdoo S. Customized titanium mesh based on the 3D printed model vs. manual intraoperative bending of titanium mesh for reconstructing of orbital bone fracture: a randomized clinical trial. *Reviews on recent clinical trials*. 2017 Sep 1; 12(3): 154-8. PMID: 28828975. doi: 10.2174/1574887112666170821165206
18. Ma J, Ma L, Wang Z, Zhu X, Wang W. The use of 3D-printed titanium mesh tray in treating complex comminuted mandibular fractures: a case report. *Medicine*. 2017 Jul; 96(27). PMID: 28682875. PMCID: PMC5502148. doi: 10.1097/MD.00000000000007250
19. Voloshan O, Grigorov S, Demyanyk D. Development and analysis of diagnostic criteria for creation of an automated computer software for predicting the course and individualizing the treatment of patients with odontogenic maxillary sinusitis. *Wiad Lek*. 2020; 73(4): 767-772. PMID: 32731713
20. Voloshan OO, Grigorov SM, Demyanyk DS, Ruzin GP, Lokes KP. Prospects of an automated computer software implementation for prediction of course and treatment in patients with different forms of odontogenic maxillary sinusitis. *Mir medicyny i biologii*. 2019; 15(4 (70)). doi: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-39-45
21. Bashiri S, Malekzadeh H, Fekrazad R. The effect of delayed photobiomodulation on neurosensory disturbance recovery after zygomatic trauma: A parallel controlled clinical trial. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2021 Apr 1; 217: 112153. PMID: 33640829. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112153
22. Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, Wongsirichat N. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*. 2017 Dec; 17(4): 253. PMID: 29349347. PMCID: PMC5766084. doi: 10.17245/jdapm.2017.17.4.253
23. Shakin VN, Semyonova TI, Kudryashova AY, Frisk VV. Comparison of Computer Modeling of RC Filter in Matlab and Scilab Environments. In: *2020 Wave Electronics and its Application in Information and Telecommunication Systems (WECONF) 2020 Jun 1*. 2020: p. 1-5. doi: 10.1109/WECONF48837.2020.9131473

24. Manohar K, Sravani K, Ponnappalli VS. An Investigation on Scilab Software for the Design of Transform Techniques and Digital Filters. In: *2021 International Conference on Computer Communication and Informatics (IC-CCI) 2021 Jan 27*. 2021: p. 1-5.
25. Kiselev IV. Comparative analysis of libraries for computer vision OpenCV and AForge. NET for use in gesture recognition system. *Journal of Physics: Conference Series*. 2020 Nov 1; 1661(1): 012048. doi: 10.1088/1742-6596/1661/1/012048
26. Lozano Domínguez JM, Mateo Sanguino TD. Walking Secure: Safe Routing Planning Algorithm and Pedestrian's Crossing Intention Detector Based on Fuzzy Logic App. *Sensors*. 2021 Jan; 21(2): 529. PMID: 33451012. PMCID: PMC7828533. doi: 10.3390/s21020529
27. Yager RR, Filev DP. *Essentials of Fuzzy Modeling and Control*. NY: John and Wiley and Sons Inc.; 1994. 408 p.
28. Shtovba SD. *Design of fuzzy systems by means of MATLAB*. M: Hotline-Telecom; 2007. 288 p.
29. Bezdek JC, Keller J, Krisnapuram R, Pal N. *Fuzzy models and algorithms for pattern recognition and image processing*. Springer Science & Business Media; 1999 Aug 31. doi: 10.1007/b106267
30. Ghosh R, Gopalkrishnan K. Facial fractures. *Journal of craniofacial surgery*. 2018 Jun 1; 29(4): e334-40. PMID: 29381610. doi: 10.1097/SCS.00000000000004269
31. Gareb B, Roossien CC, van Bakelen NB, Verkerke GJ, Vissink A, Bos RR, et al. Comparison of the mechanical properties of biodegradable and titanium osteosynthesis systems used in oral and maxillofacial surgery. *Scientific reports*. 2020 Oct 23; 10(1): 1-8. PMID: 33097757. PMCID: PMC7584639. doi: 10.1038/s41598-020-75299-9
32. El-Hadidy AM. The use of a Foley catheter in isolated zygomatic arch fractures. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005 Sep 1; 116(3): 853-6. PMID: 16141826. doi: 10.1097/01.prs.0000176896.60094.c8
33. Gray LN, Kalimuthu R, Jayaram B, Lewis N, Sohaey M. A retrospective study of treatment of orbital floor fractures with the maxillary sinus approach. *British journal of plastic surgery*. 1985 Jan 1; 38(1): 113-5. doi: 10.1016/0007-1226(85)90097-9
34. Sukegawa S, Masui M, Sukegawa-Takahashi Y, Nakano K, Takabatake K, Kawai H, et al. Maxillofacial Trauma Surgery Patients With Titanium Osteosynthesis Miniplates: Remove or Not? *Journal of Craniofacial Surgery*. 2020 Jul 1; 31(5): 1338-42. PMID: 32371694. doi: 10.1097/SCS.00000000000006352
35. Kademani D, Tiwana P. *Atlas of oral and maxillofacial surgery*. Elsevier Health Sciences; 2015 Apr 9. 1520 p.
36. Ahmad WM, Noor NF, Shaari R, Nawi MA, Ghazali FM, Aleng NA, et al. The Most Common Relationship of a Midface Fracture in Maxillofacial Trauma Study. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2021 Mar 25. PMID: 33852515. doi: 10.1097/SCS.00000000000007435
37. Erol B, Tanrikulu R, Görgün B. Maxillofacial fractures. Analysis of demographic distribution and treatment in 2901 patients (25-year experience). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2004 Oct 1; 32(5): 308-13. PMID: 15458673. doi: 10.1016/j.jcms.2004.04.006
38. Riviş M, Roi C, Roi A, Nica D, Văleanu A, Rusu LC. The Implications of Titanium Alloys Applied in Maxillofacial Osteosynthesis. *Applied Sciences*. 2020 Jan; 10(9): 3203. doi: 10.3390/app10093203
39. Costan VV, Nicolau A, Sulea D, Ciofu ML, Boişteanu O, Popescu E. The Impact of 3D Technology in Optimizing Midface Fracture Treatment-Focus on the Zygomatic Bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021 Apr 1; 79(4): 880-91. PMID: 33279472. doi: 10.1016/j.joms.2020.11.004
40. Sikora M, Chęciński M, Sielski M, Chlubek D. The Use of 3D Titanium Miniplates in Surgical Treatment of Patients with Condylar Fractures. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Sep; 9(9): 2923. PMID: 32927799. PMCID: PMC7563735. doi: 10.3390/jcm9092923
41. Mehrotra D. *Fundamentals of Oral and Maxillofacial Surgery*. India: Elsevier Health Sciences; 2020 Jun 2. 650 p.

УДК 616.31-089:617.523/.524-001.5-07-08-035

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ВРАЧЕМ ОТНОСИТЕЛЬНО ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ СЕРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА

Худик А. К., Кочина М. Л., Фирсов А. Г.

Резюме. Цель работы – разработка системы поддержки принятия решений врачом относительно выбора метода лечения переломов средней зоны лица.

Материалы и методы. В исследование включены результаты обследования и лечения 112 больных с переломами средней зоны лица, которые находились в отделении хирургии головы и шеи коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница» (КНП ХОС «ОКЛ») г. Харьков.

Всем больным при поступлении в стационар выполнялось обследование в соответствии локальным протоколом. Диагноз устанавливался по результатам конусно-пучковой компьютерной томографии или мультиспиральной компьютерной томографии. Для оценки исходного состояния, а также

функціонального і косметического ефектів в процесі лічення була використана візуально-аналогова шкала, при госпіталізації була використана модифікована нами візуально аналогова шкала, яка містить балльну оцінку стану хворого по 12 характеристиках травми.

Для розробки моделей прогнозу результатів лічення переломів середньої зони обличчя з використанням різних методів використовувалась нечітка логіка.

Результати. Для прогнозування величини остаточного після операції зміщення отломків кісток використані наступні показники і ознаки: характер перелому, наявність парестезії в підглазничній області, наявність і ступінь гемосинуса, метод лічення, показник модифікованої візуально-аналогової шкали. Для прогнозування показника візуально аналогової шкали через тижні після операції використані наступні показники і ознаки: характер перелому, наявність парестезії в підглазничній області, наявність і ступінь гемосинуса, метод лічення, кількість пластин в разі металлоостеосинтезу, показник візуально аналогової шкали до операції. Для прогнозування показників візуально аналогової шкали в наступні терміни спостереження до вхідних показників моделі додаються значення показників цієї шкали в ранні терміни.

Висновки. В результаті апробації розроблених моделей прогнозу функціонального і косметического ісходів лічення з використанням показників 112 хворих з переломами середньої зони обличчя встановлено, що загальна точність моделей становить 91,6%, чутливість - 95%, специфічність - 96,4%.

Ключові слова: переломи середньої зони обличчя, методи лічення, моделі прогнозу, нечітка логіка, система підтримки прийняття рішень лікарем.

UDC 616.31-089:617.523/.524-001.5-07-08-035

Support System of Doctor's Decision-Making on the Choice of a Method for Treating Fractures of the Midface Area

Khudyk A. K., Kochina M. L., Firsov O. G.

Abstract. *The purpose of the study* is to develop a support system of doctor's decision-making on the choice of a method for treating fractures of the midface area.

Materials and methods. The study includes the results of examination and treatment of 112 patients with fractures of the midface area, who were undergoing inpatient treatment in the Department of Head and Neck Surgery of the Municipal Noncommercial Enterprise of Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital», Kharkiv.

All patients at hospitalization underwent examination according to the local protocol. The diagnosis was based on the results of cone-beam computed tomography, or multislice computed tomography. To determine the initial condition, as well as to assess the functional and cosmetic effects in the treatment process (1st, 3rd, 5th and 7th days) a visual analogue scale was used, at hospitalization we also used a visual analogue scale modified by us, which contains a point evaluation of the patient's condition for 12 signs of trauma.

The Scilab computer algebra system was used to develop models for predicting the results of treatment of the midface area fractures using various methods, and a graphical application for the Windows operating system was developed for the practical use of the support system of doctor's decision-making, in which the Sugeno fuzzy inference machine was integrated into the developed models.

Results and discussion. To predict the displacement of bone fragments that will remain after the surgery, the following indicators and signs were used: the nature of the fracture, the presence of paraesthesia in the infraorbital area, the presence of hemosinus; method of treatment; indicator by the modified visual analogue scale.

To predict the indicator on a visual analogue scale a day after the surgery, the following indicators and signs were used: the nature of the fracture, the presence of paraesthesia in the infraorbital area, the presence of hemosinus; method of treatment, the number of plates in the case of metal osteosynthesis, the indicator by a visual analogue scale before surgery. To predict indicators by a visual analogue scale in the subsequent terms, the values of indicators by this scale in the previous terms are added to the input indicators of the model.

Conclusion. As a result of the research it was found that the following can be used as the functional and cosmetic results of treatment of the midface area fracture in the development of predicting models: the amount of displacement of bone fragments, which was determined by computed tomography after surgery, and the values of indicators by a visual analogue scale after a day, 3, 5 and 7 days after surgery.

The developed models for predicting functional and cosmetic results of treatment as a result of testing using indicators of 112 patients with fractures of the midface area showed an overall accuracy of 91.6%, sensitivity – 95%, specificity – 96.4%.

Keywords: fractures of the midface area, methods of treatment, predicting models, fuzzy logic, support system of doctor's decision-making.

ORCID and contributionship:

Anton K. Hudik: 0000-0002-9015-2301^{A,B,D,E,F}

Marina L. Kochina: 0000-0003-4486-767X^{A,C,D,E,F}

Oleksij G. Firsov: 0000-0001-7962-2889^{A,C,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Marina L. Kochina

Petro Mohyla Black Sea National University,

Department of medical and biological basics of sports and physical rehabilitation

10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine

tel: +380509559779, e-mail: kochinaml@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.250

UDC 614.212-053.2-056.24-056.26(479.24)"2014/2019"

Mustafayeva Zakiyya Muslim

CHILDHOOD DISABILITY ISSUES BASED ON MANDATORY CLINICAL EXAMINATIONS IN AZERBAIJAN IN 2014–2019

Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Doctors named after A. Aliyev,
Baku, Azerbaijan

According to the World Health Organization, the number of children with physical and mental disabilities accounts for about 3% of the total number of children, as there are about 200 million children with disabilities worldwide.

The purpose of the study was to present an analysis of childhood disability in Azerbaijan based on official statistics of mandatory medical examinations conducted in 2014-2019, with calculated prevalence, dynamics, and structure of general and primary disability by age groups.

Materials and methods. The study showed that between 2014 and 2019, the number of children with disabilities in Azerbaijan increased by 14% (10,119 people). As for the total structure of the child population, the number of children with disabilities fluctuates between 2.4 and 2.7%. The child disability prevalence rate increased from 246.7 per 10,000 children of the said age in 2014 to 278.3 in 2019.

Results. Analysis by age groups shows that the proportion of 0-13-year-olds and 14-17-year-olds in 2014 through 2019 remains unchanged, namely 86% and 14%, respectively. Among children with disabilities, the number of boys (52-54%) exceeds that of girls (46-48%). The age structure of primary childhood disability is dominated by children aged 8-13 years (32%). The decrease of primary disability rates for the period under study occurs throughout all age groups except for the age group of 8-13 years old. The number of children with disabilities aged 0-3 years decreased by 22.7%, 4-7 years by 30%, and 14-17 years by 17.8% during 2014-2019 period. The analysis of primary disability dynamics shows 22% decrease in the total number of children with disabilities registered with medical and social expert assessment institutions for the first time; the largest drop occurred in the categories of circulatory diseases (7-fold), tuberculosis, and respiratory diseases (3-fold).

During the research period, an increase of primary disability occurred in diseases of the endocrine sys-

tem (by 21%), congenital anomalies (malformations) (by 28%), psychiatric/behavioral disorders (by 41%), and diseases of the ear and its appendages (by 34%).

Conclusion. The structure of primary morbidity categories causing primary disability in children is dominated by the following major groups of diseases: disorders of the nervous system (G00-G99) accounting for between 9% and 18% in 2014-2019; congenital anomalies (malformations), deformations, and chromosomal disorders (Q00-Q99) accounting for 11-17%, and psychiatric/behavioral disorders (F00-F99) that accounted for 11-18% of the total number of children with disabilities registered with medical and social expert assessment institutions for the first time.

Keywords: disabled children, child disability, structure of disability, obligatory medical check-ups.

Introduction. According to the World Health Organization, the number of children with physical and mental disabilities accounts for about 3% of the total number of children, as there are about 200 million children with disabilities worldwide [1-5].

In recent years, amid the systemic socio-economic transformations in Azerbaijan, there have been stable trends towards positive dynamics of child health throughout all age groups.

Since 2014, Azerbaijan has been implementing compulsory clinical examinations of children that involve raising the efficiency and quality of the system of preventive measures aimed to improve the health status of the country's child population [6, 7].

One of the basic elements of assessing the health of children is the child disability rate. This indicator characterizes a complex correlation of many factors, including the number of congenital malformations, the prevalence of various diseases and injuries in the country, and the level of development and effectiveness of services responsible for implementing disability prevention policies among children [8, 9].

The study of the prevalence of childhood disability, its dynamics, and structure has resulted from compulsory clinical examination of children as reported by state health care services.

The purpose of the study is to examine the dynamics and structure of childhood disability in Azerbaijan in 2014-2019 based on the annual statistical reports of the health service for the same period.

Materials and methods. State reporting forms were used to assess and analyze the situation in terms of child disability.

The study showed that between 2014 and 2019, the number of children with disabilities in Azerbaijan increased by 14% (10,119 people). As for the total structure of the child population, the number of children with disabilities fluctuates between 2.4 and 2.7%. The child disability prevalence rate increased from 246.7 per 10,000 children of the said age in 2014 to 278.3 in 2019.

The disability analysis was carried out for the period from 2014 to 2019. The reporting provides information on disability by the main classes of diseases, in accordance with the International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10). Statistical processing of the results was carried out using the application package Microsoft Excel 2007, STATISTICA 7.0. Differences were considered statistically significant when determining the probability of 95% ($p < 0.05$).

Results and discussion. We studied the indicators characterizing the state of childhood disability in Azerbaijan in 2014-2019.

Figure 1 points out a steady increase in the total number of children with disabilities in Azerbaijan during the period under study.

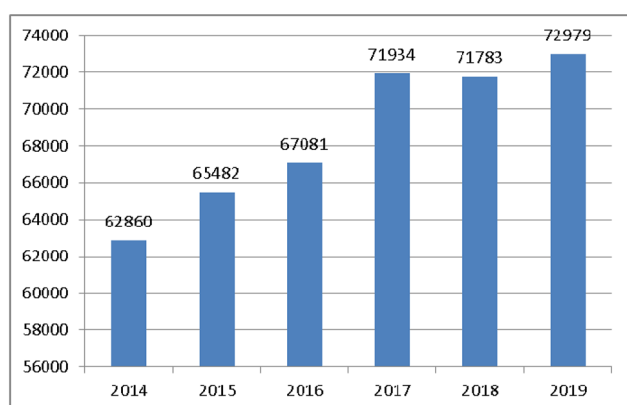


Figure 1. The number of children with disabilities aged 0-17 years in 2014-2019

The child disability prevalence rate increased from 246.7 per 10,000 children of the said age in 2014 to 278.3 in 2019. As for the total structure of the child population, the number of children with disabilities fluctuates between 2.4 and 2.7%.

The age and gender structure of childhood disability have remained virtually unchanged over the study period. Analysis by age groups shows that the proportion of 0-13-year-olds and 14-17-year-olds in 2014 through 2019 remains unchanged, namely 86% and 14%, respectively. Among children with disabilities, the number of boys (52-54%) exceeds that of girls (48-46%).

Primary disability is an indicator characterizing children with health disorders that applied to medical and social expert assessment institutions for the first time and were recognized as disabled [10, 11].

The primary disability indicator (i.e., absolute and relative values) is shown in **Table 1**.

Table 1 – Primary disability indicators in Azerbaijan in 2014-2019

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Children with disabilities registered for the first time	11200	7900	10100	5200	5800	9200
Number of children with disabilities per 10,000 of the child population	43.8	30.7	39.0	19.7	22.1	35.0

As shown in **Table 1**, the number of children applying to medical and social expert assessment institutions for disability for the first time decreased by 2,000 children between 2014 and 2019, while the primary disability rate also reduced by 20% over this period.

The number of children with first-time registered disabilities by age group is shown in **Table 2**.

As shown in **Table 2**, the age structure of primary childhood disabilities is largely dominated by the share of children aged 8-13 years (32%). Each group of children aged 0-3 years and 4-7 years accounts for 26% of the total number of children with disabilities registered for the first time. Meanwhile, the decrease of primary disability during the study period occurs throughout all age groups except for that of 8-13-year-olds. Registered for the first time from 2014 to 2019, the number of children with disabilities aged 0-3 years decreased by 22.7%, 4-7 years by 30%, and 14-17 years by 17.8% [12-15].

The dynamics and structure of diseases responsible for the primary disabilities of Azerbaijan's child population are outlined in **Table 3**.

Taking into account the major categories of diseases under ICD-10 for 2014-2019, the analysis of primary disability dynamics shows 22% decrease in the total number of children with disabilities registered

Table 2 – The number of children with disabilities registered for the first time by age groups in 2014-2019

Years	Number of children with disabilities	By age groups				per 10,000 child population
		0-3-year-olds	4-7-year-olds	8-13-year-olds	14-17-year-olds	
2014	11199	3144	3534	2949	1572	43.8
2015	7911	1739	2582	2014	1576	30.7
2016	10130	2153	2415	3765	1797	39.0
2017	5157	2072	1543	1176	366	19.7
2018	5777	2395	1766	1251	365	22.1
2019	9213	2430	2477	3014	1292	35.0

Table 3 – Structure and dynamics of primary disability in 2014-2019

Diseases	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014–2019, %
Tuberculosis	92	48	19	26	13	30	307
Respiratory diseases	714	380	668	278	190	237	301
Endocrine system disorders	275	245	316	245	274	347	79
Psychiatric and behavioral disorders	956	1104	876	402	650	1634	59
Nervous system disorders	3014	2285	2733	1593	1681	2816	107
Diseases of the eye and its appendages	775	445	623	393	451	477	162
Ear and mastoid diseases	361	268	347	231	350	551	66
Circulatory diseases	399	269	181	75	45	54	739
Congenital anomalies (malformations), deformities, and chromosomal disorders	1 190	748	1556	751	870	1649	72
Injuries, poisoning, and some other external influences	671	406	267	108	139	237	283
Total	11199	7911	10130	5157	5777	9213	122

with medical and social expert assessment institutions for the first time; the largest drop occurred in the categories of circulatory diseases (7-fold), tuberculosis, and respiratory diseases (3-fold). During the research period, an increase of primary disability occurred in diseases of the endocrine system (by 21%), congenital anomalies (malformations) (by 28%), psychiatric/behavioral disorders (by 41%), and diseases of the ear and its appendages (by 34%) (**Table 3**).

The structure of primary morbidity categories causing primary disability in children is dominated by the following major groups of diseases: disorders of the nervous system (G00-G99) accounting for between 9% and 18% in 2014-2019; congenital anomalies (malformations), deformations, and chromosomal disorders (Q00-Q99) accounting for 11-17%, and psychiatric/behavioral disorders (F00-F99) that accounted for 11-18% of the total number of children with disabilities registered with medical and social expert assessment institutions for the first time.

Conclusion. The study showed the number of children with disabilities in Azerbaijan increased by 14% (10,119 people) between 2014 and 2019. In the age structure of primary childhood disability, the largest share is occupied by children aged 8-13 years (32%). The decrease in the rates of primary disability during the period under study occurs throughout all age groups except for 8-13-year-olds. The structure of primary morbidity categories causing primary disability in children is dominated by the following major groups of diseases: disorders of the nervous system (G00-G99) accounting for between 9% and 18% in 2014-2019; congenital anomalies (malformations), deformations, and chromosomal disorders (Q00-Q99) that accounted for 11-17%, and psychiatric/behavioral disorders (F00-F99) (11-18%).

Prospects for further research. Prospects for further research in this direction is the study of the effectiveness of dispensary observation of children with disabilities, taken on registration in order to carry out further rehabilitation measures.

References

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN, Antonova EV. Problems of childhood disability in modern Russia. *Vestnik RAMS*. 2017; 72(4): 305-312. doi: 10.15690/vramn823
2. Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller AB, Gemmill A, et al. United Nations Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group collaborators and technical advisory group. Global, regional, and national levels and trends

- in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016; 387: 462-74. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00838-7
3. Hallberg U. Children with disabilities - an overview of their situation. *International journal of qualitative studies on health and well-being* 2014 Feb 12; 9: 23899. doi: 10.3402/qhw.v9.23899
 4. Unicef. *The state of the world's children 2013: children with disabilities*. Unicef, 2013. Available from: https://www.unicef.org/sowc2013/files/SWCR2013_ENG_Lo_res_24_Apr_2013.pdf
 5. Schuengel C, van Rest MM, Stanford CE, Hastings RP. Impact of Research About the Early Development of Children With Intellectual Disability: A Science Mapping Analysis. *Front Educ*. 2019; 4: 41. doi: 10.3389/feduc.2019.00041
 6. Yousafzai AK, Lynch P, Gladstone M. Moving beyond prevalence studies: screening and interventions for children with disabilities in low-income and middle-income countries. *Arch Dis Child*. 2014 Sep; 99(9): 840-8. PMID: 24647995. doi: 10.1136/archdischild-2012-302066
 7. Mitchell WG, Van Hirtum-Das M, Desai J, Luc QN. 82 - Behavioral, Cognitive, and Social Aspects of Childhood Epilepsy. Eds: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al. *Swaiman's Pediatric Neurology* (Sixth Edition). Elsevier; 2017. p. 636-641. doi: 10.1016/B978-0-323-37101-8.00082-5
 8. Magnusson D, Sweeney F, Landry M. Provision of rehabilitation services for children with disabilities living in low- and middle-income countries: a scoping review. *Disabil Rehabil*. 2019 Apr; 41(7): 861-868. PMID: 29212379. doi: 10.1080/09638288.2017.1411982
 9. Hurwitz KA. 167 - Special Education Law as it Relates to Children with Neurologic Disorders. Eds: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al. *Swaiman's Pediatric Neurology*. 6th Edition. Elsevier; 2017. p. 1283-1288. doi: 10.1016/B978-0-323-37101-8.00167-3
 10. Kohli-Lynch M, Tann CJ, Ellis ME. Early Intervention for Children at High Risk of Developmental Disability in Low- and Middle-Income Countries: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Nov 13; 16(22): 4449. PMID: 31766126; PMCID: PMC6888619. doi: 10.3390/ijerph16224449
 11. Lepesova MM. Children's neurological disability (Diagnostic and prevention issues). *Bulletin of the Almaty State Institute for Advanced Medical Training*. 2010; 1(9): 8-9.
 12. Smithers-Sheedy H, McIntyre S, Gibson C, Meehan E, Scott H, Goldsmith S, et al.; Australian Cerebral Palsy Register Group. A special supplement: findings from the Australian Cerebral Palsy Register, birth years 1993 to 2006. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Feb; 58(2): 5-10. PMID: 26762930. doi: 10.1111/dmcn.13026
 13. Kamenov K, Mills JA, Chatterji S, Cieza A. Needs and unmet needs for rehabilitation services: a scoping review. *Disabil Rehabil*. 2019; 41: 1227-37. PMID: 29303004. doi: 10.1080/09638288.2017.1422036
 14. McLinden M, Lynch P, Soni A, Artilles A, Kholowa F, Kamchedzera E, et al. Supporting Children with Disabilities in Low- and Middle- Income Countries: Promoting Inclusive Practice within Community-Based Childcare Centres in Malawi through a Bioecological Systems Perspective. *Int J Early Child*. 2018; 50(2): 159-174. doi: 10.1007/s13158-018-0223-y
 15. Houtrow AJ, Larson K, Olson LM, Newacheck PW, Halfon N. Changing trends of childhood disability, 2001-2011. *Pediatrics*. 2014; 134: 530-8. doi: 10.1542/peds.2014-0594 pmid:25136051

УДК 614.212-053.2-056.24-056.26(479.24)"2014/2019"

ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ІНВАЛІДНОСТІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ОБОВ'ЯЗКОВОЇ ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ В АЗЕРБАЙДЖАНІ ЗА 2014-2019 рр

Мустафаєва Закія Муслімовна

Резюме. Число дітей з порушеннями фізичного та психічного розвитку за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я становить близько 3% від загального числа дітей, всього в світі налічується близько 200 мільйонів дітей-інвалідів. В Азербайджані з 2014 року здійснюється впровадження обов'язкової диспансеризації дітей, яке передбачає підвищення ефективності та якості системи профілактичних заходів, спрямованих на поліпшення стану здоров'я дитячого населення.

Метою дослідження було вивчення динаміки та структури інвалідності дитинства в Азербайджані в 2014-2019 роки на основі річних статистичних звітів служби охорони здоров'я за той же період.

Об'єкт і методи. У дослідженні проведено аналіз дитячої інвалідності в Азербайджані за результатами обов'язкової диспансеризації за 2014-2019 рр. Розраховані поширеність, динаміка і структура загальної та первинної інвалідності за віковими групами. Дослідження показало, що в Азербайджані за 2014-2019 рр. чисельність дітей інвалідів збільшилася на 14% (10 119 осіб). У загальній структурі дитячого населення практично число дітей-інвалідів коливається в межах 2,4-2,7%. Показник поширеності дитячої інвалідності з 246,7 на 10 000 дитячого населення відповідного віку в 2014 року збільшився до 278,3 в 2019 році.

Результати. Аналіз за віковими групами показує, що частка дітей 0-13 років і 14-17 років в 2014 р і 2019 р залишається незмінною, а саме 86% і 14% відповідно. У чисельності дітей-інвалідів кількість хлопчиків (52-54%) перевищує дівчаток (46-48%). У віковій структурі первинної дитячої інвалідності найбільшу питому вагу займають діти у віці 8-13 років (32%). Зниження показників первинної інвалідності за досліджуваний період відбувається у всіх вікових групах крім вікової групи 8-13 років.

Аналіз динаміки первинної інвалідності з урахуванням основних класів хвороб за МКХ-10 за 2014-2019 рр. показує, що зниження інвалідності відбулося на 22% в загальній кількості дітей-інвалідів вперше зареєстрованих в установах медико-соціальної експертизи, найбільше зниження за класами захворювань відбулося за класами хвороб органів кровообігу (зниження в 7 разів); туберкульозу та хвороб органів дихання (зниження в 3 рази). Підвищення показників первинної інвалідності за досліджуваний період відбулося по хворобах ендокринної системи (на 21%); вроджених аномалій (пороки розвитку) (на 28%); психічних розладів і розладів поведінки (на 41%) і хвороб вуха і його придаткового апарату (на 34%).

Висновки. У структурі первинності захворюваності за класами, в формуванні первинної інвалідності у дітей визначальними є наступні основні класи хвороб, а саме: хвороби нервової системи (G00-G99), питома вага яких становить т 9 до 18% в 2014-2019 рр; вроджені аномалії (пороки розвитку), деформації та хромосомні порушення (Q00-Q99), частка яких в різні роки дослідження становила 11-17%; і психічні розлади і розлади поведінки (F00-F99), що становлять 11-18% від числа дітей-інвалідів вперше зареєстрованих в установах медико-соціальної експертизи.

Ключові слова: діти-інваліди, дитяча інвалідність, структура інвалідності, обов'язкова диспансеризація.

УДК 614.212-053.2-056.24-056.26(479.24)"2014/2019"

ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ

ОБЯЗАТЕЛЬНОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ ЗА 2014-2019 гг

Мустафаева Закия Муслимовна

Резюме. Число детей с нарушениями физического и психического развития по данным Всемирной организации здравоохранения составляет около 3% от общего числа детей, всего в мире насчитывается около 200 миллионов детей-инвалидов. В Азербайджане с 2014 года осуществляется внедрение обязательной диспансеризации детей, которое предполагает повышение эффективности и качества системы профилактических мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья детского населения.

Целью исследования явилось изучение динамики и структуры инвалидности детства в Азербайджане в 2014-2019 годы на основе годовых статистических докладов службы здравоохранения за тот же период.

Объект и методы. В исследовании проведен анализ детской инвалидности в Азербайджане по результатам обязательной диспансеризации за 2014-2019 гг. Рассчитаны распространенность, динамика и структура общей и первичной инвалидности по возрастным группам. Исследование показало, что в Азербайджане за 2014–2019 гг. численность детей инвалидов увеличилась на 14% (10 119 человек). В общей структуре детского населения практически число детей-инвалидов колеблется в пределах 2,4-2,7%. Показатель распространенности детской инвалидности с 246,7 на 10 000 детского населения соответствующего возраста в 2014 года увеличился до 278,3 в 2019 году.

Результаты. Анализ по возрастным группам показывает, что доля детей 0-13 лет и 14-17 лет в 2014 г и 2019 г остается неизменной, а именно 86% и 14 % соответственно. В численности детей-инвалидов количество мальчиков (52-54%) превышает девочек (46-48%). В возрастной структуре первичной детской инвалидности наибольший удельный вес занимают дети в возрасте 8–13 лет (32%). Снижение показателей первичной инвалидности за исследуемый период происходит во всех возрастных группах кроме возрастной группы 8-13 лет.

Анализ динамики первичной инвалидности с учетом основных классов болезней по МКБ-10 за 2014-2019 гг. показывает, что снижение инвалидности произошло на 22 % в общем количестве детей-инвалидов впервые зарегистрированных в учреждениях медико-социальной экспертизы, наибольшее снижение по классам заболеваний произошло по классам болезней органов кровообращения (снижение в 7 раз); туберкулезу и болезням органов дыхания (снижение в 3 раза). Повышение показателей первичной инвалидности за исследуемый период произошел по болезням эндокринной системы (на 21%); врожденным аномалиям (пороки развития) (на 28%); психическим расстройствам и расстройствам поведения (на 41%) и болезням уха и его придаточного аппарата (на 34%).

Выводы. В структуре первичности заболеваемости по классам, в формировании первичной инвалидности у детей определяющими являются следующие основные классы болезней, а именно, болезни нервной системы (G00-G99), удельный вес которых составляет от 9 до 18% в 2014-2019 гг; врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99), доля которых в разные годы исследования составляла 11-17 % и психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99), составляющие 11-18% от числа детей-инвалидов впервые зарегистрированными в учреждениях медико-социальной экспертизы.

Ключевые слова: дети-инвалиды, детская инвалидность, структура инвалидности, обязательная диспансеризация.

ORCID and contributionship:

Zakiyya M. Mustafayeva: 0000-0002-4973-4262 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Zakiyya M. Mustafayeva

Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Doctors
named after A. Aliyev

3165, Tbilisi Ave., Baku AZ1012, Azerbaijan

tel: +994502132599, e-mail: zackiyam@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПІДЛІТКОВА НАРКОМАНІЯ В УКРАЇНІ: СОЦІАЛЬНИЙ ТА ПСИХОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

Підліткова наркоманія в Україні є серйозною проблемою, яка вимагає належної уваги й оцінки з боку сучасного суспільства. Своєчасна громадська реакція на цю проблему визначає методи її вирішення та способи профілактики підліткової наркоманії в Україні в подальшому. Актуальність досліджуваної проблеми визначається небезпекою поширення наркоманії серед українських підлітків та недостатньою увагою, що приділяється батьками до вивчення цієї проблеми й відсутністю належної уваги до даного питання в більшості українських шкіл. Перспективи дослідження в даній області визначаються необхідністю виявлення основних соціальних та психологічних аспектів, які спонукають сучасних українських підлітків вживати наркотики, завдяки чому можливе перенаправлення ситуації в інше русло та створення умов недопущення в суспільстві ситуації, в якій вживання наркотиків українськими підлітками взагалі стало б можливо.

Мета роботи полягала у визначенні домінуючих психологічних й соціальних чинників, що спонукають підлітків до початку прийому наркотиків.

Матеріал та методи. Головний метод дослідження – метод аналізу, за допомогою якого було комплексно розглянуто та описано фактори, що підштовхують молодих людей до вживання наркотичних речовин, незважаючи на явну загрозу їхнього здоров'я та життю.

Результати. Розглядаються питання соціальних та психологічних аспектів підліткової наркоманії, проблеми відносин в суспільстві та сім'ях, де підлітки починають вживати наркотичні речовини. Розкриваються типи сімейних відносин та характер внутрішньо-сімейних стосунків, при яких починається вживання підлітками наркотиків. Визначаються основні соціальні та психологічні фактори, що штовхають сучасних молодих людей до прийому наркотичних засобів.

Висновки. Практична цінність дослідження в даному напрямку полягає у визначенні та констатації можливостей створення методів боротьби з підлітковою наркоманією й повного усунення згубного впливу наркотиків на сучасних українських школярів.

Ключові слова: сімейні відносини, підліток, соціальне середовище, наркотичні речовини, психологія стосунків, сім'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри медицини катастроф та військової медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Проблема хімічних залежностей серед молоді України», № держ. реєстрації 0115U10398.

Вступ. Офіційна статистична інформація свідчить, що майже 90% українських наркоманів – люди у віці до 25 років. При цьому в українському суспільстві простежується чітка тенденція до омолодження наркоманії. Вік першого прийому наркотиків сьогодні вважається на рівні 13-15 років [1], у деяких містах нашої країни – 9-12 років. Імовірність прийому наркотиків серед підлітків, які почали рано курити та вживати алкоголь, значно вище, ніж у тих, які цього не робили. Підлітки, що вживають наркотики, мають ряд схожих рис характеру, багато в чому визначають їх подальшу залежність. Це невпевненість в собі, труднощі з вибором майбутньої моделі поведінки, залежність від думки оточуючих [2-5]. Актуальність досліджуваної проблеми визначається небезпекою поширення наркоманії серед українських підлітків та недостатньою увагою, що приділяється батьками до вивчення цієї проблеми й відсутністю належної уваги до даного питання в більшості українських шкіл.

На вибір підлітка вживати наркотики впливає ряд соціальних факторів. Перш за все, це криза, в якій опинилося сучасне українське (й не тільки) суспільство, пов'язаний з глибокими суспільними змінами і руйнуванням звичного перш життєвого укладу. Колишні цінності виявилися зруйновані, а вироблення нових відбувається повільно і безладно. У сформованих соціальних умовах підлітки нерідко виявляються надані самі собі і підпадають під вплив середовища, в якій опиняються. На жаль, батьки не завжди встигають вловити цей момент, будучи залучені в процес заробляння грошей з метою створення умов для виживання в світі [2, 6-8].

Численні сучасні дослідники роблять спроби встановити додаткові чинники, що сприяють початку вживання наркотиків підлітками. При цьому формуються різні думки – деякі дослідники вважають, що причину треба шукати у впливі біологічних факторів на особистість, що формується,

інші вважають, що справа у оточенні та чинниках зовнішнього середовища. З точки зору педагогіки та психології, фактори, що обумовлюють початок прийому підлітками наркотичних речовин, можна умовно поділити на дві групи: аспекти соціальні, та психологічні [3]. Зокрема, соціальні фактори обумовлюються надмірною комерціалізацією сучасного суспільства, його криміналізацією та суттєвим погіршенням умов існування. Фактори психологічного характеру такі: відсутність з боку сучасного суспільства належної уваги щодо проблем молоді, погані стосунки у родині та з батьками, особисті внутрішні проблеми. Наслідками можуть стати гуртування сучасних підлітків біля одного, чи декількох наркозалежних, з метою відходу від існуючих проблем та обов'язків та намагання втекти від травмуючих ситуацій [9, 10].

Таким чином, на виникнення та розвиток підліткової наркоманії впливає ціле поєднання чинників соціально-психологічного характеру. Виявлення цих факторів, їх оцінка та визначення заходів протидії їм, грають істотне значення в питаннях боротьби з підлітковою наркоманією та профілактики її подальшого виникнення серед школярів нашої країни.

Мета дослідження полягає у визначенні домінуючих психологічних й соціальних чинників, що спонукають підлітків до початку прийому наркотиків.

Матеріал та методи дослідження. У статті ставиться завдання дослідження психологічних та соціальних аспектів виникнення підліткової наркоманії. Обрана методологія передбачає поєднання аналітичного й логічного методів дослідження проблем підліткової наркоманії, з метою виявлення основних факторів, що впливають на розвиток процесу. Проводиться порівняльний аналіз дослідження авторів в рамках заявленої тематики, встановлюється суть їх системи поглядів на питання виникнення та розвитку підліткової наркоманії.

Дослідження в рамках розглянутого питання належним чином аналізуються та логічно структуруються. Виявляється загальна концепція в поглядах сучасних соціологів й психологів на питання соціальних й психологічних аспектів підліткової наркоманії. З метою виявлення основних аспектів, що впливають на рішення підлітків почати вживання наркотиків, був обраний метод логічного аналізу ситуації, соціального середовища, в якому опинилися сучасні молоді люди та сили впливу цього середовища на їх, ще не дозрілу свідомість. Слідом за логічним виявленням цих факторів відбувається аналіз глибини їх впливу на підлітків, оцінка психологічного та соціального аспектів з точки зору обраної методології дослідження.

З точки зору прикладної цінності даного дослідження, взята за основу методологія забезпечує чітке розуміння причин та наслідків підліткової наркоманії в контексті соціальних та психологічних аспектів, що мають місце сьогодні. З цих позицій дане дослідження буде мати суттєве прикладне значення для подальших розробок в області аналізу питань наркоманії в підлітковому середовищі.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження питань, пов'язаних з соціальними та психологічними аспектами підліткової наркоманії призвело до наступних результатів. Наркоманія є соціальною проблемою, що завдає чимало шкоди молоді. Вживання підлітками наркотиків веде до серйозних наслідків, як психологічних, так і соціальних та медичних. До медичних проблем відносяться ризик передозування, зростання кількості спроб суїциду, порушення роботи серцево-судинної та інших систем організму, розвиток психічних захворювань. За весь час незалежності України кількість неповнолітніх наркоманів зросла в 25 разів, загальне число розладів психіки серед підлітків внаслідок прийому наркотичних речовин зросла в 2.5-3 рази [4]. Наркотики вже давно стали складовою частиною молодіжної культури, поряд з курінням і вживанням алкоголю. В останні роки наростає негативний резонанс внаслідок проникнення наркотиків з кримінального середовища в місця проведення масового дозвілля, а також середні та середні спеціальні навчальні заклади.

Вкрай негативним аспектом є зниження середнього віку вперше вжив наркотики в Україні. Якщо раніше вітчизняні школярі вперше пробували наркотики у віці 13-15 років, сьогодні все частіше доводиться мати справу з наркоманами, вік яких не перевищує 9-ти років [4]. Особливу тривогу викликає збільшення наркоманів жіночої статі серед підлітків, вперше спробували наркотики. Згодом ці особи виявляються нездатними на народження здорового покоління. Подібному стану речей сприяє ряд факторів соціального та психологічного характеру. До соціальних чинників, який впливає на поширення підліткової наркоманії в Україні, слід віднести:

- падіння загального рівня життя в країні за останні 25-30 років;
- масове безробіття серед населення, відсутність життєвих перспектив у значної частини жителів країни;
- поширення серед населення епідемії СНІДу (кількість наркоманів серед інфікованих ВІЛ досягає 80%);
- зростання злочинності в сучасному українському суспільстві та пов'язана з цим доступність наркотичних речовин;
- байдужість сучасного українського суспільства до існуючої проблеми;

- відсутність державної програми профілактики поширення наркотиків серед підлітків, з обов'язковою постановкою на диспансерний облік нововиявлених наркоманів й наявністю в програмі середньої школи спеціальних уроків, на яких роз'яснюється суть проблеми та шляхи її вирішення.

До факторів психологічного характеру, який впливає на поширення підліткової наркоманії в Україні, слід віднести:

- неухвага батьків до цієї проблеми, відсутність у сім'ях профілактичної роботи в напрямку заходу тенденцій до прийому наркотиків підлітками;
- поганий мікроклімат в сім'ях підлітків-наркоманів, байдужість батьків до проблем дітей;
- алкоголізм батьків в сім'ях молодих наркоманів;
- приклад друзів, що почали вживати наркотики в молодому віці;
- бажання підлітків спробувати нових відчуттів;
- нездатність підлітків розібратися самостійно в питаннях шкоди, яку потенційно можуть принести наркотики їм та їх організму.

Як видно з наведеного вище, основні проблеми прийому підлітками наркотиків пов'язані з сім'ями, в яких ці діти ростуть та виховуються. Проблеми ці належать до розряду соціально-психологічних, та можуть бути умовно розділені на дві великі категорії: ті, що пов'язані з положенням окремої сім'ї в контексті всього сучасного українського суспільства в цілому та ті, що пов'язані виключно з внутрішньо-сімейною ситуацією та відносинами усередині конкретної родини.

Перша категорія пов'язана скоріше з загальною соціальною ситуацією, що склалася в сучасному українському суспільстві, і включає в себе соціальні аспекти наступного характеру:

- відсутність економічної стабільності в суспільстві й впевненості в завтрашньому дні у великій кількості громадян;
- поширення безробіття в країні та суспільстві;
- криміналізація сучасного суспільства та пов'язана з цим доступність наркотиків;
- відсутність належної уваги до проблем дітей з боку батьків, які змушені вирішувати питання виживання в сформованих важких економічних умовах.

Друга категорія включає в себе проблеми швидше психологічного характеру, що в цілому зводяться до наступних:

- почуття "непотрібності", що виникає у підлітків внаслідок неблагополуччя в їх сім'ях;
- зловживання одного або обох батьків алкоголем і, як наслідок, відсутність з їх боку належного поведінкового прикладу своїм дітям;

- відсутність в конкретних сім'ях профілактичних, роз'яснювальних заходів, спрямованих на запобігання та попередження прийому дітьми наркотичних речовин;
- руйнуючий та розкладаючий вплив зовнішнього середовища (засоби масової інформації, інтернет, вулиця).

Ситуація, що склалася, вимагає невідкладних заходів щодо її виправлення, при чому тут важливе місце займає участь усіх членів сучасного українського суспільства у врегулюванні існуючої проблеми. Найбільш оптимальним бачиться прийняття на державному рівні програми профілактичних заходів щодо запобігання розповсюдженню наркотиків у підлітковому та молодіжному середовищі. У цілому, положення подібної програми можуть бути зведені до наступного: усунення соціального підґрунтя виникнення досліджуваного негативного явища та профілактичні заходи, спрямовані на запобігання виникненню і поширенню підліткової наркоманії в сучасному українському суспільстві. Відносно заходів профілактики виникнення й поширення наркоманії в підлітковому середовищі слід зазначити наступне. Проблема криється в недостатності уваги до даного явища з боку батьків, педагогічних колективів шкіл та навчальних закладів, в яких навчаються сучасні українські підлітки.

Як справедливо зазначає V.P. Kovalchuk [4], "Сім'я має найважливіше значення в питаннях формування особистості підлітка. Однак, в умовах негативних змін в українському суспільстві спостерігається істотне ослаблення ролі сім'ї у вихованні підлітків. Сьогодні їх виховують телебачення, інтернет та вулиця". Дозвілля сучасної молоді все більше зміщується в бік нічних клубів та дискотек, де найчастіше й відбувається перше знайомство підлітків з наркотиками [5].

Аналізуючи соціальний і психологічний аспекти раннього прийому підлітками наркотиків, можна виділити основні типи сімей, в яких потенційно можливе виникнення досліджуваного явища:

- неблагополучні сім'ї, в яких має місце алкоголізм одного або обох батьків;
- безробітні;
- сім'ї, де не приділяється належної уваги проблемам дітей, їх розвитку та профілактики наркоманії.

Слід зазначити, що такий поділ досить умовний. Відзначено чимало випадків початку прийому наркотиків в цілком благополучних сім'ях з працюючими батьками та стабільним, найчастіше досить високим рівнем доходу. N.V. Vlasova [6], досліджуючи психологічні причини початку прийому підлітками наркотиків, зазначає, що до таких слід віднести: "здатність наркотиків відводити від реальних проблем, протест проти нав'язуваних підліткам батьками вимог та норм, проблеми виховання в

сім'ї, відсутність зв'язку між поколіннями, дисгармонія особистості самого підлітка". A.V. Putintsev [7] у своїх дослідженнях наголошує на тому, що "кількість наркоманів серед молоді та підлітків неухильно зростає, тому, що по своїй суті наркоманія вже давно стала невід'ємним елементом сучасної молодіжної субкультури. Тому на перший план в ряду соціально-педагогічних та психолого-педагогічної державних проблем висувається проблема профілактики підліткової наркоманії". Схожої думки притримується Е.Е. Gorodova [8], досліджуючи проблеми наркотичної залежності у сучасному молодіжному середовищі. На думку вченого-дослідника "Протягом ряду років все більше підлітків долучаються до наркотиків, та кожен наркоман за своє коротке життя залучає до своєї середу 8-12 новачків. За останні п'ять років кількість наркоманів серед школярів й студентів збільшилася у 6-8 разів. Зростає число дітей, померлих від вживання наркотиків" [8].

Важливим аспектом досліджуваної проблеми є раннє прилучення сучасних школярів до алкоголю і нікотину [9, 10, 11]. На сьогоднішній день середній вік підлітків-наркоманів у нашій країні, які вперше спробували на собі дію наркотиків становить 12-14 років, в окремих випадках спостерігається зниження цього показника до 9 років [12, 13]. Крім того, як мінімум третина від загальної кількості підлітків-наркоманів складають особи жіночої статі. Це особливо небезпечно в зв'язку з тим, що згодом ця категорія молодих людей буде мати серйозні складності з продовженням роду, аж до повної неможливості виносити й народити здорове потомство, що вкрай негативно позначиться в майбутньому на демографічній ситуації в країні в цілому [14, 15]. Згідно з дослідженнями, проведеними Т.Я. Kobrinuk [16], середній вік хлопчиків і дівчаток, вперше спробували нікотин становить на сьогодні 12 і 11 років відповідно. Це при тому, що серед курців школярів відсоток хлопчиків та дівчаток, котрі пробували вживати наркотики, становив відповідно 36.5% і 34.6% [16-18]. Сухі статистичні дані тільки підкреслюють серйозність ситуації, наочно демонструючи необхідність термінового прийняття конкретних заходів по її благополучно розв'язанню [19-21].

Таким чином, підліткова наркоманія являє серйозну небезпеку для нашої держави, для здоров'я,

життя та майбутнього її громадян. Своєчасне визначення причин й факторів, що впливають на її виникнення та розвиток, допоможе в подальшому правильно оцінювати ситуацію з поширенням проблеми та приймати своєчасні, дієві та адекватні заходи для успішного її вирішення. Соціальні та психологічні аспекти, що впливають на виникнення і розвиток підліткової наркоманії в Україні, вимагають подальшого, глибшого вивчення з метою усунення можливості їх виникнення та впливу на поширення наркоманії серед підлітків в нашій країні.

Висновки. Розгляд питань, пов'язаних з соціальними та психологічними аспектами наркоманії серед підлітків в Україні дав наступні результати. Встановлено високий ступінь небезпеки підліткової наркоманії для сучасного українського суспільства, з огляду на наступні чинники. Перш за все, небезпека даного роду обумовлюється значним зниженням середнього віку підлітків, що вперше приймають наркотичні речовини. Також в ході даного дослідження були зроблені висновки про істотну роль існуючих проблем в сучасних українських сім'ях, де діти починають рано вживати наркотики.

Усунення соціального підґрунтя виникнення підліткової наркоманії – питання складне, об'ємне та вимагає спеціального дослідження. Необхідне впровадження системи профілактичних заходів по роз'ясненню суті наркоманії та розкриття підліткам можливих наслідків прийому наркотиків для їх здоров'я й життя. Ефективними інструментами боротьби з цим явищем є профілактичні бесіди у школах, інших навчальних закладах та вдома; змагання з різних видів спорту серед підлітків, масові кросові пробіги. Такі спільні зусилля сім'ї та школи можуть і повинні стати вирішенням проблеми підліткової наркоманії, поворотом свідомості підлітків в бік власного розвитку на противагу перспективі їх наркотичної деградації.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи дослідження в даній області визначаються необхідністю виявлення основних соціальних та психологічних аспектів, які спонукають сучасних українських підлітків вживати наркотики, завдяки чому можливе перенаправлення ситуації в інше русло та створення умов недопущення в суспільстві ситуації, в якій вживання наркотиків українськими підлітками взагалі стало б можливо.

References

1. Titova MP. Semeynyye otnosheniya i podrostkovaya narkotizatsiya: sotsiologicheskii aspekt [Family relationships and adolescent drug addiction: Sociological aspect]. In: EV Grunt, AV Merenkov, NL Antonova (Eds.), "Culture, personality, society in the modern world: Methodology, experience of empirical research": materials of the XXI International Conference in memory of prof LN Kogan. Yekaterinburg: Ural Federal University named after the first President of Russia BN Yeltsin; 2018. p. 1302-13. [Russian]

2. Berezin SV, Lisetsky KS. *Psikhologicheskiye osnovy profilaktiki narkomanii v semye* [Psychological bases of drug prevention in the family]. Samara: Samara State University; 2001. [Russian]
3. Chornyak YI. *Sotsialno-psykholohichni zasoby profilaktyky narkotychnoyi zalezhnosti studentiv* [Socio-psychological for the prevention of drug addiction among students]. Ternopil: Ternopil National Economic University; 2013. [Ukrainian]
4. Kovalchuk VP. Narkomaniya sered nepovnoletnikh yak sotsialna problema [Drug addiction among minors as a social problem]. *Scientific Naukovyy visnyk Lvivskoho derzhavnoho universytetu vnutrishnikh sprav*. 2017; 1: 263-70. [Ukrainian]
5. Vyslova AD. *Psikhologo-pedagogicheskiye i sotsialnyye aspekty formirovaniya i profilaktiki narkoticheskoy zavisimosti u detey i podrostkov* [Psychological, pedagogical and social aspects of the formation and prevention of drug addiction in children and adolescents]. M: Lomonosov Moscow State University; 2001. [Russian]
6. Vlasova NV. *Psikhologicheskaya diagnostika i korektsiya sklonnosti podrostkov k upotrebleniyu narkotikov* [Psychological diagnosis and correction of adolescents' propensity to use drugs]. M: Russian State Social University; 2005. [Russian]
7. Putintsev AV. Izucheniye urovnya ustoychivosti podrostkov k priobshcheniyu k narkoticheskim veshchestvam [Study of sustainability of teenagers to attaching of narcotic substances]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Gumanitarnyye nauki*. 2014; 12: 126-33. [Russian]
8. Gorodova EE. Narkoticheskaya zavisimost' v molodezhnoy srede [Drug addiction among young people]. *Nauchnyy vestnik Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta: Filosofiya, sotsiologiya, pravo*. 2007; 9(2): 263-7. [Russian]
9. Shteyn NH. Psykholohichni prychny narkomaniyi u pidlitkiv [Psychological causes of drug addiction in adolescents]. *Problemy ekstremal'noyi ta kryzovoyi psykholohiyi*. 2013; 14: 240-6. [Ukrainian]
10. Pridannikova OM. Aktualnist sotsialno-pedahohichnoyi profilaktyky khimichnoyi zalezhnosti sered pidlitkiv [The relevance of socio-pedagogical prevention of chemical dependence among adolescents]. *Zbirnyk naukovykh prats Kamyanets-Podilskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Ohiyenka. Seriya: Sotsialno-pedahohichna*. 2012; 18: 222-9. [Ukrainian]
11. Comer R. Prychny pryvomu narkotychnykh zasobiv [Reasons for taking narcotic drugs]. *Eksperyment ta innovatsiyi v shkoli*. 2011; 6: 17-24. [Ukrainian]
12. Zhilyaev A, Palacheva T. Narkotizatsiya kak sotsial'naya i psikhologicheskaya problema [Narcotization as a social and psychological problem]. *Kazanskiy pedagogicheskyy zhurnal*. 2010; 2: 123-33. [Russian]
13. Svechnikov NI, Shcherbakova SA. Problemy, obuslovlennyye rasprostraneniym narkotikov v podrostkovoy srede [Problems caused by the spread of drugs among adolescents]. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 4(8): 20-5. [Russian]
14. Kozlovskiy AV, Vinitskaya AG, Lelevich VV. Suchasni prychny ta umovy zaluchennya pidlitkiv do spozhyvannya psykhoaktyvnykh rehovyn [Modern reasons and conditions of adolescents' introduction to the consumption of psychoactive substances]. *Zhurnal Hrodnens'koho derzhavnoho medychnoho universytetu*. 2005; 3: 140-5. [Ukrainian]
15. Silnitskaya EA. Problemy molodezhnoy narkomanii: mediko-psikhologicheskiye podkhody [Problems of youth drug addiction: Medical and psychological approaches]. *Nauchnaya mysl Kavkaza*. 2011; 2: 49-55. [Russian]
16. Kobrinuk TYa. Mediko-sotsiologicheskoye issledovaniye narkologicheskoy patologii nesovershennoletnikh [Medical and sociological research of narcological pathology of minors]. *Vestnik Kubanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2006; 2: 55-7. [Russian]
17. Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Noroozi A, Saberi Zafarghandi MB, Kolahi A-A. Substance use among poisoned teenage patients. *Iranian Journal of Public Health*. 2019; 48(10): 1847-54. doi: 10.18502/ijph.v48i10.3492
18. James PD, Comiskey C, Smyth BP. "Debt on Me Head": A qualitative study of the experience of teenage cannabis users in treatment. *Journal of Addictions Nursing*. 2019; 30(3): 211-8. PMID: 31478969. doi: 10.1097/JAN.0000000000000301
19. Salas-Wright CP, AbiNader MA, Vaughn MG, Oh S, Clark Goings T. National trends in parental communication with their teenage children about the dangers of substance use, 2002–2016. *Journal of Primary Prevention*. 2019; 40(4): 483-90. PMID: 31377924. PMCID: PMC6693659. doi: 10.1007/s10935-019-00559-y
20. Worley J. Teenagers and cannabis use: Why it's a problem and what can be done about it. *Journal of Psycho-social Nursing and Mental Health Services*. 2019; 57(3): 11-5. doi: 10.3928/02793695-20190218-03
21. Zaidi U. Role of social support in relapse prevention for drug addicts. *International Journal of Innovation, Creativity and Change*. 2020; 13(1): 915-24.

УДК 364.272:663.99

**ПОДРОСТКОВАЯ НАРКОМАНИЯ В УКРАИНЕ:
СОЦИАЛЬНЫЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ****Подольян В. М.**

Резюме. Подростковая наркомания в Украине является серьезной проблемой, которая требует должного внимания и оценки со стороны современного общества. Своевременная общественная реакция на эту проблему определяет методы ее решения и способы профилактики подростковой наркомании в Украине в дальнейшем. Актуальность исследуемой проблемы определяется опасностью распространения наркомании среди украинских подростков и недостаточным вниманием, которое уделяется родителями к изучению этой проблемы и отсутствием должного внимания к данному вопросу в большинстве украинских школ. Перспективы исследования в данной области определяются необходимостью выявления основных социальных и психологических аспектов, которые побуждают современных украинских подростков употреблять наркотики, благодаря чему возможно перенаправления ситуации в другое русло и создание условий недопущения в обществе ситуации, в которой употребление наркотиков Украинскими подростками вообще стало бы возможно.

Цель работы заключалась в определении доминирующих психологических и социальных факторов, побуждающих подростков к началу приема наркотиков.

Материал и методы. Главный метод исследования – метод анализа, с помощью которого были комплексно рассмотрены и описаны факторы, подталкивающие молодых людей к употреблению наркотических веществ, несмотря на явную угрозу их здоровью и жизни.

Результаты. Рассматриваются вопросы социальных и психологических аспектов подростковой наркомании, проблемы отношений в обществе и семьях, где подростки начинают употреблять наркотические вещества. Раскрываются типы семейных отношений и характер внутрисемейных отношений, при которых начинается употребление подростками наркотиков. Определяются основные социальные и психологические факторы, толкающие современных молодых людей к приему наркотических средств.

Выводы. Практическая ценность исследования в данном направлении заключается в определении и констатации возможностей создания методов борьбы с подростковой наркоманией и полного устранения пагубного влияния наркотиков на современных украинских школьников.

Ключевые слова: семейные отношения, подросток, социальная среда, наркотические вещества, психология отношений, семья.

UDC 364.272:663.99

**Adolescent Drug Addiction in Ukraine:
Social and Psychological Aspects****Podolian V. M.**

Abstract. Adolescent drug addiction in Ukraine is a serious problem that requires proper attention and evaluation from modern society. Timely public reaction to this issue determines the methods of its solution and ways to prevent adolescent drug addiction in Ukraine in the future. The urgency of the subject matter is determined by the danger of drug addiction among Ukrainian adolescents and the lack of attention paid by parents to the study of this problem and the lack of proper attention to this issue in most Ukrainian schools. Prospects for research in this area are determined by the need to identify the main social and psychological aspects that motivate modern Ukrainian adolescents to use drugs. This will allow to redirect the situation and create conditions to prevent a situation in society where drug use by Ukrainian adolescents would be possible.

The purpose of the study is to identify the dominant psychological and social factors that motivate adolescents to start using drugs.

Materials and methods. The main research method is the method of analysis, which was used to comprehensively consider and describe the factors that push young people to use drugs, despite the obvious threat to their health and life. Authors consider issues of social and psychological aspects of adolescent drug addiction, problems of relations in society and families where adolescents begin to use drugs. The study covers the types of family relations and the nature of intra-family relations, in which adolescents start using drugs.

Conclusion. The main social and psychological factors that push modern young people to take drugs are identified. In the course of this study, conclusions were drawn about the significant role of existing problems in modern Ukrainian families, where children begin to use drugs early. Preventive conversations in schools, other educational institutions and at home are effective tools in the fight against adolescent drug addiction. Competitions in various sports among teenagers and mass cross-country races also have pronounced influence. The practical value of the study in this area is to identify and state opportunities to create methods to combat

adolescent drug addiction and the complete elimination of the harmful effects of drugs on modern Ukrainian schoolchildren.

Keywords: family relations, teenager, social environment, drugs, psychology of relations, family.

ORCID and contributionship:

Volodymyr M. Podolian: 0000-0003-2385-1070 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Volodymyr M. Podolian

National Pirogov Memorial Medical University,
Department of Emergency and Military Medicine
56 Pirogov St., Vinnytsya 21018, Ukraine

tel: +380432570360, e-mail: podolian5790@national-university.info

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТРИВАЛІСТЬ ПЕРЕБУВАННЯ У СТАЦІОНАРІ ТА ВПЛИВ НА ПЕРІОД МІЖ ГОСПІТАЛІЗАЦІЯМИ ХВОРИХ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

Мета: обґрунтувати можливості зниження ризику повторної госпіталізації на базі спеціально розробленої економетричної моделі поведінки лікаря стаціонару. Зменшити кількість послуг, що надаються лікарем, збільшити середню тривалість лікування.

Практичне значення одержаних результатів дослідження полягає в тому, що вони стали підставою для: вивчення впливу професійного навантаження лікарів госпітальної ланки на ризики повторної госпіталізації хворих; оцінки ризиків повторних госпіталізацій в залежності від медико-організаційних та соціальних факторів (відділення, місяць, причина, порядок госпіталізації, стан пацієнта, супутні хвороби, зайнятість, вік, стать та ін.); розробки алгоритму дій з покращення якості стаціонарної допомоги; оцінки ефективності впровадження елементів запропонованого алгоритму дій з покращення якості стаціонарної допомоги як складової системного експерименту з реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій області.

Результати. В результаті дослідження з'ясовано, що при надходженні хворого в стаціонар, процес реабілітації необхідно починати вже на цьому етапі, паралельно з лікуванням захворювання. Тим самим покращуються результати реабілітації хворого і попереджується його повторне попадання до стаціонару з тієї ж причини.

Програми включали елементи, направлені на зменшення супутніх ризиків, зокрема виникнення чи ускладнення супутньої патології. Важливим є виявлення супутньої патології під час стаціонарного лікування, і можливі рекомендації лікаря щодо наступної госпіталізації до іншого відділення чи з іншої причини. У такій площині спостережені результати можуть свідчити про збільшення феномену «профілактичних» планових госпіталізацій, які в свою чергу можуть збільшувати тимчасову повторну госпіталізацію до госпіталізації з цієї ж причини.

Висновки. З результатів досліджень випливає, що скорочення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі за існуючої ситуації суттєво погіршує прогнози, збільшуючи ризики неконтрольованого перебігу хвороби і відповідно наступних госпіталізацій.

Ключові слова: економетрична модель поведінки лікаря стаціонару, середня тривалість перебування в стаціонарі, ризик повторної госпіталізації.

Вступ. Україна знаходиться на шляху реформування галузі охорони здоров'я, провідною метою якого є раціональне використання коштів державного бюджету та постійне підвищення якості медичної допомоги. Одним із пріоритетів є зміни в організації госпітальної медичної допомоги, на яку традиційно витрачається більша частина коштів бюджету лікувально-профілактичної допомоги в Україні. При цьому якість стаціонарних послуг не є задовільною, про що свідчить, зокрема, показник повторності госпіталізацій - до 30% в перший рік після виписки. В останні десятиліття ресурсний потенціал системи охорони здоров'я дещо змінився. Спостерігається тенденція до скорочення лікарняних закладів поряд зі збільшенням амбулаторно-поліклінічних. Протиріччя викликають наслідки сучасних реформ, зокрема, впровадження систем керованої медичної допомоги, на частоту госпіталізацій, середню тривалість перебування пацієнта в стаціонарі, ризики наступної госпіталізації. Тобто, критерієм якості стаціонарного лікування було обрано нами тривалість періоду між черговими госпіталізаціями пацієнтів. Цей критерій по суті являється еквівалентом ризику повторної госпіталізації, при якому госпіталізації у відділення того ж профілю, що підтверджує невдале завершення попереднього лікування. Таким чином, очікується зв'язок між тривалішим перебуванням пацієнта у стаціонарі і меншим ризиком повторної госпіталізації при умові, якщо довше перебування забезпечить додаткову якість лікування [1, 2, 3, 4]. Тому, виявлення такого зв'язку є підтвердженням гіпотези, яка виходить з теоретичної економетричної моделі поведінки лікаря і стосується переорієнтації на додаткову якість обслуговування стаціонарних пацієнтів за умов посилення конкурентного середовища. Тобто, в зв'язку зі збільшенням навантаження лікар скорочує тривалість перебування пацієнта в стаціонарі і тому погіршується якість обслуговування. Зважаючи на те, що виписування пацієнта передбачає досягнення стабільного стану, лікарі подеколи змушені давати не об'єктивну

оцінку стану на момент виписування. Моментність оцінювання ефективності полягає в можливості тимчасового полегшення, коли насправді випадок лікування не закінчений [3, 4]. Слід звернути увагу на те, що в країнах з приватною системою організації охорони здоров'я, відшкодування витрат на лікарняну допомогу пов'язане з кількістю ліжко-днів проведених пацієнтом в стаціонарі, де «день» визначається як період з однієї опівночі до наступної, медичні працівники можуть маніпулювати часом виписки пацієнтів зі стаціонару, оскільки пацієнти, які утримуються до опівночі, матимуть додатковий день на відшкодування витрат [5]. На тривалість перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні також має вплив той факт чи підтвердився попередній діагноз чи ні [6]. Також слід розуміти, що неефективність координації медичної допомоги - зокрема, відсутність ефективного методу спілкування між багатьма медичними працівниками - часто призводить до непотрібного збільшення тривалості перебування в стаціонарі [7].

Мета дослідження. Наукове обґрунтування економічних механізмів оптимізації госпітальної медичної допомоги вторинного рівня, вплив професійного навантаження лікарів госпітальної ланки на середню тривалість перебування хворих в стаціонарі та ризики їх наступних госпіталізацій, ефективність стаціонарної допомоги в умовах скорочення і репрофілювання ліжкового фонду (пілотний проект).

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети на основі системного підходу розроблена спеціальна програма дослідження, яка передбачала його виконання у п'ять етапів із використанням адекватних наукових методів.

З огляду на багатовекторність та комплексність завдань дослідження проводилось поетапно, з застосуванням когортного дизайну, епідеміологічного, соціологічного, статистичного методів, зокрема Markov chain Monte Carlo (MCMC) алгоритмів, кривих виживання (модель Кокса), класифікації та зменшення розмірності, економетричного моделювання поведінки лікаря стаціонару та популяційного експерименту. Відправною точкою була розробка економетричної моделі поведінки лікаря стаціонару та наступна її емпірична верифікація в умовах реформування галузі охорони здоров'я у м. Вінниці.

В основі лікувально-охоронного режиму лежить, насамперед, увага до хворого, турбота про нього всього медичного персоналу, чітке дотримання медичними працівниками дисципліни і правил внутрішнього розпорядку. У цих умовах зміцнюється віра хворих у колектив лікарні, що сприяє як найшвидшому їхньому видужанню.

У зв'язку із підтвердженим зменшенням очікуваної тривалості перебування в стаціонарі як відповіддю лікарів на збільшення навантаження пацієнтами виникає слушне питання: чи не страждає якість медичного обслуговування пацієнта у стаціонарі? Для перевірки обґрунтованого припущення нам потрібен критерій якості закінченого випадку лікування в стаціонарі. Зручно використувати безпосередньо наслідки лікування, описані в карті вибулого зі стаціонару. Зважаючи на те, що виписування пацієнта передбачає досягнення стабільного стану, лікарі подеколи змушені давати не об'єктивну оцінку стану на момент виписування.

Загострення з причин, які привели до попередньої госпіталізації, є слушним критерієм, проте не практичним. Не всі загострення спонукають пацієнта до звернень за медичною допомогою, частина амбулаторних звернень здійснюється з приводу диспансеризації, консультації, іншої причини, маскуючи під загострення. Крім того, сам факт навіть верифікованого загострення не дає нам чутливого ключа до ефективності попереднього стаціонарного лікування, так як може відбуватись безпосередньо після виписування, або ж через тривалий період з абсолютно різним тлумаченням

Зважаючи на вищенаведене, як критерій якості стаціонарного лікування ми обрали тривалість періоду між черговими госпіталізаціями (ТПМГ- тривалість періоду між госпіталізаціями). ТПМГ є еквівалентом ризику повторної госпіталізації, який при повторній госпіталізації у відділення того ж профілю вважається свідченням невдалого завершення попереднього випадку стаціонарного лікування і часто використовується як прокси для захворюваності (D. Cutler, 1995). Таким чином, можна очікувати зв'язок між тривалішим перебуванням пацієнта у стаціонарі і зменшенням ризику повторної госпіталізації, якщо триваліше перебування забезпечує додаткову якість. І навпаки, якщо триваліше перебування не забезпечує додаткової якості, вищезгаданого зв'язку не існує. Тому виявлення такого зв'язку еквівалентно підтвердженню гіпотези, яка впливає з теоретичної економетричної моделі поведінки лікаря і стосується переорієнтації на додаткову якість обслуговування стаціонарних хворих за умов посилення конкурентного середовища. Використання саме ТПМГ має і іншу важливу сторону. Тривалість стаціонарного лікування вважається основним детермінантом витрат на стаціонарну допомогу на пацієнта, а сама стаціонарна допомога є найбільшим поглиначом ресурсів. Проте, якщо триваліші терміни стаціонарного лікування дійсно забезпечують суттєву додаткову якість, це скорочує альтернативні кошти, зважаючи на можливість потенційного заміщення стаціонарної і поза-стаціонарної допомоги. З такої перспективи

менші утилізації поза-стаціонарної допомоги і відстрочення повторного використання стаціонарної робить збільшення тривалості стаціонарного лікування економічно виправданим.

Одним із важливих аспектів, який може пояснити ситуацію, є скорочення можливостей реабілітаційного процесу, який слід розпочинати з перших днів лікування основного захворювання в умовах стаціонару. Сучасні програми реабілітації направлені саме на досягнення комплаєнсу, навчання пацієнта і прищеплення навичок, які відпрацьовуються під наглядом медичного персоналу. Саме такі умови присутні в стаціонарі. Програми включають елементи, направлені на зменшення супутніх ризиків, зокрема компенсації супутньої патології. Якби вони реалізувались у достатній мірі, можливо, ефект збільшення ТПМГ і для інших причин наступного епізоду госпіталізації набув би суттєвості. Важливим є також виявлення супутньої патології під час стаціонарного лікування і можливі рекомендації лікаря щодо наступної госпіталізації до іншого відділення чи з іншої причини. У такій площині спостережені результати можуть свідчити про збільшення феномену «профілактичних» планових госпіталізацій, які в свою чергу можуть збільшувати ТПМГ (тривалість періоду між госпіталізаціями) до госпіталізації з цієї ж причини. З результатів досліджень випливає, що скорочення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі за існуючої ситуації суттєво погіршує прогнози, збільшуючи ризики неконтрольованого перебігу хвороби і відповідно наступних госпіталізацій.

З'ясовано, що внаслідок росту конкуренції за пацієнта очікується збільшення параклінічних годин роботи у зв'язку із зменшенням навантаження пацієнтами. Відповідно лікар переключатиметься на виконання функцій, які сприяють підвищенню якості лікувального процесу за рахунок збільшення часу на організацію ведення пацієнта, верифікацію діагнозу, аналіз даних, та індивідуальний підбір лікування. Відповідно збільшується середня тривалість лікування, що доведено аналітично.

За офіційними даними роботи відділень стаціонарів м. Вінниці протягом 1999-2014 років кількість пацієнтів на одного на лікаря та кількість ліжко-днів збільшились, тобто навантаження лікаря клінічними годинами (безпосередня робота з пацієнтом) зросло [5]. Це загрожувало погіршенню якості лікування, так як лікар обмежений в обмірковуванні індивідуального плану діагностики та лікування, перегляду його в динаміці лікування, консультації з іншими лікарями, планування часу виконання, навчання пацієнта жити з хворобою після виписки і т. ін., що становить параклінічну діяльність (терміни клінічних і параклінічних годин заповнений нами з провідних робіт на дану тематику

колективів Barro, J. and N. Beaulieu, 2003; Devlin, R.-A. and S. Sarma, 2008; Damien Échevin, Bernard Fortin, 2011). Особливо це відчутно продемонстровано нами для стаціонарної допомоги за вузькими спеціальностями. Середня тривалість лікування зменшилась в розрізі всіх відділень одночасно (1 доба для ліжок терапевтичного профілю до 2 днів для спеціалізованих) зі зменшенням кількості лікарів та збільшенням обсягу їх роботи (навантаження пацієнтами лікаря зросло на 7,3%). Ці закономірності повністю узгоджуються з висновками запропонованої економетричної моделі поведінки лікарів і показують, що реформа стаціонарної допомоги не сприяла розвитку конкурентного середовища всередині міських стаціонарів і не сприяє більш якісній їх роботі.

В ході даного дослідження отримано раціональні економічні механізми зменшення ризику повторної госпіталізації (**таблиця 1**). Відповідно кожному з вказаних механізмів наведені заходи практичної реалізації, які довели свій ефект в міжнародній практиці та теорії організації стаціонарних медичних послуг.

Мікроекономічні клінічні дані повністю підтвердили припущення теоретичної моделі щодо зв'язку між якістю лікування і часом, затраченим на обґрунтування, призначення, і контроль медичних процедур [6, 7].

Показано, що у разі наступної госпіталізації з тієї ж причини, що була здійснена попередня, кожний додатковий день перебування у стаціонарі при вирівнюванні на вік, діагноз та інші змішувальні фактори, забезпечує достовірний і приріст ТПМГ на 2,5%. Тобто, продовження тривалості перебування у стаціонарі дійсно пов'язано з більш якісним контролем хвороби і відчутним продовженням поза стаціонарного епізоду. У разі наступної госпіталізації з іншої причини, ніж була здійснена попередня, ефект недостовірний і гіпотеза модифікації ризику відхилена.

Висновки

1. Досвід зарубіжних наукових досліджень підтримує можливість впливу економічних змін на ефективність стаціонарного лікування, зокрема зменшення якості внаслідок збільшення навантаження пацієнтами лікаря, що може призводити до зменшення тривалості перебування хворого у стаціонарі, та зменшення терміну до наступної госпіталізації.
2. Розроблена економетрична модель поведінки лікаря стаціонару в умовах різного навантаження пацієнтами з використанням розкладу за Слуцьким. Ефекти цієї моделі показали, що зростання конкурентного середовища призводить до: а) зменшення кількості послуг, що надаються лікарем стаціонару; б) зменшення клінічних (безпосередньо з пацієнтом) годин

Таблиця 1 – Економічні механізми зменшення ризику повторної госпіталізації і перспективні заходи їх реалізації в Україні

Економічний механізм	Заходи практичної реалізації
Компенсація повороту кривої прибутку лікаря в умовах конкуренції через компенсаторні механізми оплати якості праці лікаря	Мікст схема оплати праці лікаря стаціонару з обов'язковими складовими: • погодинної складової оплати • закінченими випадками стаціонарного лікування за якісними критеріями (відповідність протоколу) • професійної майстерності та її підвищення через систему балів (участь в консиліумах, конференціях, науковій роботі, набуття нових та вдосконалення навичок, тощо)
Збільшення цінової еластичності попиту споживача стаціонарних послуг	Впровадження стаціонарозамісних форм обслуговування населення Розвиток керованої медичної допомоги з системою бар'єрів вільного доступу до стаціонарної допомоги Сегментація медичного ринкового простору
Зменшення монополістичної потужності виробника стаціонарних медичних послуг	Розвиток конкурентного середовища на ринку медичних послуг, зокрема: • альтернативних форм власності та надання медичних послуг • впровадження страхової медицини • розвиток професійних громадських спілок медиків • розвиток антимонопольного правового регулювання
Посилення монополістичної потужності споживача медичних послуг	Розвиток громадських об'єднань споживачів медичних послуг Створення ефективної диверсифікованої «третьої сторони» – платника медичних послуг, зокрема класичних форм групового страхування – медичних фондів, кас, страхових компаній, НМО, тощо.

роботи; в) переключення на виконання функцій, які сприяють підвищенню якості лікувального процесу за рахунок збільшення параклінічних годин; д) збільшення часу надання послуги; е) збільшення середньої тривалості лікування.

3. Певне зменшення термінів перебування у стаціонарі без загрози якості можливо лише із впровадження сучасних технологій лікування із підготовкою та підтримкою пацієнта на до та після госпітальному етапах. Розвантаженню лікаря стаціонару і як наслідок підвищенню якості лікування сприяють ефективна маршрутизація пацієнта та розвинена мережа стаціонарозамісних варіантів (денні, стаціонари на дому, одного дня, сестринські, паліативної допомоги).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть направлені на вивчення роботи стаціонаро-замісних форм медичної допомоги населенню в закладах охорони здоров'я державної, комунальної та приватної власності, які рафінують і диверсифікують маршрутизацію пацієнта і дозволяють зменшити тривалість перебування в стаціонарі без загрози якості лікування. Планується подальша комплексна оцінка реформування стаціонарної ланки охорони здоров'я, необґрунтованого скорочення та перепрофілізації стаціонарів, скорочення термінів перебування у цілодобових стаціонарах з використанням економічних важелів, зокрема через вивчення попиту населення та аналізу регулювання госпіталізацій за обґрунтованістю.

References

1. Slabkyy GO, Oleksjuk OB, Teleshevsjka MG. *Zapobizhna hospitalizatsiya v praktytsi likarya-pediatra* [Preventing hospitalization in a pediatrician doctor's practice]. MOZ Ukrayiny: DU «Ukrayinskyy instytut strategichnykh doslidzhen MOZ Ukrayiny»; 2010. [Ukrainian]
2. Ocheredko OM, Didenko LO. *Vyznachennya indukovanogo medychnym personalom popytu na medychni poslugy (na prykladi planovykh gryzhesichen)* [Determination of the demand induced by medical staff (on the example of planned masters)]. Metodychni rekomendatsiyi. K: 2013; 23. [Ukrainian]
3. Slabkyy GO, Podolyaka VL, Severyn GK. Shlyakhy pidvyshchennya ekonomichnoyi efektyvnosti nadannya spetsializovanoi medychnoyi dopomogy miskomu naselennyu [Ways to increase the economic efficiency of providing specialized medical care to the urban population]. *Materialy Vseukrayin nauk-prakt konf «Finansovo-ekonomichni zasady reformuvannya okhorony zdorov'ya v Ukrayini: novi zakonodavchi initsiatyvy»*. Kyiv; 2004 Nov 27. 2004. s. 192-196. [Ukrainian]
4. Yaremyna IV. *Medyko-sotsialne-obgruntuvannya ekonomichnykh mekhanizmiv optymizatsiyi hospitalnoyi medychnoyi dopomogy vtorynnogo rivnya (na prykladi statsionarnykh viddilen m. Vinnytsi)* [Medical and social substantiation of economic mechanisms for optimizing hospital medical care of the secondary level (on the example of stationary departments of Vinnitsa)]. Abstr. PhD. (Med.). Kharkiv; 2018. 194 s. [Ukrainian]

5. Takaku R, Yamaoka A. Payment systems and hospital length of stay: a bunching-based evidence. *Int J Health Econ Manag.* 2019 Mar; 19(1): 53-77. PMID: 29728908. doi: 10.1007/s10754-018-9243-2
6. Lindor RA, Bellolio F, Madsen BE, Newman JS, Lohse CM, Jeffery MM, et al. Patient Length of Stay Under the Two-Midnight Rule: Assessing the Accuracy of Providers' Predictions. *J Healthc Manag.* 2020 Jul-Aug; 65(4): 273-283. PMID: 32639321. doi: 10.1097/JHM-D-18-00167
7. Daniels P, Shilian R, Huq M, Hostoffer R. Daily Integrated Care Conferences to Reduce Length of Hospital Stay for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jan; 126(1): 99-100. PMID: 32891788. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.395

УДК 725.511:362.11

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ И ВЛИЯНИЕ НА ПЕРИОД МЕЖДУ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯМИ БОЛЬНЫХ

**Яремина И. В., Тарасюк М. Б., Паламар И. В.,
Головчанская-Пушкар С. Е., Байдюк И. А., Дерезюк А. В.**

Резюме. Цель: обосновать возможности снижения риска повторной госпитализации на базе специально разработанной эконометрической модели поведения врача стационара. Уменьшить количество услуг врачом, увеличить среднюю продолжительность лечения.

Практическое значение полученных результатов исследования заключается в том, что они стали основанием для: изучения влияния профессиональной нагрузки врачей госпитального звена на риски повторной госпитализации больных; оценки рисков повторных госпитализаций в зависимости от медико-организационных и социальных факторов (отделения, месяц, причина, порядок госпитализации, состояние пациента, сопутствующие болезни, занятость, возраст, пол, и др.) разработки алгоритма действий по улучшению качества стационарной помощи; оценки эффективности внедрения элементов предложенного алгоритма действий по улучшению качества стационарной помощи как составляющей системного эксперимента по реформированию системы здравоохранения в Винницкой области.

Результаты. В результате исследования установлено, что при поступлении больного в стационар, процесс реабилитации необходимо начинать уже на этом этапе, параллельно с лечением заболевания. Тем самым улучшаются результаты реабилитации больного, и предупреждается его повторное попадание в стационар по той же причине.

Программы включали элементы, направленные на уменьшение сопутствующих рисков, в частности возникновения или осложнения сопутствующей патологии.

Важно также выявление сопутствующей патологии во время стационарного лечения и возможные рекомендации врача по следующей госпитализации в другое отделение или по другой причине. В такой плоскости наблюдения результаты могут свидетельствовать об увеличении феномена «профилактических» плановых госпитализаций, которые в свою очередь могут увеличивать временную повторную госпитализацию в госпитализации по этой же причине.

Выводы. Из результатов исследований следует, что сокращение продолжительности пребывания пациентов в стационаре при существующей ситуации существенно ухудшает прогнозы, увеличивая риски неконтролируемого течения болезни и соответственно следующих госпитализаций.

Ключевые слова: эконометрическая модель поведения врача стационара, средняя продолжительность пребывания в стационаре, риск повторной госпитализации.

UDC 725.511:362.11

Duration of Hospital Stay and Influence on the Period between Hospitalizations of Patients

**Yaremena I. V., Tarasuk M. B., Palamar I. V.,
Holovchanska-Pushkar S. E., Baidiuk I. A., Dereziuk A. V.**

Abstract. The purpose of the study. The article presents and substantiates the possibilities of reducing the risk of rehospitalization on the basis of a specially developed econometric model of behavior of the hospital doctor in conditions of different workload of patients using the schedule according to Slutsky.

Materials and methods. The effects of the model showed that the growth of the competitive environment leads to: a) a decrease in the number of services provided by the hospital doctor; b) switching to perform functions that help improve the quality of the treatment process; c) an increase in the average duration of treatment.

Modern tendencies are shown: a) reduction of the number of doctors of inpatient departments; b) increasing the workload of the hospital doctor with patients and bed-days; c) reducing the average length of stay in the hospital.

Results and discussion. The economic mechanisms of reducing the risk of re-hospitalizations are substantiated, namely: a) compensation of the turn of the profit curve through compensatory mechanisms of payment for the quality of work of the hospital doctor; b) increasing the price elasticity of consumer demand for stationary services. That is, we chose the length of the period between regular hospitalizations of patients as a criterion for the quality of inpatient treatment. This criterion is essentially equivalent to the risk of re-hospitalization, in which hospitalization in a department of the same profile, which confirms the failure of the previous treatment. Thus, a link is expected between a longer stay of the patient in the hospital and a lower risk of re-hospitalization, provided that a longer stay will provide additional quality of treatment. Therefore, the discovery of such a connection is a confirmation of the hypothesis, which is based on the theoretical econometric model of physician behavior and relates to the reorientation to the additional quality of inpatient care in a competitive environment. That is, due to the increased load, the doctor reduces the length of the patient's stay in the hospital and therefore the quality of care deteriorates. Due to the fact that the discharge of the patient involves achieving a stable condition, doctors are sometimes forced to give an objective assessment of the condition at the time of discharge. The timeliness of evaluating effectiveness is the possibility of temporary relief when in fact the case of treatment is not over. It should be noted that in countries with a private health care system, reimbursement of hospital care costs is related to the number of bed-days spent by the patient in the hospital, where "day" is defined as the period from one midnight to the next, medical staff can manipulate the time of hospital discharge, as patients who are kept until midnight will have an additional day to reimburse.

Conclusion. It follows from the research results that a reduction in the length of hospital stay in the existing situation significantly worsens the prognosis, increasing the risks of an uncontrolled course of the disease and, accordingly, subsequent hospitalizations.

Keywords: econometric model of hospital physician behavior, average length of hospital stay, risk of rehospitalization.

ORCID and contributionship:

Irina V. Yaremena: 0000-0002-6760-8235^{A, B, D}

Maiya B. Tarasuk: 0000-0002-8591-4279^{C, E}

Inna V. Palamar: 0000-0002-6184-1917^{A, B, D}

Svetlana E. Holovchanska-Pushkar: 0000-0002-3861-0133^{A, D, E}

Iruna A. Baidiuk: 0000-0002-4009-4203^{A, E}

Anatiliy V. Dereziuk: 0000-0003-4886-5401^{C, F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Irina V. Yaremena

Pirogov Memorial Vinnitsa National Medical University,

Social Medicine Department

56 b, Pirogova St., Vinnitsa 21018, Ukraine

Tel. +30674332353, +380501325049

E-mail:aria_adel@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.269

УДК 616.31;617.52-089,616.31-053.2/5

Костенко Є. Я., Ратушний Р. І., Богдан І. М.,
Білинський О. Я., Костенко С. Б.

ДИСКРЕТНО-ПОДІЙНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТРИАНГУЛЯЦІЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ СКЛАДОВИХ РОБОЧОГО ПРОЦЕСУ ЛІКАРЯ-СТОМАТОЛОГА ПРИ ЕНДОДОНТИЧНИХ МАНІПУЛЯЦІЯХ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

На сьогоднішній день в сучасній стоматології одним з актуальних завдань є підвищення рівня продуктивності праці лікаря-стоматолога, зі збереженням його психічного і фізичного здоров'я. Для пошуків раціонального вирішення даного питання велику увагу приділяють ергономіці, яка спрямована на охорону праці лікарів, підвищення ефективності та якості їх роботи, створення для них оптимальних робочих умов, забезпечення безпеки та комфортності для пацієнтів, а також на розробку новітнього стоматологічного обладнання.

Мета дослідження – описати клініко-експериментальне прогнозування впливу похідних ергономіки роботи лікарів-стоматологів на результат ендодонтичних маніпуляцій.

Методи дослідження: цільові методи дослідження, зокрема Rapid Entire Body Assessment (REBA) та Rapid Upper Limb Assessment (RULA), програмне забезпечення Tecnomatix Jack (Siemens), StatPlusPro для Windows.

Предмет дослідження: досліджувана вибірка з 32 лікарів-стоматологів (17 лікарів-стоматологів чоловічої статі (53,13%) та 15 лікарів-стоматологів жіночої статі (46,88%)), які забезпечують стоматологічний прийом на базі Університетської стоматологічної поліклініки, а також в межах інших клінічних баз стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Результати. Аналізуючи кінцеві результати виконаних ятрогенних втручань, спостерігається безпосередній вплив ергономіки роботи, обґрунтований наявністю доведених залежностей між інтегральним показником якості забезпеченої стоматологічної реабілітації та процесуально-мануально-асоційованими складовими лікувального процесу. Недотримання базових принципів ергономіки під час проведення різноманітних стоматологічних маніпуляцій доказово пов'язане зі змінами патоло-

гічного характеру в роботі опорно-рухового апарату лікаря-стоматолога, проте досі відмічається дефіцит даних щодо наявності впливу вищезгаданих змін на кількісні та якісні показники ефективності та прогнозованості проведеного лікування.

Уваги потребує аналіз впливу ергономічних особливостей роботи лікарів-стоматологів на результат виконаного ендодонтичного лікування зубів та постендодонтичного їх відновлення з урахуванням вихідної складності виконання маніпуляцій даного типу. Значний вплив на це мають анатомічні варіації будови ендодонту, обмежена візуалізація робочого поля, необхідність забезпечення обов'язкової ізоляції області втручання та перманентного контролю за відсутністю контамінації структур ендодонту в ході лікування, топографічні особливості окремих зубів (молярів, зокрема), особливості роботи та фізичні характеристики механічних (ротаційних) та ручних ендодонтичних інструментів.

Ускладнення, які можуть виникнути в результаті проведеного ендодонтичного лікування, безпосередньо впливають на прогноз функціонування зубного ряду як складної біомеханічної системи зубощелепового апарату у випадках подальшого постендодонтичного відновлення зубів прямими або ж непрямыми реставраціями, а також при використанні їх в якості опор майбутніх коронок, а також знімних та незнімних типів ортопедичних конструкцій. У випадках фіксації мостоподібних протезів на ендодонтично проліковані зуби, виникнення ятрогенно-асоційованих ускладнень, що зумовлені біомеханічними та біологічними властивостями ендодонту, пов'язані із зниженням прогнозу успішності та рівня виживання усієї протетичної конструкції в цілому, а не однієї незалежної одиниці зубного ряду.

Висновки. Прогнозування ризиків, асоційованих із розвитком помилок та ускладнень в ході ендодонтичного лікування, а також їх мінімізація за рахунок застосування різного типу превентивних заходів залишається актуальним науково-практичним питанням не тільки терапевтичної, але й ортопедичної стоматології.

Ключові слова: ергономіка роботи, лікар-стоматолог, ендодонт, постендодонтичне відновлення, протокол лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет»: «Клініко-лабораторне дослідження сучасних стоматологічних технологій та експертна оцінка якості методик лікування», № держ. реєстрації 0118U004526.

Вступ. Ергономіка є важливим аспектом у роботі лікаря-стоматолога, адже дозволяє швидше та якісніше здійснювати лікування пацієнтів. Досконале вивчення робочого процесу лікаря-стоматолога та врахування всіх факторів, таких як: втомлюваність, виконання зайвих рухів, через не оптимальне розташування приладів (їх кількість і необхідність) та матеріалів по відношенню як до лікаря, так і до пацієнта, можливість оперативного доступу, наявність чи відсутність асистента, ергономічні характеристики та місцезнаходження асистента у ході проведення маніпуляції, алгоритм роботи «в чотири руки», та інших – дає можливість розробити новий принцип роботи, який буде достатньо ергономічний і дозволить проводити необхідні маніпуляції з максимально можливою швидкістю та високою якістю проведеної роботи [1, 2].

Це, у свою чергу, не тільки обумовить якісне та ефективне лікування, але і дозволить скоротити час, відведений для прийому пацієнта, тобто забезпечить можливість збільшити кількість прийомів за одиницю часу, що призведе до збільшення кількості пролікованих пацієнтів. При цьому варто враховувати не тільки індивідуальні властивості лікаря, а пацієнта також. Не менш важливим аспектом є локалізація проблеми в зубощелепній системі, адже оперативний доступ до різних квадрантів ротової порожнини є різним, що також впливає на ергономічні характеристики [3, 4].

На сьогоднішній день однією з найчастіших маніпуляцій на щоденному прийомі лікаря-стоматолога є лікування кореневих каналів, тобто процес, на який суттєво впливають індивідуальні характеристики пацієнта, такі як: кількість кореневих каналів, їх топографоанатомічне розташування, розгалуженість, склерозування та інші. Поняття ергономіки є важливим саме у цьому аспекті, адже при правильному алгоритмі дій і розташуванні при-

ладів у кабінеті досягається максимальна ефективність, що доводиться оцінкою робочої одиниці за одиницю часу (яка може різнитися по відношенню до квадранту) [5, 6].

Мета дослідження – описати клініко-експериментальне прогнозування впливу похідних ергономіки роботи лікарів-стоматологів на результат ендодонтичних маніпуляцій.

Методи дослідження: цільові методи дослідження, зокрема Rapid Entire Body Assessment (REBA) та Rapid Upper Limb Assessment (RULA), програмне забезпечення Tecnomatix Jack (Siemens), StatPlusPro для Windows.

Предмет дослідження: досліджувана вибірка з 32 лікарів-стоматологів (17 лікарів-стоматологів чоловічої статі (53,13%) та 15 лікарів-стоматологів жіночої статі (46,88%), які забезпечують стоматологічний прийом на базі Університетської стоматологічної поліклініки, а також в межах інших клінічних баз стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Результати дослідження та їх обговорення. В розрізі цільової ергономічної оцінки, принцип аналізу співвідношень складових елементів робочого процесу під час стоматологічного лікування передбачає виокремлення окремих компонентів, які можуть бути виділені в якості домінуючих по траєкторії виконуваних рухів оператором, та включають термінальні ділянки верхніх кінцівок (ліктьов, зап'ясть та кисть), власне робочий інструмент (ендомотор, наконечник) та область робочого поля, що залежить від топографічних особливостей кожного окремого зуба [7].

Зміну рухів та просторове взаємовідношення даних складових елементів можна описати за допомогою скінченної множини геометричних фігур у кожній із площин дослідження, формуючи при цьому набір n-мірних тетраедрів, або ж симплексів. Для кожної складової симплексу можуть бути визначені барицентричні координати у структурі афінного простору, який складається з векторних складових (за напрямом руху домінуючих елементів робочого процесу), та множини точок, що визначають початкове та кінцеве положення кожного елемента робочого процесу у конкретний проміжок часу – ендомотору, кисті руки лікаря-ендодонтиста та зуба із сформованим ендодоступом [8].

При цьому барицентричні координати складових термінальних відділів верхньої кінцівки лікаря, поясу верхніх кінцівок та корпусу тіла в цілому можуть бути зафіксовані у певному співвідношенні з обмеженим діапазоном виконання рухів у проекції однієї з них без змін у проекції інших. Саме такий підхід сприятиме тому, що критична зміна положення координат однієї із складових опорно-рухового апарату лікаря при виконанні

ендодонтичних маніпуляцій, автоматично призводить до змін у структурі координат іншої, множина точок між якими характеризується деформацією ергономічно-орієнтованого симплексу, та формуванням специфічного вектора руху. В результаті цього даний принцип можна інтерпретувати в якості базового для моделей аналогічного типу, враховуючи складність симуляції рухів тіла людини, проте імплементація такого у структуру даного дослідження сприяє можливості диференціації впливу змін положення окремих елементів опорно-рухового апарату на відхилення від ергономічно-рекомендованих діапазонів як в розрізі окремих досліджуваних елементів (рухів зап'ясть, поясу верхніх кінцівок), так і усього корпусу опорно-рухового апарату в цілому [9].

Враховуючи цільове вивчення змін просторового співвідношення трьох складових (ендомотору, кисті руки лікаря-ендодонтиста та зуба з сформованим ендодоступом) запропонований принцип можна категоризувати в якості принципу триангуляції, який попередньо уже використовувався в ендодонтичній практиці, та слугує основою для реалізації підходів лікування із застосуванням навігаційної ендодонтії, складовий аспект якої також може бути інтерпретований в якості ергономічно-орієнтованого. Крім того, варто зауважити, що в попередніх дослідженнях розглядалась перспектива та доцільність застосування принципу триангуляції для оцінки впливу застосування оптично-збільшуваної техніки та крісел спеціального дизайну при проведенні певних видів ятрогенних стоматологічних втручань, що цілком може сприяти зменшенню ризику виникнення уражень опорно-рухового апарату [10, 11].

При цьому даний підхід із застосуванням принципу триангуляції також узгоджується із закладеним у дизайн дослідження використанням двох цільових підходів оцінки відповідності змін положення складових елементів тіла ергономічно-доцільним: Rapid Upper Limb Assessment (RULA) – специфічно для області верхніх кінцівок, та Rapid Entire Body Assessment (REBA) – для усього тіла лікаря-стоматолога [12, 13].

Базові алгоритми організації роботи лікарів-стоматологів ґрунтуються на використанні проєкційних схем робочого простору з виокремленням послідовно віддалених відносно центру (стоматологічного крісла) трансферної, робочої та периферичної зон, а також симетричного розподілу таких на зони оператора (лікаря-стоматолога) та асистента. При цьому в ході робочого процесу симетричність та секторний характер розподілу зон може змінюватися та модифікуватися в залежності від наявних умов клінічної ситуації та дотримання основних принципів ергономіки, при цьому раді-

альність розподілу зон в залежності від віддаленості від центра залишається сталою незалежно від виконання різних типів втручань.

Реєстрація робочого патерну лікаря-стоматолога під час проведення ендодонтичних маніпуляцій можлива або ж за рахунок проведення продовжуваного моніторингу, або ж шляхом відеореєстрації з подальшою стратифікацією окремих рухів.

Відеореєстрація робочого процесу в ході проведення ендодонтичних втручань, здійснена у трьох взаємоперпендикулярних точках, розширює можливості для категоризації різних його складових, що в результаті дозволяє систематизувати дані у всіх необхідних площинах. Такий підхід дозволяє категоризувати не тільки усю послідовність змін індексних показників RELA та RUBA на різних етапах реалізації ендодонтичного втручання, але й вписується у запропонований вище концепт дискретно-подійної симуляції триангуляційних співвідношень особливостей ергономіки роботи лікарів-стоматологів.

Імітація змін положення окремих складових опорно-рухового апарату в ході проведення лікування кореневих каналів та супровідний аналіз отриманих чисельних параметрів даних змін проводився з використанням адаптованого програмного забезпечення Tecnomatix Jack (Siemens).

Проектуючи основні зміни положення рук та тіла у різних площинах шляхом їх розбиття на прості геометричні фігури, можна виявити та відзначити найбільш виражені порушення основних ергономічних позицій по відношенню до осі тіла лікаря, до осі направленості термінального відділу верхніх кінцівок під час механічної обробки кореневого каналу, до осі використовуваного наконечника, до осі робочого ендоінструмента та до осі досліджуваного зуба.

Взаємонакладання площин та точок симплексів при аналізі різних типів просторових девіацій позиції тіла лікаря-стоматолога у трьох взаємоперпендикулярних площинах, або ж у площинах вищезгаданих осей, свідчить про вищу значимість тих чи інших відхилень елементів опорно-рухового апарату у розрізі порушень ергономічно-орієнтованих діапазонів рухів під час проведення ендодонтичного лікування. Аналізуючи зміни просторового положення цілісних симплексів з моменту досягнення однієї позиції до моменту досягнення іншої (при виконанні повторюваних рухів в ході ендодонтичного лікування), можна здійснити картування геометричних патернів-репрезентацій рухів, цим самим оптимізувати подальше опрацювання даних не для кожної окремої точки, що змінила своє положення, а для площини в цілому, враховуючи при цьому також ангулярні девіації.

В результаті цього побудова симплексів проводиться не ізольовано для кожного із досліджуваних елементів системи моделювання, а комплексно при реалізації відповідних рухів. Проте обов'язково необхідно врахувати, що величина цих рухів за межами встановленого ергономічного діапазону провокує зміни як мінімум на рівні трьох підсистем: верхніх кінцівок, робочої ділянки та опорно-рухового апарату в цілому.

Враховуючи загальноприйняті підходи до моделювання позиції людського тіла та виходячи із шаблону взаємозалежності суглобових з'єднань, забезпечується реалізація принципу петлі зворотного зв'язку.

В результаті цього, в якості основного підходу до моделювання та співставлення послідовності зареєстрованих положень тіла лікаря-стоматолога з ергономічно-обґрунтованими діапазонами може бути використана дискретно-подвійна схема. Подіями в такому випадку можуть виступати будь-які критичні зміни положення тіла лікаря-стоматолога чи окремих його складових в ході проведення ендодонтичних маніпуляцій.

В процесі дискретно-подійного моделювання основними аспектами стали етап механічної, медикаментозної обробки кореневого каналу та етап obturaції, оскільки їх можна представити в формі послідовних повторюваних процедур. Синхронізація подій у структурі досліджуваної системи проводилась лише на рівні кожного окремого індивіда, проте не розглядалась при порівнянні робочих процесів різних лікарів-стоматологів. У структурі використовуваного підходу до моделювання передбачали врахування лише двох етапів, які були категоризовані у формі списку подій, що розвиваються послідовно. Проте в структурі етапу механічної та медикаментозної обробки були враховані окремі показники, що полягали у диференціації рухів, виконуваних лікарем-стоматологом, при проведенні механічної обробки кореневого каналу ендодонтичними інструментами, та рухів, що були пов'язані із повторюваною іригацією між зміною файлів. При цьому повторювані рухи, що були зареєстровані саме при проведенні механічної обробки ендодонтичного простору були класифіковані у якості пріоритетних по відношенню до повторюваних рухів, котрі були верифіковані під час медикаментозної обробки кореневих каналів, оскільки частотою виникнення помилок при реалізації останніх можна було знівелювати, враховуючи, що реєстрація таких проводилася за даними сформованої вибірки прицільних рентгенограм.

Використовувана система дискретно-подійного моделювання також характеризується стохастичним характером, оскільки не дивлячись на чітко визначену послідовність рухів при виконанні ендодонтичних втручань, положення тіла лікаря-стоматолога та окремих елементів його опорно-рухової системи мають індивідуальний характер.

Умови для завершення процесу моделювання передбачали систематизацію усіх потенційно-можливих девіацій положення тіла лікаря-стоматолога при проведенні ендодонтичного лікування до закінчення етапу obturaції.

Після апробації використовуваного підходу дискретно-подійного моделювання з метою аналізу особливостей зміни положень тіла та складових опорно-рухового апарату відносно ергономічно-рекомендованих в розрізі моніторингу патернів проведення ендодонтичного лікування кожним окремих лікарем-стоматологом проводилося формулювання статистичного звіту, що передбачав презентацію наступних показників:

- діапазон відхилень тіла лікаря-стоматолога та окремих елементів опорно-рухового апарату по відношенню до позицій, що категоризовані в якості допустимих за критеріями REBA та RULA;
- частота виникнення вищезгаданих критичних відхилень під час забезпечення комплексу виконання ендодонтичних маніпуляцій при лікуванні кожного окремого зуба (з моменту початку проведення механічної та медикаментозної обробки до моменту завершення процедури obturaції кореневого каналу);
- кількість абсолютно та частково-повторюваних патернів відхилень під час забезпечення комплексу виконання ятрогенних втручань в структурі ендодонту;
- величина якісних (геометричних) та кількісних відмінностей в структурі зареєстрованих відхилень відносно ергономічно-рекомендованих положень тіла та рухів окремих складових опорно-рухового апарату;
- частота виникнення послідовностей зміни відхилень від ергономічного положення тіла в цілому та окремих елементів опорно-рухового апарату позиціями, що знаходяться в діапазоні прийнятних критеріїв оцінки за шкалою REBA та RULA;
- співвідношення тривалості дотримання ергономічно-аргументованого положення до тривалості девіацій від такого у розрізі загальної тривалості лікування кожного окремого зуба та загальної кількості годин проведення ендодонтичних втручань протягом дня;
- відмінності в частоті виникнення критичних відхилень та тривалості таких відносно утримання ергономічно-допустимих діапазонів змін положення тіл в цілому та елементів опорно-рухового апарату зокрема при лікуванні зубів, що характеризуються різними вихідними топографічними особливостями.

До прикладу, в результаті проведення регресійного аналізу взаємозалежностей між частотою

реєстрації різних типів помилок, допущених в ході ендодонтичного лікування різців та значеннями ергономічних критеріїв RULA, відмічених серед досліджуваної вибірки лікарів-стоматологів, було встановлено, що досліджувана модель взаємозв'язків може бути представлена сукупністю параметрів наведених у **таблиці 1**.

Під час лікування різців дані проведеного регресійного аналізу свідчили про можливість прогнозу в середньому 6,35 випадків помилок ендодонтичного лікування серед досліджуваної вибірки лікарів при зареєстрованих значеннях RULA в діапазоні 1-2 балів (залишок спостережуваних змінних – 3,35), 12,57 випадків помилок – при зареєстрованих значеннях RULA в діапазоні 3-4 балів (залишок спостережуваних змінних – 7,57),

Таблиця 1 – Параметри регресійних моделей взаємозв'язків показників RULA з частотою реєстрації помилок при ендодонтичному лікуванні

Параметри	Значення	Стандартна похибка	t	Pr > t	Верхня межа (95%)	Нижня межа (95%)
Різці						
Точка перетину	2,204	9,693	0,227	0,841	-39,501	43,909
RULA	1,037	1,101	0,942	0,446	-3,700	5,774
Рівняння	$I.(різці) = 2,2037037037037 + 1,03703703703704 * RULA$					

15,68 випадків – при зареєстрованих значеннях RULA в діапазоні 5-6 балів (залишок спостережуваних змінних – 4,31), та 7,38 випадків – при зареєстрованих значеннях RULA на рівні 7 балів (залишок спостережуваних змінних – 6,61). Рівні прогнозу та стандартизованих залишкових спостережуваних змінних (стандартизованих відхилень допасованості), що стосуються вищенаведених показників, представлені на **рисунку 1**.

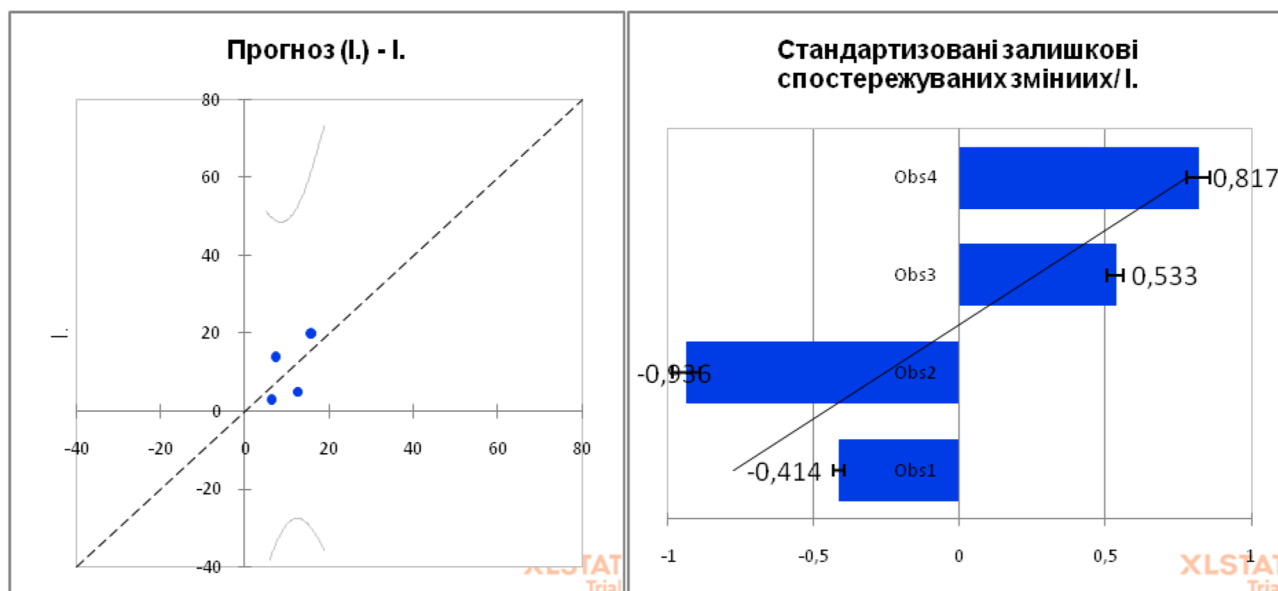


Рис. 1. Репрезентація прогнозу та значень стандартизованих залишкових спостережуваних змінних за результатами регресійного аналізу взаємозв'язку показника RULA з частотою реєстрації помилок при ендодонтичному лікуванні різців

Заключення. Моделювання основних патернів змін робочого положення лікарів-стоматологів в ході лікування кореневих каналів та їх аналіз в структурі цифрового середовища за даними, що були зареєстровані в ході моніторингу за фактичними особливостями проведення ендодонтичного лікування, сприяє цільовій ідентифікації проблемних елементів робочого процесу з точки зору відповідності його складових ергономічним критеріям та специфіки їх змін у розрізі врахування топографічних особливостей окремих зубів, можливого факту застосування оптично-збільшуваної апаратури, роботи з ротаційними та ручними типами ендодонтичних інструментів. А це сприятиме роз-

ширенню цілісної системи вдосконалення якості та ефективності надання стоматологічної допомоги з огляду на значимість окремих ергономічних складових у її структурі.

Перспективи подальших досліджень. Опрацювання отриманих результатів та звітів моделювання дозволить систематизувати сукупність превентивних заходів та рекомендацій, дотримання яких у комплексі загальної оптимізації ергономіки роботи лікарів-стоматологів, сприятиме вираженій редукції відносних ризиків розвитку помилок, асоційованих із недотриманням відповідних ергономічних параметрів, що будуть відмічені під час ендодонтичних втручань різного рівня складності.

References

1. Arutyunov SD, Dychanova VG, Brusov IE. Algoritmy endodonticheskogo lecheniya kak faktor adekvatnogo vybora i soblyudeniya meditsinskikh tekhnologiy [Endodontic treatment algorithms as a factor of adequate choice and adherence to medical technologies]. *Endodontiya segodnya*. 2011; 1: 67-70. [Russian]
2. Ayupov ISH, Orekhov SN. Ergonomika v robote vracha-stomatologa. Robota v «Chetyre ruki» [Ergonomics in the dentist's robot. Robot in "Four hands"]. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki*. 2017; 2: 6-13. [Russian]
3. Volod'ko AA. Rabota v chetyre ruki: ekonomiya dvizheniy [Work in four hands: economy of movements]. *Belorusskoye respublikanskoye obshchestvennoye obyedineniye spetsialistov stomatologii*. 2013; 2(9): 76-79. [Russian]
4. Volod'ko AA. Ergonomika v stomatologii: istoriya razvitiya [Ergonomics in dentistry: history of development]. *Belorusskoye respublikanskoye obshchestvennoye obyedineniye spetsialistov stomatologii*. 2012; 1(4): 74. [Russian]
5. Godovanets OI, Kitsak T, Vitkovskiy O, Pavlov YO. Pul'pit u detey: etologiya, klinika, diagnostika, lecheniye [Pulpitis in children: ethology, clinic, diagnosis, treatment]. *Navchal'nyy posibnik*. Chernovtsy: BDMU; 2018. s. 28-35. [Ukrainian]
6. Khomenko LA, Bidenko NV. *Praktychna endodontiya* [Practical endodontics]. Kyiv: Knyha Plyus; 2002. p. 83-91. [Ukrainian]
7. Danilina TF, Kolesova TV, Motorina TV. Sovremennaya stomatologicheskaya praktika: tekhnologicheskiye i ergonomicheskiye aspekty [Modern dental practice: technological and ergonomic aspects]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013; 11: 84. [Russian]
8. Nikolayev AI, Tsepov LM, Mikheyeva YeA. *Sanitarno-gigiyenicheskiy rezhim v terapevticheskikh stomatologicheskikh kabinetakh (otdeleniyakh)* [Sanitary and hygienic regime in therapeutic dental offices (departments)]. M: MEDpress-inform; 2010. 240. [Russian]
9. Narchayev MA, Madzhidov M. Biomekhanicheskiye puti povysheniya effektivnosti lechebnykh manipulyatsiy vracha-stomatologa-terapevta [Biomechanical ways of increasing the efficiency of therapeutic manipulations of a dentist-therapist]. *SOBOR-KAFEDRA. Stomatologicheskoye obrazovaniye*. 2017; 62: 42-44. [Russian]
10. Plessas A. The role of ergonomic saddle seats and magnification loupes in the prevention of musculoskeletal disorders. A systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2018 Nov; 16(4): 430-440. doi: 10.1111/idh.12327
11. El-Sallamy RM, Atlam SA, Kabbash I, El-Fatah SA, El-Flaky A. Knowledge, attitude, and practice towards ergonomics among undergraduates of Faculty of Dentistry, Tanta University, Egypt. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Nov; 25(31): 30793-30801. doi: 10.1007/s11356-017-8615-3
12. Bos-Huizer JJ, Bolderman FW. Ergonomic movement in dentistry. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2014; 121(2): 106. PMID: 24640298. doi: 10.5177/ntvt.2014.02.13101
13. Koval'skiy VL. *Algoritmy organizatsii i tekhnologii okazaniya osnovnykh vidov stomatologicheskoy pomoshchi* [Algorithms of organization and technologies for rendering the main types of dental care]. M: Meditsinskaya kniga; 2004. 180 p. [Russian]

УДК 616.31;617.52-089,616.31-053.2/5

ДИСКРЕТНО-СОБЫТИЙНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРИАНГУЛЯЦИОННЫХ СООТНОШЕНИЙ СОСТАВЛЯЮЩЕГО РАБОЧЕГО ПРОЦЕССА СТОМАТОЛОГА ПРИ ЕНДОДОНТИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЯХ

Костенко Э. Я., Ратушный Р. И., Богдан И. М., Белинский А. Я., Костенко С. Б.

Резюме. На сегодняшний день в современной стоматологии одним из актуальных задач является повышение уровня производительности труда врача-стоматолога, с сохранением его психического и физического здоровья. Для поисков рационального решения данного вопроса большое внимание уделяют эргономике, которая направлена на охрану труда врачей, повышение эффективности и качества их работы, создание для них оптимальных рабочих условий, обеспечения безопасности и комфорта для пациентов, а также на разработку новейшего стоматологического оборудования.

Цель исследования - описать клинко-экспериментальное прогнозирование влияния производных эргономики работы стоматологов на результат эндодонтических манипуляций.

Методы исследования: целевые методы исследования, в частности Rapid Entire Body Assessment (REBA) и Rapid Upper Limb Assessment (RULA), программное обеспечение Tecnomatix Jack (Siemens), StatPlusPro для Windows.

Предмет исследования: исследуемая выборка из 32 врачей-стоматологов (17 стоматологов мужского пола (53,13%) и 15 стоматологов женского пола (46,88%), которые обеспечивают стоматологический прием на базе Университетской стоматологической поликлиники, а также в рамках других клинических баз медицинского факультета ГБУЗ «Ужгородский национальный университет».

Результаты. Анализируя конечные результаты выполненных ятрогенных вмешательств, наблюдается непосредственное влияние эргономики работы, обоснованное наличием доказанных зависимостей между интегральным показателем качества обеспеченной стоматологической реабилитации и процессуально-мануально-ассоциированными составляющими лечебного процесса. Несоблюдение базовых принципов эргономики при проведении различных стоматологических манипуляций доказательно связано с изменениями патологического характера в работе опорно-двигательного аппарата врача-стоматолога, однако до сих пор отмечается дефицит данных о наличии влияния вышеуказанных изменений на количественные и качественные показатели эффективности и прогнозируемости проведенного лечения.

Внимания требует анализ влияния эргономических особенностей работы врачей-стоматологов на результат выполненного эндодонтического лечения зубов и постэндодонтического их восстановления с учетом исходной сложности выполнения манипуляций данного типа. Значительное влияние на это имеют анатомические вариации строения эндодонта, ограниченная визуализация рабочего поля, необходимость обеспечения обязательной изоляции области вмешательства и перманентного контроля за отсутствием контаминации структур эндодонтов в ходе лечения, топографические особенности отдельных зубов (моляров, в частности), особенности работы и физические характеристики механических (ротационных) и ручных эндодонтических инструментов.

Осложнения, которые могут возникнуть в результате проведенного эндодонтического лечения, непосредственно влияют на прогноз функционирования зубного ряда как сложной биомеханической системы зубочелюстного аппарата в случаях дальнейшего постэндодонтического восстановления зубов прямыми или косвенными реставрациями, а также при использовании их в качестве опор будущих коронок, а также съемных и несъемных типов ортопедических конструкций. В случаях фиксации мостовидных протезов на эндодонтически пролеченные зубы, возникновение ятрогенно-ассоциированных осложнений, обусловленных биомеханическими и биологическими свойствами эндодонта, связаны со снижением прогноза успешности и уровня выживания всей протетической конструкции в целом, а не одной независимой единицы зубного ряда.

Вывод. Прогнозирование рисков, ассоциированных с развитием ошибок и осложнений в ходе эндодонтического лечения, а также их минимизация за счет применения различного типа превентивных мер остается актуальным научно-практическим вопросом не только терапевтической, но и ортопедической стоматологии.

Ключевые слова: эргономика работы, врач-стоматолог, эндодонт, постэндодонтичне восстановление, протокол лечения.

UDC616.31;617.52-089,616.31-053.2/5

Discrete-Event Simulation of the Triangular Relations of the Components of the Working Process of a Dentist Doctor in Endodontic Manipulations

Kostenko Ye. Ya, Ratushniy R. I., Bogdan I. M., Bilynsky O. Ya., Kostenko S. B.

Abstract. Today in modern dentistry one of the urgent tasks is to increase the level of productivity of the dentist, while maintaining his or her mental and physical health. To find a rational solution to this issue, much attention is paid to ergonomics, which is aimed at protecting the work of doctors, improving the efficiency and quality of their work, creating optimal working conditions for them, ensuring safety and comfort for patients, and developing the latest dental equipment.

The purpose of the study is to describe the clinical and experimental forecasting of the influence of ergonomics derivatives of dentists on the result of endodontic manipulations.

Materials and methods. The methods, which were used, are targeted research methods, in particular Rapid Entire Body Assessment and Rapid Upper Limb Assessment, software Tecnomatix Jack (Siemens), StatPlusPro for Windows. The subject of research: a sample of 32 dentists (17 male dentists) (53.13%) and 15 female dentists (46.88%), who provide dental care on the basis of the University Dental Clinic, as well as in within other clinical bases of the dental faculty of Uzhhorod National University.

Results and discussion. Analyzing the final results of iatrogenic interventions, there is a direct impact of ergonomics, justified by the presence of proven relationships between the integrated quality indicator of dental rehabilitation and procedural-manual-associated components of the treatment process. Non-compliance with the basic principles of ergonomics during various dental manipulations is evidence of changes in the pathological nature of the musculoskeletal system of the dentist, but there is still lack of data on the impact of the above changes on quantitative and qualitative indicators of effectiveness and predictability of treatment.

Considerable attention needs to be paid to the analysis of the influence of ergonomic features of dentists' work on the result of endodontic treatment of teeth and their post-endodontic restoration, taking into account the initial complexity of this type of manipulation. As this is significantly influenced by anatomical variations in the structure of the endodontic, limited visualization of the working field, the need to ensure mandatory isolation of the intervention and permanent control over the absence of contamination of endodontic structures during treatment, topographic features of individual teeth (molars, in particular), features and physical characteristics of mechanical (rotational) and manual endodontic instruments.

Conclusion. Occurrence of complications arising from endodontic treatment directly affect the prognosis of the dentition as a complex biomechanical system of the dental apparatus in cases of further post-endodontic restoration of teeth by direct or indirect restorations, as well as when using them as supports for future crowns, and also removable and non-removable types of orthopedic structures. In cases of fixation of bridges on endodontically treated teeth, the emergence of iatrogenic-associated complications due to biomechanical and biological properties of the endodontic, is associated with a decrease in the prognosis of success and survival of the entire prosthetic structure as a whole, rather than one independent unit of the tooth.

Based on this, predicting the risks associated with the development of errors and complications during endodontic treatment, as well as their minimization through the use of various types of preventive measures remains an important scientific and practical issue not only therapeutic but also orthopedic dentistry.

Keywords: ergonomics of work, dentist, endodontist, post-endodontic restoration, treatment protocol.

ORCID and contributionship:

Yevhen Ya. Kostenko : 0000-0003-4153-5338 ^{A,E,F}

Ruslan I. Ratushnyi : 0000-0002-6645-5986 ^{B,C,D}

Ivan M. Bogdan : 0000-0002-0948-5548 ^{B,C}

Oleksandr Ya. Bilynsky : ^{B,C}

Svitlana B. Kostenko : 0000-0002-4590-2863^{B,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Ruslan I. Ratushnyi

Uzhhorod National University,

Department of Orthopedic Dentistry

16, University St., Uzhhorod 88000, Ukraine

tel: +380682033191, e-mail: rus.ratusu.rus@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.277

УДК 616-07+616.314.163-07

Лисоконь Ю. Ю.¹, Іськів М. О.¹, Лучинський М. А.²

ДИНАМІКА РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНІ ФОРМИ АПІКАЛЬНОГО ПЕРІОДОНТИТУ В ВІДДАЛЕНІ ЛІКУВАЛЬНІ ТЕРМІНИ

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Мета роботи. Оцінити ефективність запропонованого лікування на основі змін рентгенологічних показників у хворих з деструктивними формами апікальних періодонтитів у віддалені лікувальні терміни.

У ході дослідження було обстежено та проліковано 185 хворих з деструктивними формами апікального періодонтиту, розподілених на 4 групи в залежності від вибору метода лікування. Вимірювання розмірів вогнища ураження у кістковій тканині (для уражень округлої форми) проводили за формулою: $S = \pi r^2$; для уражень еліпсоподібної форми: $S = \pi ab$, де $\pi = 3,14$; r – радіус круга; a – значення більшої півосі еліпсу; b – довжина малої півосі еліпсу.

Рентгенологічна оцінка результатів лікування хворих IV групи, у яких при лікуванні деструктивних форм апікального періодонтиту застосовували запропоновану композицію («ЗТП + mp3 Osteo-Biol») через 12 місяців досліджень показала, що у 29 хворих (61,70 %) вогнища деструкції кісткової тканини апікальної зони не візуалізувались; у 14 осіб (29,79 %) вогнища остеопорузу кісткової тканини в апікальній ділянці були площею 1,5 мм² і менше. Водночас, у пролікованих IV групи вогнища ураження розміром від 1,6 мм² до 30 мм² не ідентифікувались. Водночас, визначали зменшення кількості пролікованих з площами ураження: 31–40 мм² – у 2,0 рази; 41–50 мм² – у 3,0 рази та 51 мм² і більше – у 1,5 рази.

Через 12 місяців спостережень у хворих IV групи, Rtg бальна оцінка деструкції кісткової тканини складала $4,27 \pm 0,61$ бали, що було вірогідно вище, ніж у хворих I, II, p, p₁ < 0,01, та III груп дослідження, p₂ < 0,05. Звертало увагу, що при площах ураження кісткової тканини періапікальної ділянки від 1,6 мм² до 30 мм², Rtg бальна оцінка зі значенням $5,0 \pm 0,71$ бали, вказувала на повне відновлення структури кісткової тканини; від 31 мм² до 50 мм² – на редукцію періапікального процесу більше 1/2 та при площі 51 мм² і більше – на редукцію періапікального процесу від 1/3 до 1/2.

Ключові слова: деструктивні форми апікальних періодонтитів, рентгенографія, кісткова тканина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробка нових індивідуалізованих підходів до діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у пацієнтів із первинними та вторинними ураженнями тканин порожнини рота на основі вивчення їх патогенетичних механізмів». № державної реєстрації 0117U003024.

Вступ. Проблема лікування періодонтитів є однією з важливих і не повністю вирішених завдань терапевтичної стоматології [1]. Це пов'язано зі значною поширеністю цього захворювання, складністю і трудомісткістю лікарських маніпуляцій, великим відсотком невдач і ускладнень при лікуванні, а також частою відсутністю стабільності результатів, отриманих при використанні відомих методів лікування [2].

Періапікальний запальний процес є найбільш частою патологією періапікальних структур зубів [3]. Апікальний періодонтит є наслідком пенетрації інфекції крізь ендодонтичний простір та представляє собою відповідь організму на ворожу мікробну активність [4]. Визначається він, зазвичай, як осередкове запалення з резорбцією твердих тканин та деструкцією періапікальних структур [5].

Виявлення періапікальних кісткових змін традиційно є найбільш важливим і частим завданням рентгенологічного дослідження у терапевтичній стоматології [6]. Тому все вище перелічене спонукало нас до проведення цього дослідження

Мета роботи – оцінити ефективність запропонованого лікування на основі змін рентгенологічних показників у хворих з деструктивними формами апікальних періодонтитів у віддалені лікувальні терміни.

Матеріал та методи дослідження. У ході дослідження було обстежено та проліковано 185 хворих з деструктивними формами апікального періодонтиту (ДФАП), які проходили лікування на базі кафедри терапевтичної стоматології ЛНМУ імені Данила Галицького в 2020-2021 рр.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви

ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Пацієнти, які звернулись зі скаргами на наявність каріозної порожнини, зміни кольору зуба, дискомфорт при накушуванні, тощо, були розподілені на 4 групи. I група (контрольна) – 46 хворих, де лікування дистрофічних форм апікального періодонтиту проводилось за загальноприйнятою методикою відповідно до наказу МОЗ України № 566 від 23.11.2004 року «Хронічний апікальний періодонтит постійного зуба». II група – 45 осіб, де для лікування у перше відвідування, проводилась тимчасова obturaція кореневих каналів пастою «Каласепт» («Nordiska Dental», Швеція). Хворим III групи (47 осіб) проводилось лікування методом заапікальної терапії. Після промивання і висушування каналу, за верхівку кореня, за допомогою каналонаповнювача і К-файлу № 20 виводили аутологічну збагачену тромбоцитами плазму крові. У IV групі (47 хворих) техніка ендодонтичної обробки кореневих каналів була такою ж, як у групі III. Після промивання і висушування каналу за допомогою каналонаповнювача і К-файлу № 20 виводили суміш ЗТП і кортикально-губчастої, попередньо зволоженої кісткової суміші «mp3, Osteobiol» («Tecno», Італія).

Постійне пломбування кореневого каналу здійснювали за методикою «холодної» латеральної конденсації гутаперчевим штифтом з сілером «2 Seal» під рентгенологічним контролем.

За для контролю ефективності лікування застосовували: ортопантомограма цифрова на рентгеноапараті «ORTHOPHOSXG 3 Dredy» (Sirona, Німеччина), і внутрішньоротова прицільна дигітальна рентгенографія зуба радіовізіографом «Sidexis» (Sirona, Німеччина), дентальним рентгенапаратом «Heliodont PLUS» (Sirona, Німеччина). Вимірювання розмірів вогнища ураження у кістковій тканині (KB) (для уражень округлої форми) проводили за формулою: $S = \pi r^2$; для уражень еліпсоподібної форми: $S = \pi ab$, де $\pi = 3,14$; r – радіус круга; a – значення більшої півосі еліпсу; b – довжина малої півосі еліпсу [7, 8].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica» [9].

Результати дослідження та їх обговорення.

Через 6 місяців після obturaції кореневих каналів у хворих I групи (контрольна) при курації ДФАП за загальноприйнятою методикою, візуально на Rtg знімках, відзначали зменшення кількості обстежених з вогнищами деструкції КТ апікальної ділянки. При цьому, відзначено зменшення кількості осіб з площею ураження 1,6–10 мм² у 1,6 рази на тлі збільшення кількості хворих з площею деструкції КТ 11–20 мм² та 41–50 мм² – у 1,3 рази, 21–30 мм² – у 1,5 рази та 31–40 мм² – у 1,2 рази, стосовно даних попереднього терміну спостереження, що може вказувати на прогресування деструктивних явищ КТ у періапікальній ділянці (табл. 1). При цьому, у даний термін досліджень у хворих даної групи не візуалізували явищ остеопору у апікальній ділянці менше 1,6 мм².

У досліджуваних II групи, у яких obturaція кореневих каналів здійснювалась матеріалом «Каласепт», через 6 місяців спостережень, кількість хворих з вогнищами деструкції КТ апікальної ділянки 1,6–20 мм не змінювалась (37,78 %), при зменшенні кількості осіб з вогнищами деструкції 11–20 мм у 1,6 рази стосовно даних через 3 місяці після лікування. Водночас, візуально відзначали зростання кількості обстежених з площею вогнищ деструкції 21–30 мм², 31–40 мм² та 41–50 мм² у 1,7 рази, у 1,5 рази та у 1,2 рази, відповідно. Дана тенденція, ймовірно може вказувати на позитивний ефект застосування «Каласепт» при лікуванні невеликих за площею (1,6–10 мм²) вогнищ деструкції КТ апікальних ділянок.

Таблиця 1 – Площа вогнищ деструкції кісткової тканини апікальної зони у хворих груп дослідження через 6 місяців після лікування

Групи дослідження	Площа вогнищ деструкції кісткової тканини апікальної зони, мм ²						
	1,5 і менше	1,6–10	11–20	21–30	31–40	41–50	51 і більше
I група (контрольна) (n=46)	–	$\frac{12}{26,09}$	$\frac{14}{30,43}$	$\frac{6}{13,04}$	$\frac{6}{13,04}$	$\frac{4}{8,70}$	$\frac{4}{8,70}$
II група («Каласепт») (n=45)	–	$\frac{17}{37,78}$	$\frac{8}{17,78}$	$\frac{5}{11,10}$	$\frac{6}{13,33}$	$\frac{6}{13,33}$	$\frac{3}{6,67}$
III група (ЗТП) (n=47)	$\frac{7}{14,89}$	$\frac{18}{38,30}$	$\frac{5}{10,64}$	$\frac{4}{8,52}$	$\frac{4}{8,52}$	$\frac{4}{8,52}$	$\frac{5}{10,64}$
IV група («ЗТП + mp3 Osteobiol») (n=47)	$\frac{19}{40,43}$	$\frac{16}{34,04}$	$\frac{3}{6,38}$	$\frac{1}{2,13}$	$\frac{2}{4,26}$	$\frac{3}{6,38}$	$\frac{3}{6,38}$

Через 6 місяців, у досліджуваних III групи з ДФАП, у яких obturaція кореневих каналів супроводжувалась попереднім виведенням у періапикальний простір ЗТП, у 7 пролікованих (14,89 %) площа вогнищ остеопору дорівнювала 1,5 і менше мм², при зменшенні кількості осіб з площею деструкції КТ апікальної ділянки: 1,6 – 20 мм² – у 1,3 рази; 21–30 мм² – у 1,4 рази; 31–40 мм² – у 1,2 рази, що вказувало на позитивні зміни редукції кісткової тканини в апікальній ділянці при площі ураження 1,6–40 мм².

При оцінці Rtg-знімків у пролікованих IV групи, де для obturaції кореневих каналів застосовувалась запропонована нами композиція («ЗТП + mp3 OsteoBiol»), через 6 місяців спостережень, у 19 осіб (40,43 %) візуалізували вогнища деструкції КТ апікальної ділянки 1,5 і менше мм². Характерним для даної групи осіб було зменшення їх кількості при вогнищах деструкції КТ площею: 1,6 – 20 мм² – у 1,7 рази; 21–30 мм² – у 2,0 рази; 31–40 мм² – у 2,5 рази; 41–51 і більше мм² – у 1,3 рази. Слід зазначити, що дана тенденція переконливо засвідчує суттєву редукцію КТ періапикальної ділянки у хворих IV групи, та свідчить на користь адекватності застосованої терапії з використанням запропонованої нами остеотропної композиції.

Рентгенологічна бальна оцінка деструкції кісткової тканини апікальної зони через 6 місяців після лікування (табл. 2) показала її зростання у хворих, незалежно від способів лікування ДФАП. У досліджуваних I групи середнє значення Rtg бальної оцінки дорівнювало 0,66±0,08 бали і коливалось від 1,98±0,12 бали при площі деструкції КТ 1,6–10 мм² до 0,16±0,02 бали при вогнищах деструкції розміром 31–40 мм². У осіб II групи середнє значення Rtg бальної оцінки вогнищ деструкції

КТ апікальної зони було у 1,3 рази більше, ніж у хворих I групи (0,85±0,11 бали проти 0,66±0,08 бали, $p>0,05$) і характеризувалось більш високими балами: від 2,09±0,26 бали, $p>0,05$, при площі ураження 1,6–10 мм² до 0,17±0,02 бали, $p<0,01$, при вогнищах остеопору 41–50 мм².

Через 6 місяців досліджень у пролікованих III групи, середнє значення Rtg бальної оцінки кісткової тканини складало 1,60±0,14 бали та було у 2,4 рази та у 1,9 рази вище, ніж у представників I та II груп дослідження, відповідно, $p, p_1<0,01$. При цьому, найвищі Rtg бальні оцінки досліджувались у хворих з площею вогнищ деструкції КТ: 1,6–10 мм² – 3,40±0,30 бали та 11–20 мм² – 3,12±0,27 бали, $p, p_1<0,01$, що вказувало на редукцію періапикального процесу від 1/3 до 1/2. Найменші значення Rtg бальної оцінки фіксувались при площі вогнищ остеопору 31–40 мм² (0,80±0,10 бали, $p<0,01$; $p_1<0,05$) та 41–50 бали (0,48±0,06 бали, $p, p_1<0,01$).

Через 6 місяців досліджень у пролікованих IV групи Rtg бальна оцінка КТ апікальної зони була найбільшою (3,30±0,41 бали, $p, p_1, p_2<0,01$) та перевищувала аналогічні дані: у I групі – у 5,0 рази; у II групі – у 3,9 рази та у III групі – у 2,1 рази. При цьому, значення Rtg бальної оцінки 4,22±0,53 бали при площі деструкції 1,6–10 мм² та 4,00±0,50 бали при площі вогнищ остеопору 11–20 мм², $p, p_1<0,01$, свідчили про редукцію періапикального процесу більше 1/2; при площі вогнищ ураження розміром 21–30 мм² (3,72±0,47 бали) та 31–40 мм² (3,16±0,40 бали), $p, p_1, p_2<0,01$, вказували на редукцію періапикального процесу від 1/3 до 1/2; та при площі остеопору 41–50 мм² (2,82±0,35 бали, $p, p_1, p_2<0,01$) – на редукцію періапикального процесу на 1/3.

Таблиця 2 – Рентгенологічна бальна оцінка деструкції кісткової тканини апікальної зони у хворих груп дослідження через 6 місяців після лікування

Група дослідження	Площа вогнищ деструкції кісткової тканини апікальної зони, мм ²					
	1,6–10	11–20	21–30	31–40	41–50	51 і більше
I група (контрольна) (n=46)	1,98±0,12	1,55±0,07	0,28±0,04	0,16±0,02	0	0
Середнє значення	0,66±0,08					
II група («Каласепт») (n=45)	2,09±0,26	1,81±0,23	0,53±0,07°	0,49±0,06°	0,17±0,02	0
Середнє значення	0,85±0,11					
III група (ЗТП) (n=47)	3,40±0,30°,*	3,12±0,27°,*	1,84±0,11°,*	0,80±0,10°,**	0,48±0,06°,*	0
Середнє значення	1,60±0,14°,*					
IV група („ЗТП + mp3 OsteoBiol”) (n=47)	4,22±0,53°,*	4,00±0,50°,*	3,72±0,47°,*,■	3,16±0,40°,*,■	2,82±0,35°,*,■	1,86±0,23
Середнє значення	3,30±0,41°,*,■					

Примітки: ° $p<0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи; * $p_1<0,01$; ** $p_1<0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних II групи («Каласепт»); ■ $p_2<0,01$; ■ $p_2<0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних III групи (ЗТП).

Через 1 рік спостережень візуальна оцінка площі вогнищ деструкції кісткової тканини апікальної зони у хворих груп дослідження з ДФАП показала (табл. 3), що у пролікованих I групи, у яких застосовувались загальноприйняті методи курації захворювання, вогнищ ураження 1,5 мм² і менше не спостерігалось. Водночас, досліджено зменшення кількості осіб з розмірами остеопору: 1,6–10 мм² – у 1,2 рази та 11–20 мм² – у 1,4 рази стосовно аналогічних даних попереднього

терміну спостереження. Звертало увагу, що через 12 місяців визначалось збільшення кількості пролікованих при площі деструкції КТ: 21–30 мм² – у 1,3 рази; 31–40 мм² і 51 мм² і більше – у 1,2 рази та 41–50 мм² – у 1,5 рази. Даний процес може вказувати на відсутність редукції періапикального процесу при площі остеопору КТ від 21 мм² до 51 мм² і більше, при позитивному впливі традиційних лікувальних заходів при менших розмірах площі деструкції КТ апікальної ділянки при ДФАП.

Через 1 рік досліджень, у осіб II групи, де обтурація кореневих каналів проводилась з використанням «Каласепт» відсутності вогнищ деструкції не спостерігалось; у 7 хворих (15,56 %) візуалізувались вогнища деструкції КТ площею 1,5 мм² і менше, при зменшенні кількості пролікованих з ураженнями КТ 1,6–10 мм² і 11–20 мм² у 2,1 рази та у 1,14 рази, відповідно. При цьому, досліджувалось збільшення кількості пролікованих з площею деструкції КТ періапикальної ділянки: 21–30 мм² і 31–40 мм² – у 1,2 рази; 51 мм² і більше – у 1,3 рази. Отже, застосування «Каласепт» для обтурації кореневих каналів у осіб II групи позитивно впливало на вогнища деструкції КТ апікальної ділянки невеликих розмірів (менше 1,6 мм² до 20 мм²), і не здійснювало позитивного впливу при площі ураження більше 20 мм².

У хворих III групи, у яких обтурації кореневих каналів передувало заапикальне виведення ЗТП, через 1 рік досліджень у 8 хворих (17,02 %) явища деструкції КТ періапикальної ділянки були відсутні; зростала кількість пролікованих з площею остеопору 1,5 мм² і менше – у 1,9 рази та при 11–20 мм² – у 1,2 рази. Даний процес супроводжувався зменшенням кількості осіб з площею деструкції КТ: 1,6–10 мм² – у 2,6 рази; 21–30 мм², 31–40 мм²,

Таблиця 3 – Площа вогнищ деструкції кісткової тканини апікальної зони у хворих груп дослідження через 12 місяців після лікування

Групи дослідження	Площа вогнищ деструкції кісткової тканини апікальної зони, мм ²							
	0	1,5 і менше	1,6–10	11–20	21–30	31–40	41–50	51 і більше
I група (контрольна) (n=46)	–	–	$\frac{10}{21,74}$	$\frac{10}{21,74}$	$\frac{8}{17,39}$	$\frac{7}{15,22}$	$\frac{6}{13,04}$	$\frac{5}{10,87}$
II група («Каласепт») (n=45)	–	$\frac{7}{15,56}$	$\frac{8}{17,78}$	$\frac{7}{15,56}$	$\frac{6}{13,33}$	$\frac{7}{15,56}$	$\frac{6}{13,33}$	$\frac{4}{8,89}$
III група (ЗТП) (n=47)	$\frac{8}{17,02}$	$\frac{13}{27,66}$	$\frac{7}{14,89}$	$\frac{6}{12,77}$	$\frac{3}{6,38}$	$\frac{3}{6,38}$	$\frac{3}{6,38}$	$\frac{4}{8,51}$
IV група («ЗТП + mp3 OsteoBiol») (n=47)	$\frac{29}{61,70}$	$\frac{14}{29,79}$	–	–	–	$\frac{1}{2,12}$	$\frac{1}{2,12}$	$\frac{2}{4,26}$

41–50 мм², 51 мм² і більше – у 1,3 рази. У цілому, проведене лікування ДФАП у даній групі можливо вважати позитивним унаслідок відсутності і зменшення кількості пролікованих з різними за площею вогнищами деструкції КТ періапикальної ділянки.

Рентгенологічна оцінка результатів лікування хворих IV групи, у яких при лікуванні ДФАП застосовували запропоновану нами композицію («ЗТП + mp3 OsteoBiol») через 12 місяців досліджень показала, що у 29 хворих (61,70 %) вогнища деструкції КТ апікальної зони не візуалізувались; у 14 осіб (29,79 %) вогнища остеопору КТ в апікальній ділянці були площею 1,5 мм² і менше. Водночас, у пролікованих IV групи вогнища ураження розміром від 1,6 мм² до 30 мм² не ідентифікувались. Водночас, визначали зменшення кількості пролікованих з площами ураження: 31–40 мм² – у 2,0 рази; 41–50 мм² – у 3,0 рази та 51 мм² і більше – у 1,5 рази.

Рентгенологічна бальна оцінка деструкції КТ апікальної ділянки у хворих з ДФАП через 12 місяців після проведеного лікування показала (табл. 4) зростання як середніх значень, так і їх даних у залежності від площі вогнищ деструкції періапикальної зони. Встановлено, що у осіб I (контрольної) групи середнє значення становило 1,32±0,19 бали та збільшилось у 2,0 рази стосовно даних попереднього терміну дослідження (0,66±0,08 бали). При цьому, Rtg-бальна оцінка при площі деструкції КТ 1,6–10 мм² (2,64±0,38 бали) та 11–20 мм² (2,28±0,33 бали) вказувала на редукцію періапикального процесу на 1/3. Звертало увагу, що при розмірах остеопору апікальної ділянки від 21 мм² до 40 мм² Rtg бальна оцінка свідчила про відсутність явищ редукції, а при 41 мм² до 51 мм² і більше – про подальший деструктивний процес.

У осіб II групи середнє значення Rtg бальної оцінки деструкції КТ збільшилось у 2,2 рази

Таблиця 4 – Рентгенологічна бальна оцінка деструкції кісткової тканини апікальної зони у хворих груп дослідження через 12 місяців після лікування

Група дослідження	Площа вогнищ деструкції кісткової тканини апікальної зони, мм ²					
	1,6–10	11–20	21–30	31–40	41–50	51 і більше
I група (контрольна) (n=46)	2,64±0,38	2,28±0,33	1,74±0,25	1,25±0,18	0	0
Середнє значення	1,32±0,19					
II група («Каласепт») (n=45)	3,29±0,47	2,77±0,40	2,02±0,29	1,84±0,26	1,06±0,15	0
Середнє значення	1,83±0,26					
III група (ЗТП) (n=47)	5,0±0,71°, **	4,85±0,69°, **	4,05±0,58°, *	3,60±0,51°, *	2,14±0,31°, *	1,74±0,25°, *
Середнє значення	3,56±0,51°, *					
IV група («ЗТП + mp3 OsteoBioI») (n=47)	5,0±0,71°, **	5,0±0,71°, **	5,00±0,71°, *	4,95±0,59°, *	4,70±0,53°, *	3,23±0,40°, *
Середнє значення	4,64±0,61°, **, *					

Примітки: °р <0,01; °°р <0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних I групи; *р₁ <0,01; **р₁ <0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних II групи; **р₂ <0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних III групи.

стосовно даних попереднього терміну дослідження (1,83±0,26 бали, р>0,05 проти 0,85±0,11 бали). Звертало увагу, що при площі деструкції КТ 1,6–10 мм² значення Rtg бальної оцінки (3,29±0,47 бали, р>0,05) вказували на процес редукції періапікальної ділянки від 1/3 до 1/2; при вогнищах ураження 11–20 мм² та 21–30 мм² (2,77±0,40 бали та 2,02±0,29 бали, р>0,05) – фіксували редукцію періапікального процесу на 1/3. При збільшенні розмірів ураження КТ (31–50 мм²) відзначали відсутність редукції періапікального процесу, а у вогнищах 51 мм² і більше – прогресування явищ деструкції КТ.

У пролікованих III групи Rtg бальна оцінка деструкції кісткової тканини дорівнювала 3,56±0,51 бали, р, р₁ <0,01, та збільшувалась у 2,2 рази стосовно даних попереднього терміну дослідження. Звертало увагу, що при площах ураження 1,6–10 мм² об'єктивізували повне відновлення структури кісткової тканини, яке характеризувалось бальною Rtg оцінкою 5,0±0,71 бали, р <0,01, р₁ <0,05. Rtg бальна оцінка при площі вогнищ деструкції: 11–20 мм² (4,85±0,69 бали, р <0,01, р₁ <0,05) та 21–30 мм² (4,05±0,58 бали, р, р₁ <0,01) свідчила на користь редукції періапікального процесу більше 1/2; 31–40 мм² (3,60±0,51 бали, р, р₁ <0,01) – про процес редукції від 1/3 до 1/2, при 41–50 мм² (2,14±0,31 бали, р <0,01, р₁ <0,05) – редукцію періапікального процесу на 1/3; при 51 мм² і більше (1,74±0,25 бали, р, р₁ <0,01) – про відсутність явищ редукції у вогнище остеопорозу.

Через 12 місяців спостережень у хворих IV групи, Rtg бальна оцінка деструкції кісткової тканини складала 4,27±0,61 бали, що було вірогідно вище, ніж у хворих I, II, р, р₁ <0,01, та III груп дослідження, р₂ <0,05. Звертало увагу, що при площах ураження КТ періапікальної ділянки від 1,6 мм² до 30 мм²,

Rtg бальна оцінка зі значенням 5,0±0,71 бали, вказувала на повне відновлення структури кісткової тканини; від 31 мм² до 50 мм² – на редукцію періапікального процесу більше 1/2 та при площі 51 мм² і більше – на редукцію періапікального процесу від 1/3 до 1/2.

Обговорення отриманих результатів. Рентгенологічна характеристика періодонтиту неспецифічна [10] і не може служити основою для виділення морфологічних типів періодонтиту, що нерідко спостерігається в клінічній практиці, проте дає змогу інформативно та своєчасно візуалізувати зміни в кістковій тканині. Порівняльні рентгенологічні дослідження, проведені Ricucci, D та співавторами [11], на матеріалі розтину показали, що за знімками найчастіше вдається диференціювати не лише стадію запального процесу а й ефективність проведеного лікування. Це робиться на базі чіткості контурів вогнища резорбції, характеру трабекулярного малюнку біля нього, виявлення лізису або гіперцементозу коренів.

В результаті проведеного нами лікування ДФАП у IV групі дані котрі ми отримали переконливо доводять ефективність застосування ЗТП та остеопластичного матеріалу „mp3 OsteoBioI”, що підкреслюється 61,70 % пролікованих з повним відновленням структури кісткової тканини і формуванням кортикальної пластини.

Інші автори досліджували дані, отримані при проведенні контактної прицільної рентгенографії та ортопантомографії для лікування хронічного апікального періодонтиту у зоні молярів і порівнювали їх з параметрами комп'ютерної томографії як найбільш інформативними для діагностики вказаного патологічного процесу. Науковці зазначили, що оцінка патологічного процесу за допомогою контактної прицільної рентгенографії та

ортопантомографії повинна бути ретельною, оскільки можлива наявність ряду артефактів на знімку, що може призвести до некоректних висновків [12].

Висновки. Отже у результаті застосування запропонованого нами лікування у хворих IV групи повне відновлення структури кісткової тканини було досягнуто при деструкції апікальної зони площею від 1,6 до 30 мм² з середньою Rtg бальною оцінкою – 4,64±0,61, $p, p_1, p_2 < 0,01$. При цьому,

у осіб решта груп дані рентгенологічного дослідження були менш виражені, а Rtg бальна оцінка була нижче, ніж у IV групі: у 3,5 рази – у I групі; у 2,5 рази – у II групі, $p > 0,05$, та у 1,3 рази – у III групі, $p, p_1 < 0,01$.

Перспектива подальших досліджень. Планується провести ще ряд клінічних та лабораторних досліджень для остаточної оцінки ефективності запропонованої нами терапії за для лікування деструктивних форм апікального періодонтиту.

References

1. Masthoff M, Gerwing M, Masthoff M, Timme M, Kleinheinz J, Berninger M, et al. Dental Imaging - A basic guide for the radiologist. Dentale Bildgebung – Eine Einführung für den Radiologen. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2019; 191(3): 192–198. PMid: 29913523. doi: 10.1055/a-0636-4129
2. Fonseca Tavares WL, Diniz Viana AC, de Carvalho Machado V, Feitosa Henriques LC, Ribeiro Sobrinho AP. Guided Endodontic Access of Calcified Anterior Teeth. *Journal of endodontics*. 2018; 44(7): 1195–1199. PMid: 29941111. doi: 10.1016/j.joen.2018.04.014
3. Meirinhos J, Martins J, Pereira B, Barua A, Gouveia J, Quaresma SA, et al. Prevalence of apical periodontitis and its association with previous root canal treatment, root canal filling length and type of coronal restoration - a cross-sectional study. *International endodontic journal*. 2020; 53(4): 573–584. PMid: 31749154. doi: 10.1111/iej.13256
4. Tibúrcio-Machado CS, Michelon C, Zanatta FB, Gomes MS, Marin JA, Bier CA. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *International endodontic journal*. 2021; 54(5): 712–735. PMid: 33378579. doi: 10.1111/iej.13467
5. Jang YE, Kim BS, Kim Y. Clinical Factors Associated with Apical Periodontitis Visible on Cone-beam Computed Tomography but Missed with Periapical Radiographs: A Retrospective Clinical Study. *Journal of endodontics*. 2020; 46(6): 832–838. PMid: 32295704. doi: 10.1016/j.joen.2020.03.005
6. Friedman S, Abitbol S, Lawrence HP. Treatment outcome in endodontics: the Toronto Study. Phase 1: initial treatment. *Journal of endodontics*. 2003; 29(12): 787–793. PMid: 14686806. doi: 10.1097/00004770-200312000-00001
7. Zehnder MS, Connert T, Weiger R, Krastl G, Kühl S. Guided endodontics: accuracy of a novel method for guided access cavity preparation and root canal location. *International endodontic journal*. 2016; 49(10): 966–972. PMid: 26353942. doi: 10.1111/iej.12544
8. Hussein FE, Liew AK, Ramlee RA, Abdullah D, Chong B. S. Factors Associated with Apical Periodontitis: A Multilevel Analysis. *Journal of endodontics*. 2016; 42(10): 1441–1445. PMid: 27552839. doi: 10.1016/j.joen.2016.07.009
9. Oginni AO, Adeleke AA, Chandler NP. Root canal treatment and prevalence of apical periodontitis in a nigerian adult subpopulation: a radiographic study. *Oral health & preventive dentistry*. 2015; 13(1): 85–90.
10. Weissman J, Johnson JD, Anderson M, Hollender L, Huson T, Paranjpe A, et al. Association between the Presence of Apical Periodontitis and Clinical Symptoms in Endodontic Patients Using Cone-beam Computed Tomography and Periapical Radiographs. *Journal of endodontics*. 2015; 41(11): 1824–1829. PMid: 26349581. doi: 10.1016/j.joen.2015.06.004
11. Ricucci D, Siqueira JF Jr, Loghin S, Lin LM. Repair of extensive apical root resorption associated with apical periodontitis: radiographic and histologic observations after 25 years. *Journal of endodontics*. 2014; 40(8): 1268–1274. PMid: 25069947. doi: 10.1016/j.joen.2014.01.008
12. Perlea P, Nistor C, Suciu I. Post-treatment periapical periodontitis X-ray versus CBCT - a case report. *Journal of medicine and life*. 2016; 9(1), 84–87.

УДК 616-07+616.314.163-07

ДИНАМИКА РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ДЕСТРУКТИВНЫМИ ФОРМАМИ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА В ОТДАЛЕННЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ СРОКИ

Лысоконь Ю. Ю., Иськив М. О., Лучинский М. А.

Резюме. Цель работы – оценить эффективность предложенного лечения на основе изменений рентгенологических показателей у больных с деструктивными формами апикальных периодонтитов в отдаленные лечебные сроки.

Объект и методы. В ходе исследования было обследовано и пролечено 185 больных с деструктивными формами апикального периодонтита, распределенных на 4 группы в зависимости от выбора метода лечения. Измерение размеров очагов деструкции в костной ткани (для поражений округлой формы) проводили по формуле: $S = \pi r^2$; для поражений эллиптической формы: $S = \pi ab$, где $\pi = 3,14$; r – радиус круга; a – значение большей полуоси эллипса; b – длина малой полуоси эллипса.

Результаты и выводы. Рентгенологическая оценка результатов лечения больных IV группы, у которых при лечении ДФАП применяли предложенную нами композицию («ОТП + mp3 OsteoBioI») через 12 месяцев исследований показала, что у 29 больных (61,70%) очаги деструкции костной ткани (КТ) апикальной зоны не визуализировались; у 14 человек (29,79%) очаги остеопороза КТ в апикальной области были площадью 1,5 мм² и меньше. В то же время, у пролеченных IV группы очаги поражения размером от 1,6 мм² до 30 мм² не идентифицировались. В то же время, определяли уменьшение количества пролеченных с площадями поражения 31-40 мм² – в 2,0 раза; 41-50 мм² – в 3,0 раза и 51 мм² и более – в 1,5 раза.

Через 12 месяцев наблюдений у больных IV группы, Rtg балльная оценка деструкции костной ткани составляла $4,27 \pm 0,61$ балла, что было достоверно выше, чем у больных I, II, p, $p_1 < 0,01$, и III групп исследования, $p_2 < 0,05$. Обращало внимание, что при площадях поражения КТ периапикального участка от 1,6 мм² до 30 мм², Rtg балльная оценка со значением $5,0 \pm 0,71$ балла, указывала на полное восстановление структуры костной ткани; от 31 мм² до 50 мм² – на редукцию периапикального процесса более 1/2 и при площади 51 мм² и более – на редукцию периапикального процесса от 1/3 до 1/2.

Ключевые слова: деструктивные формы апикальных периодонтитов, рентгенография, костная ткань.

UDC 616-07+616.314.163-07

Dynamics of X-Ray Indicators in Patients with Destructive Forms of Apical Periodontitis in Long-Term Treatment

Lysokon Ju. Y., Iskiv M. O., Luchinsky M. A.

Abstract. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of the proposed treatment based on changes in radiological parameters in patients with destructive forms of apical periodontitis in the long term.

Materials and methods. During the study, 185 patients with destructive forms of apical periodontitis were examined and treated. They were divided into 4 groups. Measurements of the size of the lesion in the bone tissue (for lesions of round shape) were performed by the formula: $S = \pi r^2$; for lesions of elliptical shape: $S = \pi ab$, where $\pi = 3.14$; r – the radius of the circle; a – the value of the major half-axis of the ellipse; b – the length of the small half-axis of the ellipse.

Results and discussion. When evaluating X-rays pictures in the treating group IV, where ("Platelet-Rich Plasma + mp3 OsteoBioI") was used for root canal obturation, after 6 months of observation, in 19 people (40.43%) foci of destruction of the bone tissue of the apical area of 1.5 mm² and less were visualized. It was characteristic of this group of persons that there was a decrease in their number of bone tissue destruction area in sizes: 1.6 - 20 mm² – by 1.7 times; 21 - 30 mm² – by 2.0 times; 31 - 40 mm² – by 2.5 times; 41 - 51 and more mm² – by 1.3 times. It should be noted that this trend convincingly demonstrates a significant reduction in bone tissue of the periapical area in patients of group IV, and indicates in favor of the adequacy of the applied therapy using our proposed osteotropic composition.

X-ray evaluation of the results of treatment of patients of group IV, in whom for the treatment of destructive forms of apical periodontitis our proposed composition ("Platelet-Rich Plasma + mp3 OsteoBioI") was used, after 12 months of research showed that in 29 patients (61.70%) foci of destruction of the apical area were not visualized; in 14 people (29.79%) the foci of osteoporosis bone tissue in the apical area were 1.5 mm² or less. At the same time, no lesions ranging in size from 1.6 mm² to 30 mm² were identified in the treated group IV. At the same time, we determined a decrease in the number of treated with lesion areas: 31 - 40 mm² – by 2.0 times; 41 - 50 mm² – by 3.0 times and 51 mm² and more – by 1.5 times.

After 12 months of follow-up in patients of group IV, Rtg score of bone destruction was 4.27 ± 0.61 points, which was probably higher than in patients of I, II, p, $p_1 < 0,01$, and III study groups, $p_2 < 0,05$. It was noted that at the areas of destruction of cell tissue of the periapical area from 1.6 mm² to 30 mm², Rtg score with a value of 5.0 ± 0.71 points, indicated a complete restoration of bone structure; from 31 mm² to 50 mm² – for the reduction of the periapical process more than 1/2 and for the area of 51 mm² and more – for the reduction of the periapical process from 1/3 to 1/2.

Keywords: destructive forms of apical periodontitis, radiography, bone tissue.

ORCID and contributionship:

Yulia Lysokon: 0000-0002-1722-1825 ^{A, B, D}

Mariana Iskiv: 0000-0002-7991-685X ^{C, D}

Mykhailo Luchynskyi: 0000-0001-7652-0684 ^{A, E, F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Yulia Yu. Lysokon

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,

Department of Therapeutic Dentistry

69 Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine

tel: +380973047399, e-mail: identist83@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.285

УДК 617.52/.53-002.34-089.168.1-08:616.316-008.8

Флерьянович М. С.^{1,3}, Походенько-Чудакова И. О.^{2,3}

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЯ МИКРОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ФУРУНКУЛОМ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДАХ К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ

¹Учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет»,
Витебск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

³Общественное объединение «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов
Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь

Цель работы – исследовать показатель микрокристаллизации ротовой жидкости у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области и с его помощью сравнить эффективность стандартного послеоперационного лечения указанного заболевания и лечебно-реабилитационного комплекса с использованием электрорефлексотерапии.

Объекты и методы. Наблюдали 40 пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области 18-58 лет, которые после первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага разделили на две группы по 20 человек в каждой.

Группа 1 получала стандартное противовоспалительное лечение. Группе 2 стандартное лечение было дополнено электрорефлексотерапией. Группа контроля включала 20 практически здоровых человек.

Показатель микрокристаллизации определяли по методу И. О. Походенько-Чудаковой, Ю. М. Казаковой, Н. Д. Походенько (2011) в группе контроля – однократно, в группах 1 и 2 – дважды (при поступлении пациента в стационар и на 10 сутки после проведения первичной хирургической обработки).

Полученные данные обрабатывали статистически.

Результаты. У группы контроля I тип микрокристаллизации определяли в 72 (40,0%) квадрантах, II тип – в 98 (54,4%), III тип – в 10 (5,6%).

У пациентов группы 1 при 1-ом исследовании I тип микрокристаллизации был в 17 (9,4%) квадрантах, II тип – в 53 (29,5%), и III тип – в 110 (61,1%) У лиц группы 2 I тип микрокристаллизации констатировали в 11 (6,1%) квадрантах, II тип – в 49 (27,2%), III тип – в 120 (66,7%).

На 10 сутки наблюдения у пациентов из группы 1 I тип организации кристаллов определили в 66 (36,7%) квадрантах, II тип – в 75 (41,7%), III тип – в 39 (21,6%). В тот же срок наблюдения у лиц группы 2 I тип был установлен в 66 (36,7%) квадрантах, II тип – в 93 (51,7%), III тип – в 21 (11,6%).

Значение показателя микрокристаллизации группы 1 снижалось, но это не носило направленного характера ($\chi^2=7,0$; $p=0,316$). При 2-ом исследовании ПМК был достоверно отличен от контроля ($U=0,0$; $p<0,001$), а значит не достиг нормы.

По данным группы 2, выявленная положительная динамика, носила направленный характер ($\chi^2=20,0$; $p<0,001$). При завершении лечения показатель микрокристаллизации не имел достоверных различий с контролем ($U=99,5$; $p=0,007$).

Заключение. Проведенное исследование доказывает преимущество результатов лечения группы пациентов, которым применяли электрорефлексотерапию, а также возможность использования показателя микрокристаллизации ротовой жидкости с диагностической и прогностической целью.

Ключевые слова: показатель микрокристаллизации, ротовая жидкость, фурункул, челюстно-лицевая область, инфекционно-воспалительный процесс.

Введение. Несмотря на высокий уровень развития современной медицины, по-прежнему широко распространенным воспалительным заболеванием кожи является фурункул [1, 2]. Вопросы, связанные с профилактикой и лечением данного заболевания актуальны не только для общих хирургов и дерматологов [3], но и для стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов [4]. Из всех инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области фурункулы челюстно-лицевой области составляют около 30% [5], из которых в 5-27% возможно развитие осложнений (тромбофлебит вен лица, тромбоз кавернозного синуса, сепсис и т. д.) [6, 7].

Данные многочисленных работ указывают на наличие динамического равновесия показателей ротовой жидкости (РЖ) с органами и тканями челюстно-лицевой области [8]. Очевидно, что развитие патологических процессов в области головы и

шеи находит свое отражение в гомеостазе организма пациента [9], а, следовательно, и в изменении показателей РЖ, в том числе и ее микрокристаллизации [10, 11].

В последние годы все больше внимания специалисты различных медицинских специальностей уделяют диагностическим и прогностическим тестам, основанным на исследовании кристаллов ротовой жидкости [12, 13, 14]. Исследование кристаллографии РЖ на сегодня является одним из наиболее простых, доступных и неинвазивных методов диагностики и мониторинга инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [15, 16].

В тоже время на текущий момент в доступных источниках как отечественной, так и зарубежной специальной литературы не выявлено работ, содержащих информацию об изменении микрокристаллизации РЖ у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области. Нет сведений о возможности выполнения на основании показателя микрокристаллизации ротовой жидкости сравнительной оценки эффективности применения различных комплексов лечения указанного заболевания.

Все перечисленные аргументы указывают на актуальность проведенного исследования и определяют его целесообразность.

Цель работы – исследовать показатель микрокристаллизации ротовой жидкости у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области, осуществить сравнительную оценку эффективности послеоперационного лечения указанного заболевания при использовании стандартного лечебно-реабилитационного комплекса и при включении в его состав электрорефлексотерапии (ЭРТ).

Объекты и методы исследования. В исследовании приняли участие 40 пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области, проходивших лечение в стоматологическом отделении учреждения здравоохранения (УЗ) «Витебская областная клиническая больница», возраст которых находился в пределах от 18 до 58 лет.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997) [17]. Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования, и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Проведению исследования предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Условия включения пациентов в исследование предусматривали следующие позиции: возраст старше 18 лет; диагноз – фурункул челюстно-лицевой области; отсутствие в анамнезе соматических заболеваний, травм, операций (кроме первичной хирургической обработки (ПХО), выполненной по поводу фурункула челюстно-лицевой области); высокий уровень интенсивности кариеса; удовлетворительный уровень гигиены полости рта, определяемый при помощи индекса Грина-Вермиллиона (1964); отсутствие в полости рта металлических пломб, ортопедических конструкций, дентальных имплантатов, воспалительных заболеваний периодонта (комплексный периодонтальный индекс П. А. Леуса (1988) находился в пределах 0,1-1,0, что обозначает риск развития заболевания), патологии слизистой оболочки полости рта и других аспектов, способных повлиять на точность результатов исследования; наличие добровольного информированного согласия на участие в проводимом исследовании.

Всем участвовавшим в исследовании пациентам была выполнено оперативное вмешательство – ПХО инфекционно-воспалительного очага. После чего все наблюдавшиеся пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой.

Группа 1 включала 10 мужчин и 10 женщин. Возраст пациентов группы варьировал в пределах от 18 до 58 лет, медиана среднего возраста составила 31,0 (26,0-35,0). Данная группа в послеоперационном периоде получала стандартный комплекс противовоспалительной терапии, который включал ежедневные перевязки с заменой дренажей и инстилляцией раны растворами антисептиков, а также антибактериальную, десенсибилизирующую терапию и антиагрегантные лекарственные средства. После купирования острой фазы воспаления, очищения раны от некротических масс и начала роста грануляций, пациентам назначали курс физиотерапии (токи ультравысоких частот (УВЧ) в атермической дозе на зону поражения), включавший 10 процедур, выполняемых ежедневно. Продолжительность процедуры составляла не более 15 минут. Данная группа была группой сравнения.

Группа 2 состояла из 10 мужчин и 10 женщин. Возраст пациентов группы находился в пределах от 22 до 48 лет, медиана среднего возраста составила 22,0 (20,0-32,0). Данной группе лиц в послеоперационном лечении курс физиотерапии был заменен на курс ЭРТ, которую осуществляли в соответствии с инструкцией по применению

№ 192-2020, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2021 года [18]. Данная группа являлась основной.

Кроме того, в исследовании участвовали 20 практически здоровых человек (10 мужчин и 10 женщин), возраст, которых варьировал в пределах от 20 до 50 лет, медиана среднего возраста составила 34,0 (27,0-41,0). Это были пациенты, обратившиеся с целью профилактического стоматологического осмотра в УЗ «Витебский областной клинический стоматологический центр». Данная группа служила контролем.

Изложенное выше позволяет заключить, что сравниваемые группы пациентов были однородны и не имели различий по полу, соматическому и стоматологическому статусу. Следует подчеркнуть, что при статистическом анализе возраста пациентов в сопоставляемых группах был получен результат $\chi^2=6,54$; $p=0,038$, свидетельствующий, что достоверные отличия отсутствуют, следовательно, сформированные группы лиц являлись сопоставимыми.

Тип микрокристаллизации РЖ устанавливали, используя модифицированную методику П. А. Леса (1977). Показатель микрокристаллизации (ПМК) ротовой жидкости определяли в соответствии со способом, предложенным И. О. Походенько-Чудаковой, Ю. М. Казаковой, Н. Д. Походенько (2011) [15].

В группе контроля ПМК определяли однократно и дважды – в группах 1 и 2: 1-ое исследование – при поступлении пациента в стационар; 2-ое исследование – на 10 сутки после проведения ПХО.

В ходе исследования было изготовлено и проанализировано 180 образцов ротовой жидкости, которые были представлены 60 микропрепаратами.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica 10.0» (Version 10-Index, лицензия № STAФ999K347156W, StatSoft Inc, США) и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Колмагорова-Смирнова. При распределении признака, отличном от нормального, проводили расчет медианы (Me), нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей. Анализ статистической значимости различий показателей сравниваемых групп осуществляли с применением непараметрического метода: критерия Манна-Уитни (U). Анализ качественных данных осуществлялся с использованием χ^2 Пирсона.

Результат учитывали, как статистически значимый, если вероятность отвергнуть нулевую ги-

потезу об отсутствии различий не превышала 5% ($p < 0,05$) [19, 20].

Результаты исследования и их обсуждение. У группы практически здоровых лиц I тип микрокристаллизации определяли в 72 (40,0%) квадрантах, II тип – в 98 (54,4%) квадрантах, III тип – в 10 (5,6%) квадрантах.

Кристаллическая структура микропрепаратов РЖ при 1-ом исследовании у представителей наблюдаемых групп пациентов претерпевает выраженные изменения по отношению к результатам контроля. На исследуемых препаратах отсутствуют очаги кристаллизации, что связано с воздействием метаболических нарушений, сопровождающих инфекционно-воспалительный процесс. Имеет место перпендикулярный рост кристаллов, их деструкция, присутствуют включения аморфной формы (дополнительные признаки воспаления), что является наиболее характерным для III типа микрокристаллизации.

У пациентов группы 1 при 1-ом исследовании I тип микрокристаллизации определяли в 17 (9,4%) квадрантах, II тип – в 53 (29,5%) квадрантах, и III тип – в 110 (61,1%) квадрантах. У лиц группы 2 I тип микрокристаллизации констатировали в 11 (6,1%) квадрантах, II тип – в 49 (27,2%) квадрантах, III тип – в 120 (66,7%) квадрантах.

На 10 сутки наблюдения были выявлены следующие изменения в микрокристаллографической структуре РЖ. У пациентов из группы 1 I тип организации кристаллов был определен в 66 (36,7%) квадрантах, II тип – в 75 (41,7%), III тип – в 39 (21,6%) квадрантах. В тот же срок наблюдения у лиц группы 2 I тип был установлен в 66 (36,7%) квадрантах, II тип – в 93 (51,7%), III тип – в 21 (11,6% квадранте).

Изложенные результаты согласуются с данными И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова, Н. Д. Походенько (2011) [15] и не противоречат сведениям И. О. Походенько-Чудакова, А. В. Сурин, А. И. Герасимович (2020) [16].

Сравнительная оценка распределения типов микрокристаллизации РЖ в обследованных квадрантах образцов микропрепарата при определении ПМК в наблюдаемых групп пациентов до и после лечения представлена на **рисунке 1**.

У группы практически здоровых лиц значение медианы показателя микрокристаллизации составило 1,67 (1,63-1,71).

Медиана показателя микрокристаллизации ротовой жидкости у пациентов группы 1 в день поступления в стационар (1-ое исследование) составляла 2,88 (2,75-2,92), а на 10 сутки наблюдения (2-ое исследование) – 2,75 (2,71-2,88).



Рис. 1. Сравнительное сопоставление частоты типов микрокристаллизации ротовой жидкости в обследованных квадрантах образцов микропрепаратов при определении ПМК в наблюдаемых группах пациентов до и после лечения

У пациентов группы 2 при 1-ом исследовании ПМК равнялся 2,75 (2,67-2,84), а при 2-ом исследовании – 1,75 (1,67-1,79).

Результаты ПМК при поступлении пациентов в стационар у групп 1 и 2 при влиянии критерия Краскера-Уоллиса $H=39,53$, $p < 0,001$ демонстрировали статистически значимые различия с

данными контроля ($Z_{1-3}=4,25$, $p < 0,001$; $Z_{2-3}=4,24$, $p < 0,001$, соответственно). Показатели группы 1 и 2 не обнаруживали достоверных различий при сравнении между собой ($Z_{1-2}=1,03$, $p=0,30$).

Значение ПМК группы 1 снижалось в ходе стандартного лечения, однако это не носило направленного характера ($\chi^2=7,0$; $p=0,316$). ПМК данной группы при 2-ом исследовании характеризовался достоверным различием с данными контроля ($U=0,0$; $p < 0,001$). Это указывает на тот факт, что при завершении лечебно-реабилитационного курса ПМК группы 1 не достигал значений нормы.

При анализе изменений ПМК пациентов группы 2, выявлена положительная динамика, носившая направленный характер ($\chi^2=20,0$; $p < 0,001$). ПМК ротовой жидкости лиц данной группы наблюдения при завершении лечебно-реабилитационного курса не имел достоверных различий со значениями контроля ($U=99,5$; $p=0,007$).

Изменения ПМК ротовой жидкости у пациентов групп наблюдения, выделенных в зависимости от состава применяемого курса послеоперационных лечебно-реабилитационных мероприятий иллюстрирует **рисунок 2**.

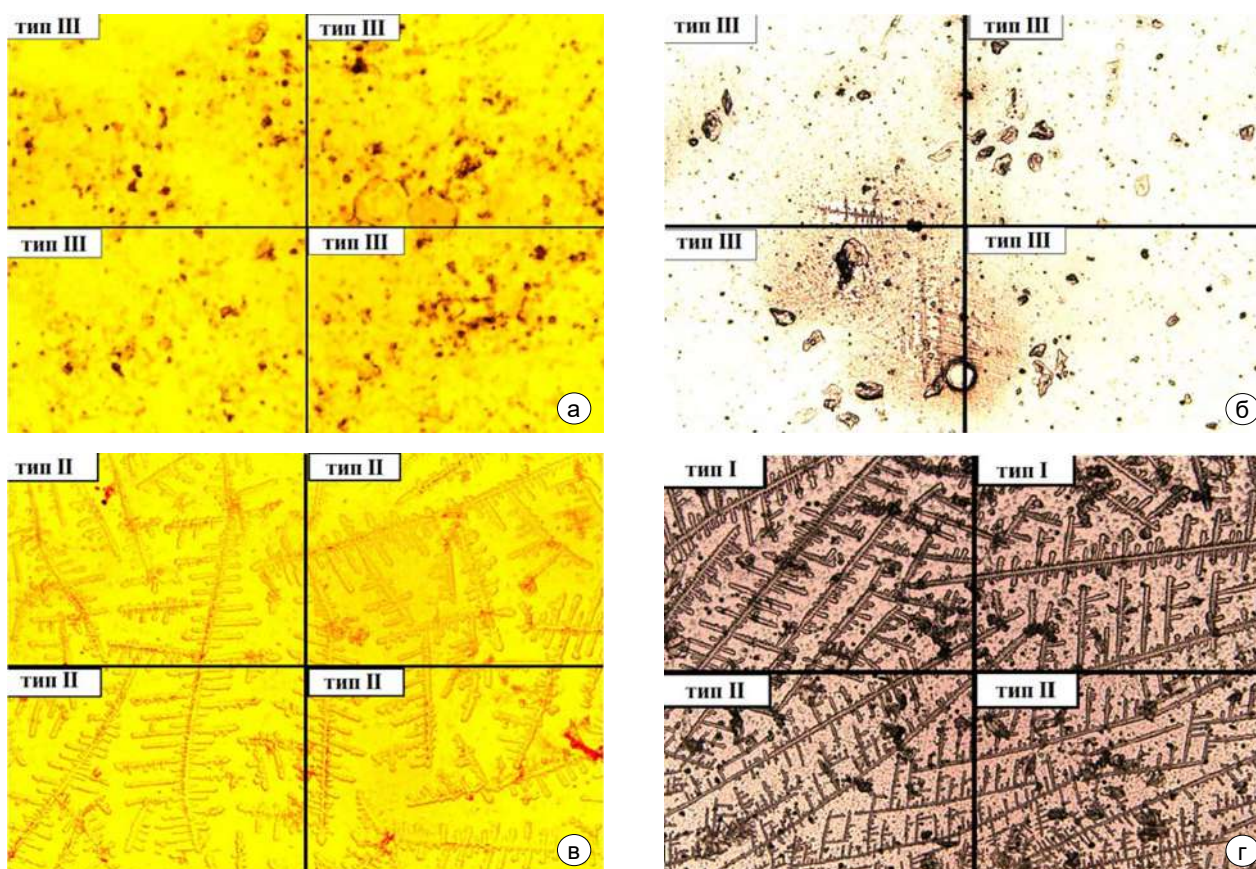


Рис. 2. Микрофотографии микрокристаллизации ротовой жидкости пациентов с диагнозом фурункул челюстно-лицевой области:

а – пациент А. группа 1, 1-ое исследование, ПМК=3,0; б – пациент Л. группа 2, 1-ое исследование, ПМК=3,0; в – пациент А. группа 1, 2-ое исследование, ПМК=2,0; г – пациент Л. группа 2, 2-ое исследование, ПМК=1,5.
Ув. x10

Полученные результаты подтверждают актуальность широко обсуждаемого в специальной литературе последних лет вопроса о возможности прогнозирования течения различных патологических процессов по характеру микрокристаллизации биологических жидкостей организма [11, 12, 13].

В то же время полученные результаты обладают научной новизной, так как несмотря на то, что в источниках специальной информации имеется достаточное число работ, посвященных исследованию микрокристаллизации РЖ при инфекционно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи [10, 15, 16], тем не менее отсутствуют данные о микрокристаллизации ротовой жидкости у пациентов с фурункулами указанной локализации. Кроме того, впервые в качестве дополнительного диагностического и оценочного теста у пациентов данной категории использовался новый способ оценки эффективности проведенного лечебного мероприятия при инфекционно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области, позволяющий объективизировать оценку препаратов микрокристаллизации биологических жидкостей организма и дать ей количественную характеристику.

Заключение. Представленные данные проведенного исследования убедительно доказывают: 1) преимущество результатов лечения группы пациентов, которым в составе лечебно-реабилитационного комплекса применяли электрорефлексотерапию; 2) возможность использования показателя микрокристаллизации ротовой жидкости как для диагностики степени тяжести общего состояния пациента с фурункулом челюстно-лицевой области, так и для прогнозирования течения данного заболевания, что позволяет своевременно вносить коррективы в проводимое лечение и положительно сказывается как на непосредственных, так и на отдаленных его результатах.

Перспектива исследования. Полученные при проведении данного исследования результаты будут способствовать более широкому внедрению в практическое здравоохранение у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области ЭРТ, а также показателя микрокристаллизации ротовой жидкости с диагностической, прогностической и оценочной целью.

Все это в совокупности обеспечит уменьшение числа осложнений и достижение наилучших функционально-эстетических результатов непосредственно при завершении курса комплексного противовоспалительного лечения, а также в отдаленные сроки наблюдения.

References

1. Dregalkina AA, Kostina IN. Struktura zabolevanij cheljustno-licevoj oblasti sredi zhitelej Sverdlovskoj oblasti [The structure of diseases of the maxillofacial region among residents of Sverdlovsk Region]. *Actual Probl in Dent*. 2018; 14(2): 68-73. [Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-68-73
2. Shallcross LJ, Hayward AC, Johnson AM, Petersen I. Incidence and recurrence of boils and abscesses within the first year: a cohort study in UK primary care. *Br J Gen Pract*. 2015; 65(639): e668-76. doi: 10.3399/bjgp-15X686929
3. Ibler KS, Kromann ChB. Recurrent furunculosis – challenges and management: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014; 7: 59-64. doi: 10.2147/CCID.S35302
4. Fajzullina GA, Mirsaeva FZ. Jetiopatogeneticheskie osobennosti furunkula cheljustno-licevoj oblasti [Etiopathogenetic features of the furuncle of the maxillofacial region]. *Med News of North Caucasus*. 2018; 13(1.1): 38-41. [Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13011
5. Kosareva V. V., Ratochina S. V., Bahteeva G. R. Osobennosti vozniknovenija i techenija furunkulov i karbunkulov lica (Elektronnyj resurs) [Features of the appearance and course of furuncles and carbuncles of the face (Electronic resource)]. *Bull Med Internet Conf*. 2012; 2(11): 942. [Russian]
6. Maksimova MYu, Dubovitskaya Yul, Bryukhov VV, Krotenkova MV. Diagnostika tromboza mozgovykh ven i venoznykh sinusov [Diagnosis of cerebral veins and sinuses thrombosis]. *Rus Med J*. 2017; 21: 1595-1601. [Russian]
7. Bakshi SS. Image diagnosis: nasal furunculosis – a dangerous nose infection. *Perm J*. 2018; 22: 17-76. doi: 10.7812/TPP/17-076
8. Ugarov IV, Arutiunov SD. Molekuljarnye biologicheskie markery diagnostiki i monitoringa terapevticheskikh reakcij u bol'nyh rakom polosti rta [Molecular biological markers for diagnosis and monitoring therapeutic responses in patients with cancer of the oral cavity]. *Vestnik KazNMU*. 2018; 1: 526-9. [Russian]
9. Shvec OV, Gajvoronskaja TV, Esaulenko EE. Sostojanie oksiditel'nogo gomeostaza v rotovoj zhidkosti bol'nyh flegmonami cheljustno-licevoj oblasti [The state of oxidative homeostasis in the oral fluid of patients with phlegmon of the maxillofacial area]. *Modern Probl Sci Edu*. 2020; 6. [Russian]. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30405>
10. Lobeyko VV, Iordanishvili AK, Pereverzev VS. Harakteristika mikrokristallizacii smeshannoju sljuny u vzroslykh ljudej, stradajushhih zabolevanijami sljunnyh zhelez [The characteristic of microcrystallization of the saliva at the adults having diseases of sialadens]. *Kuban Sci Med Bull*. 2016; 156(4): 71-5. [Russian]

11. Churakova YA, Antonova AA. Mikrokrystallografija kak standartnyj metod ocenki sostojanija sljuny [Microcrystography as standard method of saliva assessment]. *Pacific Med J.* 2020; 2:79-81. [Russian]. doi: 10.34215/1609-1175-2020-2-79-81
12. Bel'skaja LV, Golovanova OA, Turmanidze VG, Shukajlo ES. Perspektivy ispol'zovanija rezul'tatov analiza sljuny pri planirovanii trenirovochnogo rezhima sportsmenov [Prospects for using the results of saliva analysis in planning the training regime of athletes]. *Omsk Sci Bull.* 2011; 102(6): 175-8. [Russian]
13. Lysov DN, Zarubina EG. Sposob prognozirovaniya rezul'tatov dental'noj implantacii [Method for predicting the outcomes of dental implantation]. *Bull Med Inst "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health).* 2018; 34(4): 93-101. [Russian]
14. Prokop'eva SR, Shamitova EN, Nikolaeva NV. Vozmozhnosti rannej diagnostiki zabolevanij putem analiza metabolitov sljuny [Opportunities for early diagnosis of diseases by analyzing saliva metabolites]. *Internat Stud Sci Bull.* 2019; 2. [Russian]. Available from: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19583>
15. Pohodenko-Chudakova IO, Kazakova YM, Pokhodenko ND. Sposob ocenki jeffektivnosti provedjonnogo lechnogo meroprijatija pri gnojno-vospalitel'nom zabolevanii cheljjustno-licevoj oblasti [Method for evaluating the effectiveness of the therapeutic measure in purulent-inflammatory disease of the maxillofacial region]. *Official Bul. Invention, Utility Models, Industrial Designs.* 2011; 80(3): 137. [Russian]
16. Pohodenko-Chudakova IO, Surin AV, Gerasimovich AI. *Odontogennyj hronicheskij verhnecheljjustnoj sinusit. Novye podhody k prognozirovaniyu i lecheniju v ambulatornyh uslovijah: monografija* [Odontogenic chronic maxillary sinusitis. New approaches to prognosis and treatment in outpatient settings : monograph]. Minsk: BSU Publishing Center; 2020. [Russian]
17. Kotlyarov II, Kozlova AA. Mezhdunarodnoe pravovoe regulirovanie zashhity prav cheloveka v sfere biomeditsiny v ramkah Soveta Evropy [International legal regulation of the protection of human rights in the field of biomedicine within the Council of Europe]. *Bull Mosc Univ Ministry Internal Affairs Rus.* 2020; 7: 200-4. [Russian]. doi: 10.24411/2073-0454-2020-10415
18. Pohodenko-Chudakova IO, Fleryanovitch MS, Sivakov AP. *Metod lechenija pacientov s furunkulami cheljjustno-licevoj oblasti i shei s ispol'zovaniem jelektroakupunktury: instrukcija po primeneniju № 192-1220; 28.01.2021* [Method of treatment of patients with boils of the maxillofacial region and neck using electroacupuncture: instructions for use N 192-1220 of 28.01.2021]. Minsk: BGMU; 2021 [Russian]
19. Rebrova OYu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA application software package]. M: Media sphere; 2002. [Russian]
20. Truhacheva NV. *Medicinskaja statistika: uchebnoe posobie* [Medical statistics: textbook]. RnD: Phoenix; 2017. [Russian]

УДК 617.52/.53-002.34-089.168.1-08:616.316-008. 8

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКА МІКРОКРИСТАЛІЗАЦІЇ РОТОВОЇ РІДИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ФУРУНКУЛОМ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ТА ШІЙ ПРИ РІЗНИХ ПІДХОДАХ ДО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ Флерьянович М. С., Походенько-Чудакова І. О.

Резюме. Мета роботи – дослідити показник мікрористалізації ротової рідини у пацієнтів з фурункулами щелепно-лицевої ділянки, та з його допомогою порівняти ефективність стандартного післяопераційного лікування зазначеного захворювання та лікувально-реабілітаційного комплексу з використанням електрорефлексотерапії.

Об'єкт і методи. Спостерігали 40 пацієнтів з фурункулами щелепно-лицевої ділянки 18-58 років, які після первинної хірургічної обробки інфекційно-запального вогнища були розділені на дві групи, по 20 осіб у кожній.

Група 1 отримувала стандартне протизапальне лікування. Групі 2 стандартне лікування було доповнено електрорефлексотерапією. Група контролю включала 20 практично здорових людей.

Показник мікрористалізації визначали за методом І. О. Походенько-Чудакової, Ю. М. Казакової, Н. Д. Походенько (2011) в групі контролю – одноразово, в групах 1 і 2 – двічі (при надходженні пацієнта в стаціонар, і на 10 добу після проведення первинної хірургічної обробки). Отримані дані обробляли статистично.

Результати. У групі контролю І тип мікрористалізації визначали в 72 (40,0%) квадрантах, ІІ тип – в 98 (54,4%), ІІІ тип – в 10 (5,6%).

У пацієнтів групи 1 при 1 – му дослідженні І тип мікрористалізації був в 17 (9,4%) квадрантах, ІІ тип – в 53 (29,5%), і ІІІ тип – в 110 (61,1%) в осіб групи 2 І тип мікрористалізації констатували в 11 (6,1%) квадрантах, ІІ тип – в 49 (27,2%), ІІІ тип-в 120 (66,7%).

На 10 добу спостереження у пацієнтів з групи 1 I тип організації кристалів визначили у 66 (36,7%) квадрантах, II тип – у 75 (41,7%), III тип – у 39 (21,6%). У той же термін спостереження в осіб групи 2 I тип був встановлений в 66 (36,7%) квадрантах, II тип – в 93 (51,7%), III тип – в 21 (11,6%).

Значення показника мікрокристалізації групи 1 знижувалося, але це не носило спрямованого характеру ($\chi^2=7,0$; $p=0,316$). При 2-му дослідженні показник мікрокристалізації був достовірно відмінний від контролю ($U=0,0$; $p<0,001$), тобто не досяг норми.

За даними групи 2, виявлена позитивна динаміка носила спрямований характер ($\chi^2=20,0$; $p<0,001$). При завершенні лікування показник мікрокристалізації не мав достовірних відмінностей з контролем ($U=99,5$; $p=0,007$).

Заклучення. Проведене дослідження доводить перевагу результатів лікування групи пацієнтів, яким застосовували електрорефлексотерапію, а також можливість використання показника мікрокристалізації ротової рідини з діагностичною та прогностичною метою.

Ключові слова: показник мікрокристалізації, ротова рідина, фурункул, щелепно-лицева область, інфекційно-запальний процес.

UDC 617.52/.53-002.34-089.168.1-08:616.316-008. 8

Comparative Evaluation of Oral Fluid Microcrystallization Index in Patients with Maxillofacial and Neck Boils in Different Approaches of Post-Operative Treatment Fleryanovitch M. S., Pohodenko-Chudakova I. O.

Abstract. The purpose of the study is to study the index of microcrystallization of oral fluid in patients with boils of the maxillofacial region, to carry out a comparative assessment of the effectiveness of postoperative treatment of this disease using a standard rehabilitation treatment and the same treatment combined with electroacupuncture (EAT).

Materials and methods. We observed 40 patients with boils of the maxillofacial region aged 18-58 years old who were divided into two groups of 20 people in each group after primary surgical treatment (PST) of the infectious and inflammatory focus.

Group 1 received a standard anti-inflammatory therapy in the postoperative period. In group 2, the standard treatment was combined with electroacupuncture. The study involved 20 practically healthy people (a control group).

The microcrystallization index (MCI) was determined by the method of I.O. Pohodenko-Chudakova, Yu.M. Kazakova, N.D. Pokhodenko (2011). In the control group, the microcrystallization index was determined once, in groups 1 and 2 – twice (at the patient's admission to the hospital and on the 10th day after the primary surgical treatment).

The obtained data was processed statistically using the package of application tables "Statistica 10.0"

Results and discussion. In the control group, type I of microcrystallization was determined in 72 (40.0%) quadrants, type II – in 98 (54.4%) quadrants, and type III – in 10 (5.6%) quadrants.

In group 1 patients in the 1st study, type I of microcrystallization was in 17 (9.4%) quadrants, type II – in 53 (29.5%) quadrants, and type III – in 110 (61.1%) quadrants. In group 2, type I of microcrystallization was detected in 11 (6.1%) quadrants, type II – in 49 (27.2%) quadrants, and type III – in 120 (66.7%) quadrants.

On the 10th day of the follow-up period in patients of group 1, type I of crystal formation was determined in 66 (36.7%) quadrants, type II – in 75 (41.7%) quadrants, type III – in 39 (21.6%) quadrants. During the same follow-up period, type I was found in 66 (36.7%) quadrants, type II – in 93 (51.7%), and type III – in 21 (11.6%) quadrants.

The microcrystallization index value of group 1 decreased during standard treatment, but it didn't have directed signs ($\chi^2=7,0$; $p=0,316$). The microcrystallization index in the 2nd study was significantly different from the control ($U=0,0$; $p<0,001$) and therefore did not reach the normal values.

According to the data of group 2, the revealed positive dynamics had directed signs ($\chi^2=20,0$; $p<0,001$). The microcrystallization index at the end of treatment had no significant differences with the control ($U=99,5$; $p=0,007$).

Conclusion. The study proves the advantage of the results of treatment of a group of patients who were treated with electroacupuncture as well as the possibility of using the microcrystallization index of oral fluid both for diagnosing the severity of the general condition of a patient with a boil of the maxillofacial region and predicting the course of the disease.

Keywords: microcrystallization index, oral fluid, boil, maxillofacial region, infectious and inflammatory process.

ORCID and contributionship:

Maria S. Fleryanovitch: 0000-0003-2306-0594 ^{B,C,D,E}

Irina O. Pohodenko-Chudakova: 0000-0002-0353-0125 ^{A,D,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Irina O. Pohodenko-Chudakova

Belarusian State Medical University,

Oral Surgery Department

apt. 63, 9-1/, Kosmonavtov St., Minsk 220116, Republic of Belarus

tel: +375296440720, +375173050244, e-mail: ip-c@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.293

UDC 616-072.85

Krainyk T. M., Starodubtsev S. H., Petrenko O. V.,

Dovgan O. V., Kurtasanov S. A., Tkachenko M. P.

HEART RATE VARIABILITY OF CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE IN ORTHOSTATIC TEST

Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

The purpose of the research was to study the state of autonomic regulation in prepubertal children with mitral valve prolapse during an orthostatic test

Materials and methods. The study involved 2 groups: the main – 26 children aged 10-11 years with mitral valve prolapse, and a control group – 22 relatively healthy children. The adaptive mechanisms were monitored by analyzing heart rate variability. All children participated in a cardiorythmic examination at rest lying down and during an active orthostatic test.

Results and discussion. Among the indicators that had significant differences, the indicators of regulatory process adequacy index and mode amplitude should be noted. In the group of children with mitral valve prolapse, an increase of the regulatory process adequacy index indicated the predominance of the functioning of the sinus node over the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system. An increase in the adequacy index and mode amplitude indicates the connection of the central structures of rhythm control (subcortical rhythms) during a change in body position. Stress index also increased. This index of tension of regulatory systems shows the activity of the mechanisms of sympathetic regulation, the state of central regulation. Children in the control group had a well-coordinated response of the sympathetic nervous system to the orthostatic test: the low frequency spectrum and very low frequency indicators increased. While in main group, the value of low frequency spectrum (the work of the sinus node) increased, the value of very low frequency (the reaction of the central structures of the nervous system) decreased. This indicates dysfunction of the most important reactions, which also affects the daily activities of children, increases the risk of mitral valve prolapse complications.

Conclusion. In children with mitral valve prolapse, the absence of a pronounced typical reaction to an ortho test is a reflection of an adaptive-regulatory overstrain in conditions of morphological determina-

cy of connective tissue dysplasia, which are trying to ensure the adequacy of intracardiac hemodynamics. The data obtained will be useful for predicting the reaction of the body of children with mitral valve prolapse to physical activity of varying intensity.

Keywords: autonomic nervous system, heart rate variability, mitral valve prolapse, orthostatic test, pediatric patients.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The article is a fragment of the planned research work of the Faculty of Physical Education and Sports of Petro Mohyla Black Sea National University «Development and implementation of innovative technologies of assessment and correction of the functional state of the person during physical activity in sports and rehabilitation», State registration number is 0117U007145.

Introduction. Mitral valve prolapse (MVP) in children is an urgent problem of cardiology. This is due to its high prevalence among the children's population and the risk of complications that are life-threatening. According to domestic and foreign researchers, the prevalence of MVP ranges from 2.4-5 to 10-14% [1,2]. MVP is a syndrome that refers to the sagging / bending of the mitral valve cusps into the cavity of the left atrium during systole of the left ventricle. Clinical manifestations of MVP in children can be both minimal and significant. Complications such as bacterial endocarditis, stroke, and sudden death are rare, but can occur at a younger age [3].

30% of adolescents complain of chest pain. The etiology of this pain can be caused by such reasons:

- (1) excessive tension of the chords, which in turn leads to overstretching of the papillary muscles;
- (2) spasm of the coronary arteries;
- (3) disproportionate tachycardia during physical and / or emotional stress;
- (4) hyperadrenergic status, which increases myocardial oxygen demand, impaired regulation of

renin-aldosterone, abnormal secretion of atrial natriuretic factor [1,4,5];

- (5) microembolism of the coronary arteries due to increased aggregation of platelets and fibrinous deposits located in the corner between the left atrium and the posterior mitral valve.

At present, with echocardiography in children, three degrees of MVP are distinguished: for grade I, prolapse of the mitral valve cusps reaches 3-6 mm; with II degree – 6-9 mm; and at the III degree – more than 9 mm. It was found out that for children with MVP, pronounced disturbances in the vegetative balance in the body are characteristic. This is especially true of the sympathetic part of the autonomic nervous system (ANS), which dominates in such children amid weakening of the parasympathetic section of the autonomic nervous system. Some groups of children also showed an increase in the parasympathetic tone of the ANS [2,6].

Earlier studies (Lewis, Wooley, Kolibash & Boudoulas, 1987) noted that the exact association of anatomical mitral valve prolapse (flexible valve) with neuroendocrine disorder (MVP syndrome) remains unclear [3].

To control the tone of the autonomic nervous system in patients with MVP, they began to use the HRV analysis method developed by R. Baevskii (1965, 1971) [7,8]. In a study by Han, Ho, Yip & Chan (2000), it was observed that patients had a decrease in vagus nerve tone and a predominance of sympathetic tone compared with the control group [5].

However, in the studies of Belyakova (2011), Kushnir & Beyalkova (2012), the data of the cardio-intervalogram (CIG) allowed establishing not only the fact of autonomic imbalance in the autonomic contour of autonomic regulation in children with MVP, but also a significant difference in the main focus of the initial autonomic tone depending on the degree of prolapse. Therefore, when examining children with MVP 1 degree, there was a clear predominance of sympathetic tone, while in children with MVP 2 degree it turned out that more than half of them (59.5%) had a significant shift in the autonomic balance towards pronounced vagotonia, initiated by a decrease in compensatory sympathetic activity. It is believed that prolonged diastole in bradycardia, on the one hand, leads to an increase in the volume of the left ventricle, which somewhat eliminates the “redundancy” of dysplastically modified mitral valve cusps, and on the other hand, improves blood supply to the papillary muscles, which helps to increase their tone and better tension of the chords valve [9,10].

The purpose of the research was to study the state of autonomic regulation in prepubertal children with MVP during an orthostatic test.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the Mykolaiv general education

sanatorium boarding school No. 7. A total of 48 children aged 10-11 years were examined. The main group consisted of 26 children with MVP 1-2 degrees (10 girls, 16 boys). Since there were no significant differences between children with grade 1 and 2 prolapse in our study, we included them into one group. The electrocardiograms (ECG) of the patients did not reveal significant changes. Marfan syndrome, neuropathy, and atrial fibrillation were excluded. The control group consisted of 22 healthy children without MVP (14 girls, 8 boys). The children took no medicine.

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention “On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)” dated 04.04.1997, and the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008). Parents of each study children signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of children were taken.

The work used data on heart rate variability (HRV). All children participated in a cardiorythmic examination at rest lying down and during an active orthostatic test (AOP).

Heart rate variability was studied using the multi-functional instrument “MPFI-rhythmograph 1” by “ASTER-AYTI” (Ukraine) and the EasyHRV v.2 program. The recording time in short sections was 5 minutes with monitoring 25 mm/s, 50 mm/mV. Extrasystoles were excluded from the analysis.

The statistical characteristics of the dynamic range of cardio intervals were calculated: the number of cardio intervals (RR); time series expectation (RRNN); root mean square of the successive differences (RMSSD); standard deviation of normal values of R-R intervals (SDNN); coefficient of variation (deltaX); fraction of consecutive R-R intervals, the difference between which exceeds 50 ms (pNN50,%). The numerical characteristics of the variational pulsogram are: “Mode” (Mo), “Mode amplitude” (AMo), “Stress-index” (SI), “Vegetative rhythm index” (VRI), “Regulatory process adequacy index” (RPAI).

Spectral analysis was performed using the fast Fourier transform method. All spectral maxima and spectrum powers in ms² were determined in the following ranges: super slow range (VLF – very low frequency) – from 0.003 Hz to 0.04 Hz; range of slow waves (LF – low frequency) – from 0.04 to 15 Hz; the range of high-frequency (respiratory) waves (HF) – from 0.15 to 0.40 Hz; total spectrum power (TP) in the range from 0.003 Hz to 0.40 Hz.

Checking the sample of heart rate variability data for normal distribution showed that the bulk of the indicators did not have a normal distribution. In this regard, nonparametric methods were used for statistical

studies – the Wilcoxon test (for comparing the differences within the same group), and the Mann-Whitney test (for comparing the differences between the main and control groups). Mathematical and statistical pro-

cessing of the observation data was carried out using the IBM SPSS Statistics 23.0 program.

Results and discussion. Table 1 presents the results of the frequency characteristics of HRV.

Table 1 – Descriptive statistics and geometric indicators for HRV results in children with MVP and healthy children in an orthostatic test

Indicators	Main group (n=26)		Control group (n=22)	
	Lying	Standing	Lying	Standing
Descriptive Statistics Indicators				
HR, beat/min	86.0650 (81.64; 90.44)	104.4000 (97.13; 113.67) Z=-4.457 p<0.001*	88.1800 (77.58; 96.06) Z=-0.538 p=0.591	97.8350 (87.67; 110.30) Z=-4.042 p<0.001* Z=-1.676 p=0.094
RRNN, ms	697.100 (663.57; 734.92)	574.500 (528.15; 617.77) Z=-4.457 p<0.001*	680.800 (624.60; 773.87) Z=-0.538 p=0.591	613.300 (544.05; 684.40) Z=-4.042 p<0.001* Z=-1.655 p=0.098
SDNN, ms	50.2050 (32.96; 60.64)	39.5950 (31.03; 51.93) Z=-2.045 p=0.041*	46.9300 (40.93; 62.74) Z=-0.248 p=0.804	55.7550 (38.16; 69.56) Z=-0.081 p=0.935 Z=-1.779 p=0.075
RMSSD, ms	43.5800 (26.79; 52.52)	23.0450 (16.22; 31.27) Z=-3.848 p<0.001*	40.1400 (26.43; 72.76) Z=-0.166 p=0.869	31.0100 (19.26; 41.79) Z=-3.263 p=0.001* Z=-1.304 p=0.192
pNN50, %	19.4900 (5.4; 29.37)	3.4650 (1.04; 8.41) Z=-3.949 p<0.001*	17.1000 (5.72; 43.13) Z=-0.145 p=0.885	8.1250 (1.94; 19.83) Z=-2.902 p=0.004* Z=-1.407 p=0.159
Mode, ms	675.00 (662.5; 725.0)	575.00 (525.0; 625.0) Z=-4.425 p<0.001*	650.00 (612.50; 787.50) Z=-0.757 p=0.449	625.00 (525.0; 675.0) Z=-3.503 p<0.001* Z=-1.615 p=0.106
AMo, %	38.3700 (33.91; 52.25)	44.9800 (36.38; 53.83) Z=-1.816 p=0.069	39.8000 (33.10; 49.00) Z=-0.168 p=0.867	36.2800 (28.37; 45.57) Z=-1.153 p=0.025* Z=-2.317 p=0.02**
deltaX, ms	300.00 (200.0; 300.0)	250.00 (200.0; 300.0) Z=-1.933 p=0.053	275.00 (200.0; 350.0) Z=-0.168 p=0.885	300.00 (200.0; 350.0) Z=-0.758 p=0.449 Z=-1.324 p=0.186
Geometric indicators (by R.M. Baevskii)				
VRI, 1/s ²	4.6000 (3.91; 8.0)	6.9600 (5.33; 10.53) Z=-3.175 p=0.001*	5.4250 (3.46; 8.0) Z=-0.104 p=0.917	5.8650 (4.57; 8.90) Z=-2.068 p=0.039* Z=-1.409 p=0.159
RPAI, %/s	53.600 (46.87; 78.57)	79.000 (58.20; 101.75) Z=-3.670 p<0.001*	58.200 (40.12; 78.40) Z=-0.083 p=0.934	58.900 (42.27; 84.72) Z=-1.218 p=0.223 Z=-2.214 p=0.027**
SI, %/s ²	88.200 (66.87; 200.47)	172.650 (95.07; 285.8) Z=-2.781 p=0.005*	108.800 (57.35; 171.62) Z=-0.145 p=0.885	106.750 (62.42; 197.80) Z=-1.282 p=0.200 Z=-1.904 p=0.057

Notes: * – p<0.01, differences in the values between the indicators in lying and standing position inside each group are reliable according to the Wilcoxon criterion; ** – p<0.01, differences in the values between the main and control group are reliable according to the Mann-Whitney criterion.

Resting state indices between the group of healthy children and the group with MVP did not have significant differences. However, if we compare the indicators in the state of orthostasis, the following reactions should be noted.

Heart rate indicators in children with MVP were slightly higher than in the control group. As a result of a change in position in children with MVP, SDNN decreased, indicating a decrease in total heart rate variability.

Indicators RRNN, RMSSD, pNN50 and Mode decreased in both of groups.

Opposite reactions between the main and control groups were noted in the indicator of the mode amplitude (AMo) – in 61.5% of children with MVP group this indicator increased, and in 54.5% of healthy children it decreased. An increase in this indicator means an increase in sympatho-adrenal activity during a change in body position [11].

Analyzing the group of geometric indicators (by R. M. Baevskii), in children with MVP, an increase of the RPAI was revealed. This indicates the predominance of the functioning of the sinus node by the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system. Stress index (SI) also increased. This index of tension of regulatory systems shows the activity of the mechanisms of sympathetic regulation, the state of central regulation. This indicator is calculated based on the analysis of the distribution graph of the cardiointervals-variational pulsogram. Activation of the central contour, strengthening of sympathetic

regulation during mental or physical exertion, stabilization, decrease in the spread of the duration of cardiointervals, the number of intervals of the same type (increase in AMo) [12].

Table 2 presents the results of the spectral characteristics of HRV. In healthy children in the position of orthostasis, among the frequency indicators, there was a significant increase in slow-wave (LF) intervals – a normal compensation reaction to a change in body position (reflects the response of the vasomotor center through the fibers of the sympathetic nerves). An increase in heart rate due to activation of the sympathoadrenal system and the release of catecholamines into the blood on the rhythmogram is reflected in an increase in low-frequency waves.

Changes in the spectral analysis of heart rate variability in healthy children and children with MVP are shown in **Figure 1**.

In 84.6% of children with MVP, there was a significant decrease in high-frequency (HF) intervals. This indicates inhibition of the parasympathetic link of regulation. The stimulating effects on the cardiovascular system increase, the number of high-frequency respiratory waves decreases. In 68.2% of healthy children, slight increases in this spectrum were noted.

Among the spectral indicators, opposite reactions between the groups were also noted, in terms of TP – in 53.8% of children of the MVP group this indicator decreased, and in 63.6% of healthy children it increased.

Table 2 – Indicators of the spectral analysis of HRV in children with MVP and healthy children in an orthostatic test.

Indicators	Main group (n=26)		Control group (n=22)	
	Lying	Standing	Lying	Standing
TP, ms ²	1468.50 (847.25; 2253.50)	1433.50 (829.25; 2055.0) Z=-0.775 p=0.439	1445.00 (1088.0; 2071.75) Z=-0.414 p=0.679	1903.500 (1196.50; 3484.75) Z=-1.477 p=0.140 Z=-1.531 p=0.126
VLF, ms ²	532.50 (227.25; 881.50)	467.00 (329.50; 796.25) Z=-0.610 p=0.542	541.00 (403.0; 978.50) Z=-1.066 p=0.287	807.00 (373.25; 1308.0) Z=-1.623 p=0.105 Z=-1.945 p=0.052
LF, ms ²	457.00 (265.25; 803.25)	577.00 (361.50; 901.0) Z=-1.130 p=0.258	398.50 (291.50; 671.25) Z=-0.310 p=0.756	622.00 (436.50; 1340.50) Z=-2.873 p=0.004* Z=-0.797 p=0.426
HF, ms ²	432.00 (271.75; 659.50)	232.00 (158.50; 363.75) Z=-3.518 p<0.001*	432.00 (159.0; 809.25) Z=-0.145 p=0.885	379.50 (183.75; 598.75) Z=-1.753 p=0.080 Z=-1.552 p=0.121
LF/HF	1.1600 (0.80; 2.19)	2.7350 (1.94; 3.43) Z=-3.480 p=0.001*	1.1150 (0.62; 1.98) Z=-0.238 p=0.812	2.0550 (1.66; 3.02) Z=-3.328 p=0.001* Z=-1.635 p=0.102

Notes: * – p<0.01, differences in the values between the indicators in lying and standing position inside each group are reliable according to the Wilcoxon criterion.

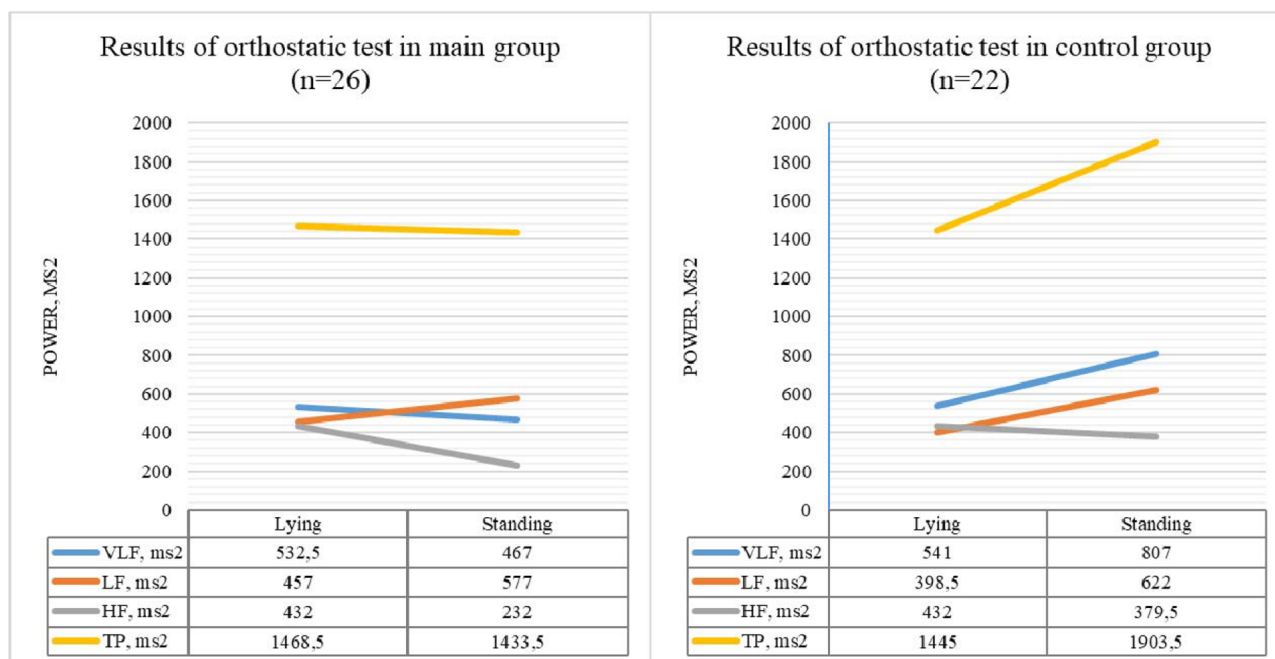


Fig. 1. Comparison of the results of an orthostatic test in main and control group

As shown in the figure, children in the control group have a well-coordinated response of the sympathetic nervous system to the orthostatic test: the LF and VLF indicators increase. While in main group, the value of LF (the work of the sinus node) increases, and the value of VLF (the reaction of the central structures of the nervous system) decreases. This indicates dysfunction of the most important reactions, which also affects the daily activities of children, increases the risk of MVP complications.

The study showed that the orthostatic load in children with MVP according to the indicator of the total spectrum power (TP, ms2) was accompanied by rather low values of changes in the wave characteristics of heart rate variability with a minimum frequency shift from the initial value. It is confirmed by the law of Weidler (1950) on the role of the initial values of the

function in the formation of the tension of the compensatory mechanisms in response to disturbing stimuli.

Conclusion. In children with MVP 1-2 degrees, the absence of a pronounced typical reaction to an orthotest is a reflection of adaptive-regulatory overstrain in conditions of morphological determinacy of connective tissue dysplasia, which are trying to ensure the adequacy of intracardiac hemodynamics.

The results of the study confirm the presence of a compensatory mechanism for regulating HRV in the form of a decrease in the work of the parasympathetic division of the ANS and the central contour of the nervous system during the orthostatic test.

Further research will focus on studying the control of the autonomic nervous system during exercise and developing criteria for a safe level of physical activity in children with MVP.

References

1. Belozarov YuM, Osmanov IM, Magomedova ShM. Diagnostika i klassifikatsiya prolapsa mitral'nogo klapana u detey i podrostkov [Diagnosis and classification of mitral valve prolapse in children and adolescents]. *Kardiologiya*. 2011; 3: 63-67. [Russian]
2. Kuleshov A, Medrazhevskaya Y. Klinicheskie osobennosti prolapsa mitral'nogo klapana u detey i puti ih korrektsii [Clinical features of mitral valve prolapse in children and methods of its correction]. *Meditsina i farmatsevtika*. 2019; 1(2): 8-12. [Russian]. doi: 10.32743/2658-4093.2019.1.2.44
3. Lewis RP, Wooley CF, Kolibash AJ, Boudoulas H. The mitral valve prolapse epidemic: fact or fiction. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1987; 98: 222-236.
4. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome: neuro-endocrinological aspects. *Herz*. 1988; 13(4): 249-258.
5. Han L, Ho TF, Yip WC, Chan KY. Heart rate variability of children with mitral valve prolapse. *J Electrocardiol*. 2000; 33(3): 219-224. doi: 10.1054/jelc.2000.7661
6. Azami M, Kooshali MHY, Qavam R, Ahmadi MRH, Qavam S. Heart Valves Prolapse in Population Referred to Heart Clinic in Ilam, West of Iran. *Crescent J. Medical Biol. Sci*. 2017; 4(4): 167-172.
7. Baevskii RM, Zamotaev IP, Nidekker IG. Matematicheskii analiz sinusovogo avtomatizma v tseliakh prognozirovaniia narusheniia ritma [Mathematical analysis of sinus automatism for prognosis of rhythm disorders]. *Kardiologiya*. 1971; 11(4): 65-8. [Russian]

8. Parin VV, Baevskii RM, Gazenko OG. Dostizheniia i problemy sovremennoi kosmicheskoi kardiologii [Achievements and problems of modern space cardiology]. *Kardiologiya*. 1965; 22: 3-11. [Russian]
9. Belyakova TB. Kliniko-funktsionalnaya harakteristika podrostkov s prolapsom mitralnogo klapana 1 i 2 stepeni i differentsirovannyye podhody k ih dispansernomu nablyudeniyu [Clinical and functional characteristics of adolescents with mitral valve prolapse of 1 and 2 degrees and differentiated approaches to their dispensary observation]. Abst. PhD. (Med.) Ivanovo; 2011. 23 p. [Russian]
10. Kushnir SM, Belyakova TB. Osobennosti vegetativnoy regulatsii u detey s prolapsom mitral'nogo klapana. [Peculiarities of vegetative regulation in children with prolapse of the mitral valve]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2012; 4: 54-57. [Russian]
11. Igisheva LN, Galeev AR, Kazin EM. Vliyaniye umerennoy fizicheskoy nagruzki na variabelnost serdechnogo ritma u detey mladshego i srednego shkolnogo vozrasta. [The effect of moderate physical activity on heart rate variability in children of primary and secondary school age]. *Fiziologiya cheloveka*. 2006; 32: 55-61. [Russian]. doi: 10.1134/S036211970603008X
12. Vizir VA. Sutochnoe monitorirovaniye EKG i arterialnogo davleniya. Fonokardiografiya. UZI sosudov [Daily monitoring of ECG and blood pressure. Phonocardiography. Vascular ultrasound]. Teaching aid for classroom and extracurricular work of 5th year students. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical University; 2014. [Russian]

УДК 616-072.85

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ДІТЕЙ З ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ОРТОСТАТИЧНІЙ ПРОБІ

**Крайник Т. М., Стародубцев С. Г., Петренко О. В.,
Довгань О. В., Куртасанов С. А., Ткаченко М. П.**

Резюме. Мета дослідження - вивчити стан вегетативної регуляції у дітей препубертатного віку з пролапсом мітрального клапана під час ортостатичної проби.

Об'єкт та методи. У дослідженні взяли участь 2 групи: основна - 26 дітей 10-11 років з пролапсом мітрального клапана та контрольна група - 22 здорових дитини. За адаптивними механізмами стежили за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму. Всі діти брали участь в кардіоритмічному обстеженні в спокої лежачи і під час активної ортостатичної проби.

Результати. Серед показників, що мали достовірні відмінності, слід відзначити показник адекватності процесів регуляції і амплітуду моди. У групі дітей з пролапсом мітрального клапана збільшення показника адекватності процесів регуляції свідчить про переважання функціонування синусового вузла. Підвищення амплітуди моди свідчить про підвищення симпатoadреналової активності при зміні положення тіла. Індекс стресу також збільшився, що свідчить про активність механізмів симпатичної регуляції, переважання центральної регуляції. У дітей контрольної групи спостерігалася злагоджена реакція симпатичної нервової системи на ортостатичну пробу: збільшилися показники низькочастотного спектра (LF) і дуже низьких частот (VLF). У той час як в основній групі значення LF (робота синусового вузла) збільшується, а значення VLF (реакція центральних структур нервової системи) знижується. Це вказує на дисфункцію найбільш важливих реакцій, що також впливає на повсякденну діяльність дітей, збільшує ризик ускладнень пролапсу мітрального клапана.

Висновки. У дітей з пролапсом мітрального клапана відсутність вираженої типової реакції на ортотест є відображенням адаптивно-регуляторного перенапруги в умовах морфологічної детермінованості дисплазії сполучної тканини, які намагаються забезпечити адекватність внутрішньосерцевої гемодинаміки. Отримані дані будуть корисні для прогнозування реакції організму дітей з пролапсом мітрального клапана на фізичні навантаження різної інтенсивності.

Ключові слова: вегетативна нервова система, варіабельність серцевого ритму, пролапс мітрального клапана, ортостатична проба, діти.

УДК 616-072.85

ВАРІАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЕ

**Крайник Т. М., Стародубцев С. Г., Петренко О. В.,
Довгань А. В., Куртасанов С. А., Ткаченко М. П.**

Резюме. Цель исследования - изучить состояние вегетативной регуляции у детей препубертатного возраста с пролапсом митрального клапана во время ортостатической пробы.

Объект и методы. В исследовании приняли участие 2 группы: основная – 26 детей 10-11 лет с пролапсом митрального клапана и контрольная группа – 22 здоровых ребенка. За адаптивными

механізмами следили при допомозі аналізу варіабельності серцевого ритму. Все діти брали участь в кардіоритмічному обстеженні в спокої лежачи і в час активної ортостатичної проби.

Результати. Серед показувачів, мавши достовірні відмінності, слід відзначити показувач адекватності процесів регуляції і амплітуду моди. В групі дітей з пролапсом мітрального клапана збільшення показувача адекватності процесів регуляції свідчить про переважання функціонування синусового вузла. Підвищення амплітуди моди свідчить про зростання симпатико-адреналової активності при зміні положення тіла. Індекс стресу також збільшився, що вказує на активність механізмів симпатическої регуляції, переважання центральної регуляції. У дітей контрольної групи спостерігалася слажена реакція симпатическої нервової системи на ортостатичну пробу: збільшилися показувачі низькочастотного спектра (LF) і дуже низьких частот (VLF). В той час як в основній групі значення LF (робота синусового вузла) збільшується, а значення VLF (реакція центральних структур нервової системи) зменшується. Це вказує на дисфункцію найбільш важливих реакцій, що також впливає на повсякденну діяльність дітей, збільшує ризик ускладнень пролапсу мітрального клапана.

Висновки. У дітей з пролапсом мітрального клапана відсутність вираженої типової реакції на ортотест є відображенням адаптивно-регуляторного перенапруження в умовах морфологічної детермінованості дисплазії з'єднательної тканини, які намагаються забезпечити адекватність внутрішньосерцевої гемодинаміки. Отримані дані будуть корисні для прогнозування реакції організму дітей з пролапсом мітрального клапана на фізичні навантаження різної інтенсивності.

Ключові слова: вегетативна нервова система, варіабельність серцевого ритму, пролапс мітрального клапана, ортостатична проба, діти.

ORCID and contributionship:

Tetiana M. Krainyk: 0000-0001-6643-6745 ^{B,C,D}
 Serhii H. Starodubtsev: 0000-0002-7501-2140 ^{A,E,F}
 Oksana V. Petrenko: 0000-0001-5124-6201 ^{A,D,F}
 Oleksandra V. Dovgan: 0000-0003-3316-5939 ^{D,F}
 Siervier A. Kurtasanov: 0000-0002-5395-3812 ^{A,B,D}
 Mykola P. Tkachenko: 0000-0002-3379-2978 ^{C,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
 C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
 E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana M. Krainyk

Petro Mohyla Black Sea National University,
 Department of Biomedical bases of sport and physical rehabilitation
 10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine
 tel: +380635769255, e-mail: tanushakrainyk97@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.300

УДК 316.344.6-056.26

Павлова Ю. О., Федорович О. Б.,

Передерій А. В., Тимрук-Скоропад К. А.

РОЗРОБЛЕННЯ УКРАЇНСЬКОЇ ВЕРСІЇ ІНДЕКСУ НЕПОВНОСПРАВНОСТІ ОСВЕСТРІ – МІЖКУЛЬТУРНА АДАПТАЦІЯ ТА ВАЛІДИЗАЦІЯ ІНСТРУМЕНТА

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського,
Україна

Метою дослідження було проведення між-культурної адаптації Індексу неповносправності Освестрі (ODI) на українську мову та подальша перевірка валідності цієї версії інструменту.

Матеріал і методи. До дослідження було залучено осіб, які мали скарги на біль у спині ($n = 104$, 60,6 % – жінки; вік ($M \pm SE$) – $36,9 \pm 1,6$ років). Використано три різні інструмента, які передбачали оцінювання болю (Індекс неповносправності Освестрі, візуально-аналогова шкала) та різних параметрів якості життя людини («Коротка форма для оцінювання здоров'я – 36»). Оцінювали внутрішню узгодженість анкети ODI (визначали індекс α -Кронбаха), вивчали її надійність (за процедурою тест – ретест), для перевірки конструктивної валідності застосовували кореляційний та регресійний аналізи. Структуру анкети вивчали за допомогою дослідницького факторного аналізу.

Результати. Запропонована нами українська версія анкети пройшла усі етапи перекладу та між-культурної адаптації, що відповідає міжнародним стандартам та вимогам MAPI Research Trust. До цих процесів окрім науковців-координаторів була залучена достатня кількість перекладачів, редактор наукової літератури та група пацієнтів для проведення когнітивних інтерв'ю. Анкета володіє високою узгодженістю (α -Кронбаха = 0,931) та надійністю (ρ Спірмена = 0,94, $p < 0,01$). У структурі інструмента виокремлено два фактори, що пояснюють 69,165 % від загальної дисперсії. Питання, що стосуються ходьби та соціального життя були пов'язані з першим фактором, сидіння, стояння, поїздки – з другим фактором, інтенсивність болю, догляд за собою, піднімання предметів та статеве життя – були пов'язані як з першим, так і другим фактором одночасно. Анкета має достатній рівень конструктивної валідності – виявлено середню за величиною кореляцію із значенням шкали VAS ($r = 0,547$, $p < 0,001$), сильний за величиною кореляційний зв'язок з показником якості життя «Фізична активність» ($r = -0,871$, $p < 0,001$). Розроблену українську версію анкети ODI можна використовувати для оцінювання рівня болю, фізичного самопочуття та фізичного компонента якості життя пацієнтів, які мають скарги на біль у спині.

Ключові слова: Індекс неповносправності Освестрі, біль у спині, опитування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до теми 4.2 «Теоретико-методичні основи фізичної реабілітації неповносправних з порушеннями діяльності опорно-рухового апарату та дихальної системи» згідно зі Зведеним планом науково-дослідної роботи ЛДУФК на 2016–2020 рр.

Вступ. На сьогодні біль спини залишається однією з найпоширеніших скарг дорослих та причиною погіршення якості життя працівників різних професій [1]. Саме біль спини є причиною близько 40% пропусків роботи. Впродовж життя цей тип болю виникає у 7–9 осіб із 10, а захворювання опорно-рухового апарату займають одне з перших місць у структурі як загальної, так і професійної патології [2]. Загалом біль у попереку разом з корінцевими болями у ногах залишаються найпоширенішими скаргами дорослих та спричиняють серйозні економічні і соціальні проблеми.

Серед причин виникнення болю можна виділити вертеброгенні (зумовлені дегенеративно-дистрофічними процесами, що впливають на міжхребцевий диск, тіло хребця, дрібні суглоби, м'язи, зв'язки) і невертеброгенні (соматичні захворювання, патологічні процеси, травми, пухлини, інфекційні захворювання, вродженні патології тощо) [2]. Біль спини є надзвичайно поширеним, проте варто враховувати, що він є симптомом, а не окремим діагнозом.

Значний інтерес у реабілітаційній практиці мають інструменти, що ґрунтуються на оцінці, яку дає пацієнт (Patient Reported Outcome Measures, PROMs) [3, 4]. Такий підхід вважають на сьогодні надійним, достовірним та обґрунтованим. Інструменти, які пройшли етапи міжкультурної та структурної адаптації володіють високою доказовістю та відповідають міжнародним стандартам.

Існує кілька різних PROM, які можна використовувати для оцінювання болю спини, серед них найбільш відомі – Індекс неповносправності Освестрі (Oswestry Disability Index, ODI) [5, 6] та Квебекська шкала болю в спині (Quebec Back Pain

Disability Scale, QDS) [7]. Вони отримали схвалення від наукової громадськості і спеціалістів-практиків та значне поширення у клінічній практиці різних країн світу.

Розроблення ODI було ініційовано у 1976 році Джоном О'Бріеном (John O'Brien) для пацієнтів з хронічним болем попереку, сама анкета вперше була опублікована в 1980 році [6]. Інструмент дозволяє якісно та кількісно оцінити вплив хронічного болю в попереку на виконання щоденних завдань та життя людини в цілому. Підбір питань було здійснено на основі звітів та скарг пацієнтів, які мають біль у спині.

Починаючи від часу розроблення анкети зазнала різних модифікацій – опубліковано варіанти, які упускають розділи «Статеве життя» та «Соціальне життя»; Американська академія ортопедичної хірургії під час створення американської версії інструмента упустила розділи «Інтенсивність болю», «Статеве життя» та «Соціальне життя» та запропонувала принципово іншу систему обрахунку. Загалом, за час свого існування анкета зазнала різних змін – створено нові версії, проте, на жаль, це не завжди відбувалося зі згоди авторів та розробників початкового варіанту анкети. У сучасних дослідженнях рекомендовано використовувати версію анкети 2.1a, а використання інших варіантів анкет є недопустимим та вважається порушенням авторських прав. Окрім порушення авторського права, використання неліцензійних версій пов'язано з отриманням хибних показників [8, 9]. На сьогодні для того щоб працювати з анкетною необхідною отримати дозвіл від неурядової організації – правовласника інструмента MAPI Research Trust.

Дослідження проведені у різних країнах світу підтверджують необхідність напрацювання і затвердження саме національних версій анкети, розроблення яких проведено відповідно до міжнародних стандартів, що, зокрема є гарантією високої якості результатів опитування. Анкета ODI перекладена на іспанську [10], французьку [11], датську [12], фінську [13], німецьку [14], польську [15], італійську [16], угорську [17], грецьку [18], турецьку [19], китайську [20, 21], корейську [22], перську [23] та інші мови, проведено вивчення структури анкети з врахуванням культурних контекстів. Метою цього дослідження було проведення міжкультурної адаптації анкети ODI на українську мову та подальша перевірка валідності цієї версії інструменту.

Матеріал та методи дослідження.

Учасники. До дослідження було залучено осіб, які мали скарги на біль у спині ($n = 104$, 60,6 % – жінки; вік ($M \pm SE$) – $36,9 \pm 1,6$ років). Кожний учасник отримав інформацію про мету та

завдання дослідження, надав інформовану згоду на участь у ньому; були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Інструменти. У роботі використано три різні інструмента, які передбачали оцінювання болю (Індекс неповносправності Освестрі, візуально-аналогова шкала) та різних параметрів якості життя людини («Коротка форма для оцінювання здоров'я – 36»).

Анкета «Індекс неповносправності Освестрі» (Oswestry Disability Index, ODI) – складається з 10 розділів, а саме – «Інтенсивність болю», «Догляд за собою», «Піднімання предметів», «Ходьба», «Сидіння», «Стояння», «Сон», «Статеве життя», «Соціальне життя» та «Поїздки». До кожного з розділів передбачено 6 варіантів відповідей, які дозволяють оцінити інтенсивність болю за 6-ти бальною шкалою Лайкерта (0 – немає жодних обмежень у функціонуванні через біль, 5 – сильні обмеження функціонування внаслідок болю у спині). Переклад та культурну адаптацію ODI проводили у чотири етапи з 7 травня по 6 червня 2019 року з дозволу правовласника MAPI Research Trust та після підписання відповідної угоди. У роботі враховували рекомендації та вказівки цієї установи. Після кожного з етапів оформляли звіт, який разом з проміжними версіями анкети було передано на затвердження до MAPI.

Візуально-аналогова шкала (Visual Analogue Scale, VAS) – метод суб'єктивного оцінювання болю, який полягає в тому, що пацієнт на неградуєваної лінії довжиною 10 см відмічає точку, що відповідає ступеню вираженості болю. Ліва межа лінії відповідає характеристиці «болю немає», права – «найгірший біль, який лише можна уявити».

Анкета «Коротка форма для оцінювання здоров'я – 36» (Medical Outcomes Study: 36-Item Short Form Survey, MOS SF-36) дозволяє оцінити якість життя людини за окремими шкалами – «Фізична активність», «Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності», «Біль», «Життєздатність», «Соціальна активність», «Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності», «Загальний стан здоров'я» та «Психічне здоров'я» [24, 25]. Показники кожної шкали коливалися від 0 до 100 балів, де 100 – максимальне значення, показник абсолютного благополуччя. Усі шкали групували у два компоненти – фізичний та психічний.

Статистичний аналіз. Оцінювали внутрішню узгодженість анкети ODI (визначали індекс α -Кронбаха), вивчали її надійність (за процедурою тест – ретест), для перевірки конструктивної валідності застосовували кореляційний та регресійний аналізи.

Структуру анкети вивчали за допомогою дослідницького факторного аналізу (exploratory factor

analysis, EFA), попередньо адекватність даних перевіряли за допомогою Кайзера–Мейєра–Олкіна (КМО) та тесту сферичності Бартлетта.

Статистичний аналіз проводили з використанням програм SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 23).

Результати дослідження.

Переклад та культурна адаптація. До першого етапу роботи було залучено двох професійних перекладачів, кожен з них підготував незалежний переклад оригінальної версії, які надалі були обговорені з координаторами дослідження (Ю. П. А. П). Основним пріоритетом цього етапу було створення єдиного варіанту перекладу (ODI_{UA1}), який концептуально еквівалентний оригіналу, а також викладення анкети у такому стилі, який є легкий та зрозумілий для сприйняття.

Впродовж другого етапу за участі третього перекладача, який не мав доступу до оригінальної версії, проведено зворотній переклад ODI_{UA1} на англійську мову. Отриманий переклад координатори обговорювали та порівнювали з вихідною версією інструменту. Головним пріоритетом було виявлення будь-яких непорозумінь, неточностей у ODI_{UA1} . У разі будь-яких сумнівів місцеві координатори консультувалися з перекладачем. За результатами цього етапу було створено версію ODI_{UA2} .

Впродовж третього етапу проведено попереднє тестування у формі індивідуальних бесід. Метою цього етапу було виявити чи версія ODI_{UA2} є прийнятною, зрозумілою для цільової аудиторії. Учасники мали змогу відзначити усі труднощі у розумінні анкети, також проаналізовано як респонденти інтерпретували кожне питання. У випадку будь-яких запитань інтерв'юер / респондент мав змогу запропонувати альтернативні варіанти перекладу. До цього етапу було залучено 7 осіб (вік – 30–45 років), для яких українська мова була рідною. Опитані були учасниками Української асоціації людей з обмеженими можливостями «Група активної реабілітації», мали травму хребта. Основні труднощі, які виникли у респондентів на цьому етапі стосувалися системи вимірювань, що використана в розділі 4 «Піші прогулянки» (зокрема, термінів – одна миля, чверть милі, 100 ярдів). Оскільки така система вимірювання не використовується в Україні, певні твердження анкети були не цілком зрозумілими для респондентів. Тому було прийнято рішення замінити ці одиниці вимірювання на більш зрозумілі еквіваленти. Зокрема, у наступній версії ODI_{UA3} замість слів «одна миля» використано «1,5 кілометра»,

«чверть милі» – «500 метрів», «100 ярдів» – «100 метрів».

Під час четвертого етапу редактором наукової літератури було здійснено редагування, коректуру та виправлено граматичні, орфографічні та стилістичні помилки. Усі зауваження були обговорені з координаторами і створено остаточну версію інструмента ODI_{UA4} . Ця версія анкети була використана у подальшій роботі.

Внутрішня узгодженість інструмента.

Внутрішня узгодженість структурних елементів анкети була на високому рівні, α -Кронбаха становив 0,931. Кожне питання мало суттєвий вплив на остаточний результат, при виключенні окремих елементів анкети загальний α -Кронбаха не поліпшувався ($0,914 < \alpha < 0,928$) (табл. 1). Значення кореляції між окремими структурними частинами та загальним результатом варіювало від 0,580 (для розділу 6 анкети) до 0,845 (для розділу 8).

Таблиця 1 – Аналіз внутрішньої узгодженості анкети

Структурна частина анкети	Показники	
	Кореляція між структурною частиною та загальним результатом	α -Кронбаха за умови виключення структурної частини
Розділ 1. Інтенсивність болю	0,718	0,921
Розділ 2. Догляд за собою	0,784	0,918
Розділ 3. Піднімання предметів	0,821	0,915
Розділ 4. Ходьба	0,753	0,920
Розділ 5. Сидіння	0,650	0,924
Розділ 6. Стояння	0,580	0,928
Розділ 7. Сон	0,765	0,919
Розділ 8. Статеве життя	0,845	0,914
Розділ 9. Соціальне життя	0,698	0,922
Розділ 10. Поїздки	0,660	0,924

Перевірка надійності анкети. Середній час після якого проведено повторне тестування становив 7 днів (інтервал 5–14 днів). Між оцінками ODI за результатами першого та повторного тестування не було виявлено статистично достовірних відмінностей. Результати свідчать про високу надійність анкети (ρ Спірмена = 0,94, $p < 0,01$).

Структура анкети. Значення КМО та тест Бартлетта засвідчили, що дані можна використовувати для факторного аналізу (КМО = 0,910; $\chi^2 = 617,428$, $df = 45$, $p < 0,001$). За результатами дослідницького факторного аналізу у структурі анкети ODI виділено два фактори, які сумарно пояснюють 69,165 % від загальної дисперсії (табл. 2). Питання, що стосуються ходьби та соціального життя були пов'язані з першим фактором, сидіння, стояння, поїздки – з другим фактором,

Таблиця 2 – Результати факторного аналізу

Структурна частина анкети	Фактори	
	Перший	Другий
Розділ 1. Інтенсивність болю	0,524	0,605
Розділ 2. Догляд за собою	0,747	0,433
Розділ 3. Піднімання предметів	0,734	0,478
Розділ 4. Ходьба	0,745	
Розділ 5. Сидіння		0,884
Розділ 6. Стояння		0,562
Розділ 7. Сон	0,753	
Розділ 8. Статеве життя	0,695	0,442
Розділ 9. Соціальне життя	0,846	
Розділ 10. Поїздки		0,697

інтенсивність болю, догляд за собою, піднімання предметів та статеве життя – були пов'язані як з першим, так і другим фактором одночасно.

Конструктивна валідність. Загальний показник ODI корелює із значеннями шкали VAS та шкалами анкети MOS SF-36 (табл. 3). Виявлена позитивна статистично достовірна, середня за величиною кореляція із значенням шкали VAS ($r = 0,547$, $p < 0,001$), від'ємний сильний за величиною кореляційний зв'язок з показником якості життя «Фізична активність» ($r = -0,871$, $p < 0,001$), від'ємні значні за величиною кореляції з шкалами «Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності» ($r = -0,650$, $p < 0,001$), «Біль» ($r = -0,666$, $p < 0,001$), «Загальний стан здоров'я» ($r = -0,568$, $p < 0,001$), «Загальний фізичний компонент» ($r = -0,604$, $p < 0,001$), від'ємні помірні кореляційні зв'язки ($r = -0,488$ – $-0,355$, $p < 0,001$) з шкалами «Життєздатність», «Соціальна активність», «Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності», «Психічне здоров'я» та «Загальний психічний компонент».

Таблиця 3 – Кореляційний зв'язок (r) між загальним показником ODI та шкалами VAS і анкети MOS SF-36

Шкала	r	p
VAS	0,547	$< 0,0001$
Анкета MOS SF-36		
Фізична активність	-0,871	$< 0,0001$
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності	-0,650	$< 0,0001$
Біль	-0,666	$< 0,0001$
Загальний стан здоров'я	-0,568	$< 0,0001$
Життєздатність	-0,463	$< 0,0001$
Соціальна активність	-0,488	$< 0,0001$
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	-0,410	$< 0,0001$
Психічне здоров'я	-0,479	$< 0,0001$
Загальний фізичний компонент	-0,604	$< 0,0001$
Загальний психічний компонент	-0,335	$< 0,001$

Зі зростанням загального показника ODI збільшувався показник болю за шкалою VAS (значення $ODI = 0,427 \times VAS + 3,701$; $R^2 = 0,292$) та погіршувалася якість життя респондента як за фізичним (значення $ODI = -1,265 \times \text{ЗФК} + 79,247$, $R^2 = 0,359$), так і психічним компонентом якості життя (значення $ODI = -0,437 \times \text{ЗПК} + 35,583$, $R^2 = 0,103$) (рис. 1).

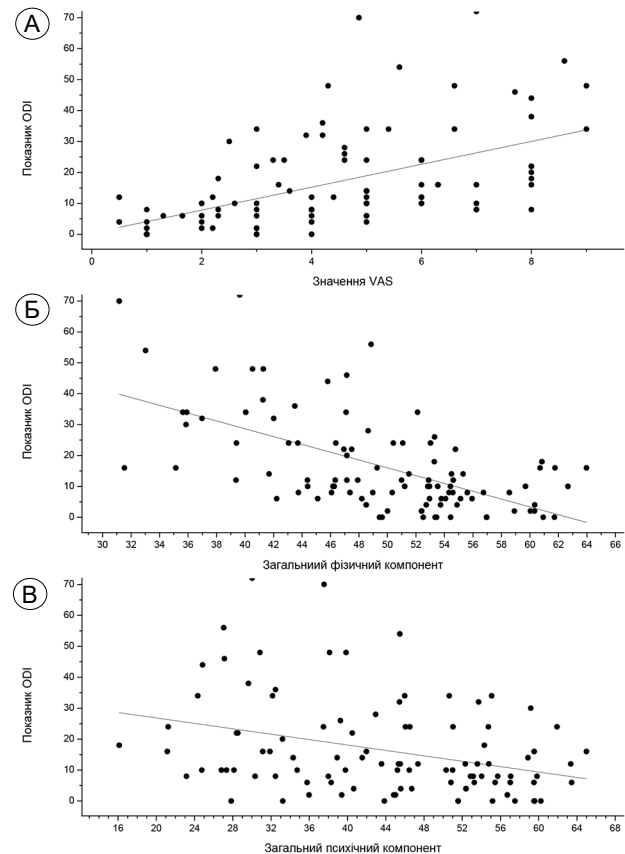


Рис. 1. Зв'язок між показником ODI та значенням VAS (А), загальним фізичним компонентом (Б), загальним психічним компонентом (В)

Обговорення отриманих результатів. Розроблення інструментів, що ґрунтуються на оцінці, яку дає пацієнт, не втрачає актуальності, зокрема гострою залишається потреба використання національних версій. Метою цього дослідження було напрацювання української версії інструмента ODI та перевірка її надійності. Запропонована нами українська версія анкети (рис. 2) пройшла усі етапи перекладу та міжкультурної адаптації, що відповідає міжнародним стандартам та вимогам MAPI Research Trust. До цих процесів окрім науковців-координаторів була залучена достатня кількість перекладачів, редактор наукової літератури та група пацієнтів для проведення когнітивних інтерв'ю.

Анкета ODI складається з 10 розділів, що стосуються щоденної активності респондента та впливу на неї болю в спині. Анкета сконструйована

ODI версія 2.1a

Ця анкета була розроблена для отримання інформації про те, як проблеми з Вашою спиною (або ногами) впливають на Ваше повсякденне життя.

Будь ласка, дайте відповідь на всі запитання кожного розділу. Позначте лише один варіант відповіді в кожному розділі, який найбільш точно описує Ваш стан сьогодні.

Розділ 1. Інтенсивність болю

- Зараз я не відчуваю болю.
- Зараз я відчуваю дуже слабкий біль.
- Зараз я відчуваю помірний біль.
- Зараз я відчуваю досить сильний біль.
- Зараз я відчуваю дуже сильний біль.
- Зараз я маю найсильніший біль, який лиш можна уявити.

Розділ 2. Догляд за собою (вмивання, одягання тощо)

- Я можу нормально доглядати себе, не відчуваючи при цьому додаткового болю.
- Я можу нормально доглядати себе, проте це дуже болісно.
- Мені боляче доглядати себе, я повільний та обережний.
- Мені потрібна деяка допомога, проте я справляюся з особистою гігієною.
- Мені потрібна щоденна допомога з більшістю речей, пов'язаних із доглядом за собою.
- Я не можу одягнутися, мені важко митися, я залишаюся в ліжку.

Розділ 3. Піднімання предметів

- Я можу піднімати важкі предмети без додаткового болю.
- Я можу піднімати важкі предмети, але це підсилює біль.
- Біль заважає мені піднімати важкі предмети з підлоги, але я можу впоратися з цим, якщо вони зручно розміщені, наприклад на столі.
- Біль заважає мені піднімати важкі предмети з підлоги, але я можу впоратися з підніманням предметів від легкої до середньої тяжкості, якщо вони зручно розміщені.
- Я можу піднімати лише дуже легкі предмети.
- Я не можу піднімати та носити взагалі нічого.

Розділ 4. Ходьба

- Біль не заважає мені пройти будь-яку відстань.
- Біль заважає мені пройти відстань, більшу ніж 1,5 кілометри.
- Біль заважає мені пройти відстань, більшу ніж 500 метрів.
- Біль заважає мені пройти відстань, більшу ніж 100 метрів.
- Я можу ходити лише використовуючи палицю чи милиці.
- Я майже увесь час перебуваю в ліжку і до туалету мені потрібно повзти.

Розділ 5. Сидіння

- Я можу сидіти в будь-якому кріслі скільки завгодно часу.
- Я можу скільки завгодно сидіти у своєму улюбленому кріслі.
- Біль заважає мені сидіти понад 1 годину.
- Біль заважає мені сидіти більше ніж пів години.
- Біль заважає мені сидіти більше ніж 10 хвилин.
- Біль цілком заважає мені сидіти.

Розділ 6. Стояння

- Я можу стояти скільки завгодно часу без посилення болю.
- Я можу стояти скільки завгодно часу, але це підсилює біль.
- Біль заважає мені стояти понад 1 годину.
- Біль заважає мені стояти більше ніж пів години.
- Біль заважає мені стояти більше ніж 10 хвилин.
- Біль заважає мені стояти взагалі.

Розділ 7. Сон

- Біль ніколи не порушує мій сон.
- Біль час від часу порушує мій сон.
- Через біль я сплю менше ніж 6 годин.
- Через біль я сплю менше ніж 4 години.
- Через біль я сплю менше ніж 2 години.
- Через біль я не сплю взагалі.

Розділ 8. Статеве життя (якщо є)

- Моє статеве життя є нормальним і не викликає додаткового болю.
- Моє статеве життя є нормальним, але викликає додатковий біль.
- Моє статеве життя майже нормальне, але є дуже болісним.
- Моє статеве життя дуже обмежене через біль.
- Моє статеве життя майже відсутнє через біль.
- Біль заважає мені мати статеве життя взагалі.

Розділ 9. Соціальне життя

- Моє соціальне життя є нормальним і не викликає жодного додаткового болю.
- Моє соціальне життя є нормальним, але підсилює рівень болю.
- Біль не має суттєвого впливу на моє соціальне життя, за винятком обмеження моєї участі в активних заняттях (наприклад, спорт тощо).
- Біль обмежує моє соціальне життя, я не виходжу часто з дому.
- Через біль моє соціальне життя обмежується лише домом.
- Через біль я не маю соціального життя.

Розділ 10. Поїздки

- Я можу їздити куди завгодно без болю.
- Я можу їздити куди завгодно, але це підсилює біль.
- Біль сильний, але я справляюся з поїздками тривалістю понад 2 години.
- Біль обмежує поїздку до 1 години.
- Через біль я можу здійснювати короткі найнеобхідніші поїздки тривалістю не більше ніж 30 хвилин.
- Через біль я не можу подорожувати, за винятком поїздок, пов'язаних з лікуванням.

Рис. 2. Українська версія анкети Індекс неповносправності Освестрі (ODI)

так, що дозволяє оцінити обмеження, що можуть виникнути під час догляду за собою, піднімання предметів, ходьби, сидіння, стояння, сну, статевого життя, соціального життя та поїздки. Однією з переваг анкети є можливість обчислити загальний результат (у відсотках) та на його основі охарактеризувати стан пацієнта з використанням такої шкали:

- 0–20 % – свідчить про мінімальні порушення, пацієнт справляється з більшістю видів щоденної діяльності;
- 21–40 % – середні порушення, пацієнт відчуває біль під час сидіння, підйому та стояння, подорожі та соціальне життя ускладнюються, можлива втрата роботи;
- 41–60% – важкі порушення, біль залишається основною проблемою цього пацієнта, він суттєво впливає на повсякденне життя (подорожі, догляд за собою, соціальне життя, сексуальну активність та сон), ця група пацієнтів потребує детального обстеження;
- 61–80 % – дуже серйозні порушення, інвалідність; біль у спині впливає на всі аспекти життя пацієнта як вдома, так і на роботі;
- 81–100 % – пацієнти, які прикуті до ліжка.

Співставлення питань ODI з категоріями Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я показало, що інструмент забезпечує оцінювання трьох категорій домену «Функції тіла», вісімнадцяти категорій домену «Активність» та трьох категорій домену «Чинники навколишнього середовища» [26].

Українська версія анкети володіє високим рівнем внутрішньої узгодженості (α -Кронбаха = 0,931). Отриманий нами результат вищий ніж для англійської версії (α =0,86) [27] та співмірний з отриманими раніше результатами для угорського (α =0,89) [17], німецького (α =0,86–0,90) [14], італійського (α =0,86) [16], іспанського (α =0,86) [10], португальського [28], корейського варіантів (α =0,84) [22], а також версіями, розробленими для етнічних груп Індії, які розмовляють хінді (α =0,99) [29], таміль (α =0,92), мараті (α =0,94) [30].

Необхідно зазначити, що незважаючи на численні адаптації немає чіткої гіпотези щодо факторної структури цієї анкети. Така інформація не була опублікована розробниками під час створення оригінальної версії, також інші дослідники під час створення національних версій інструменту виокремлюють від одного до кількох факторів у структурі цієї анкети. Так, у дослідженні угорських науковців зазначено про наявність лише одного фактора, що пояснює 51 % від загальної дисперсії [17]; для італійської версії виділено один фактор, що пояснює 45 % від загальної дисперсії [16]; для фінської версії виокремлено два фактори, що охоплювали 51 % від загальної дисперсії [13]; іс-

панська версія інструмента мала двофакторну структуру [10], зокрема окремі розділи анкети, як і у випадку української версії анкети, належали і до першого і до другого факторів одночасно.

Під час оцінювання валідності науковці співставляють загальний показник ODI та результати анкет, які дозволяють оцінити біль та / або якість життя людини – MOS SF-36, VAS, QDS тощо. Зокрема, між загальним значенням ODI та шкалами питальника SF-36 виявлено статистично достовірні кореляції [31–33]. Найбільш тісно загальний показник ODI пов'язаний з шкалою «Фізична активність» – такі закономірності виявлено як для оригінальної версії анкети [32], так і для японського ($r = -0,97$) [30] та німецького ($r = -0,78$) [33] варіантів. Другий за величиною коефіцієнт кореляції виявляють для шкали «Біль» ($r = -0,72$) [33], натомість суттєво нижчими є коефіцієнти кореляції між загальним показником ODI та психічним компонентом якості життя [31–33]. Значення шкали VAS очікувано пов'язане з показником ODI, проте коефіцієнт кореляції є нижчим, порівняно з шкалою «Фізична активність» анкети MOS SF-36, як у нашому дослідженні ($r = 0,547$), так і згідно даних інших науковців ($r = 0,58$ – $0,78$) [14, 28, 34, 35]. Загалом можна стверджувати, що отримані нами результати відповідають даними, які одержані іншими науковими групами, та підтверджують те, що інструмент ODI спрямований на оцінювання болю, фізичного самопочуття та фізичного компонента якості життя людини.

Обмеження. Зважаючи на те, що біль спини є лише симптомом, проте не остаточним діагнозом, доцільним є аналіз структури анкети з врахуванням діагнозу пацієнта.

Висновки. Відповідно до міжнародних настанов та рекомендацій розроблено українську версію Індексу неповносправності Освестрі, що володіє високою узгодженістю та надійністю. У структурі інструмента виокремлено два фактори, що пояснюють 69,165 % від загальної дисперсії. Анкета має достатній рівень конструктивної валідності, її можна використовувати для оцінювання рівня болю, фізичного самопочуття та фізичного компонента якості життя пацієнтів, які мають скарги на біль у спині. Більша, ніж у інших інструментах, зосередженість ODI на оцінюванні активності й участі особи забезпечує можливість широкого застосування цієї анкети у реабілітаційній практиці для об'єктивного встановлення кваліфікаторів за визначеними категоріями Міжнародної класифікації функціонування.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі психометричних властивостей анкети ODI з врахуванням даних пацієнтів з різним діагнозом.

Подяки

Автори щиро вдячні усім хто долучився до дослідження;
ГО «Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів» за допомогу і сприяння;
Єлизаветі Лупиніс за допомогу у редагуванні остаточної версії анкети

References

1. Carpenter DM, Nelson BW. Low back strengthening for the prevention and treatment of low back pain. In: Medicine and Science in Sports and Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31(1): 18-24. PMID: 9927005. doi: 10.1097/00005768-199901000-00005
2. Voznytsyna KB. Bol v spyne kak problema professionalnoy patologyy (obzor lyteratury) [Back pain as a problem of occupational pathology (literature review)]. *Ukrayinskyy zhurnal z problem medytsyny pratsi.* 2007; 1(9): 71-7. [Russian]. doi: 10.33573/ujoh2007.01.071
3. Turner GM, Litchfield I, Finnikin S, Aiyegbusi OL, Calvert M. General practitioners' views on use of patient reported outcome measures in primary care: A cross-sectional survey and qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2020; 21(1): 1-10. PMID: 31980021. PMCID: PMC6979354. doi: 10.1186/s12875-019-1077-6
4. Weldring T, Smith SMS. Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Services Insights.* 2013; 6: 61. PMID: 25114561. PMCID: PMC4089835. doi: 10.4137/HSI.S11093
5. Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25(22): 2940-53. PMID: 11074683. doi: 10.1097/00007632-200011150-00017
6. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy.* 1980; 66(8): 271-3. doi: 10.1037/t04205-000
7. Kopec JA, Esdaile JM, Abrahamowicz M, Abenhaim L, Wood-Dauphinee S, Lamping DL, et al. The Quebec back pain disability scale: Conceptualization and development. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(2): 151-61. doi: 10.1016/0895-4356(96)00526-4
8. Zigler J, Delamarter R, Spivak JM, Linovitz RJ, Danielson GO, Haider TT, et al. Results of the prospective, randomized, multicenter food and drug administration investigational device exemption study of the ProDisc®-L total disc replacement versus circumferential fusion for the treatment of 1-level degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007; 32(11): 1155-62. PMID: 17495770. doi: 10.1097/BRS.0b013e318054e377
9. Fairbank JCT. Use and abuse of Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007; 32: 2787-9. PMID: 18245998. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815b9e9d
10. Payares K, Lugo LH, Morales V, Londoño A. Validation in Colombia of the Oswestry disability questionnaire in patients with low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36(26): E1730-5. PMID: 22138784. doi: 10.1097/BRS.0b013e318219d184
11. Denis I, Fortin L. Development of a French-Canadian version of the Oswestry disability index: Cross-cultural adaptation and validation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37(7): 439-44. PMID: 22037523. doi: 10.1097/BRS.0b013e318233eaf9
12. Lauridsen HH, Hartvigsen J, Manniche C, Korsholm L, Grunnet-Nilsson N. Danish version of the Oswestry disability index for patients with low back pain. Part 1: Cross-cultural adaptation, reliability and validity in two different populations. *Eur Spine J.* 2006; 15(11): 1705-16. PMID: 16736204. doi: 10.1007/s00586-006-0117-9
13. Pekkanen L, Kautiainen H, Ylinen J, Salo P, Häkkinen A. Reliability and validity study of the finnish version 2.0 of the Oswestry disability index. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36(4): 332-8. PMID: 20823785. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181cdd702
14. Mannion AF, Junge A, Fairbank JCT, Dvorak J, Grob D. Development of a German version of the Oswestry Disability Index. Part 1: Cross-cultural adaptation, reliability, and validity. *Eur Spine J.* 2006; 15(1): 55-65. PMID: 15856341. PMCID: PMC3454571. doi: 10.1007/s00586-004-0815-0
15. Misterska E, Jankowski R, Glowacki M. Quebec back pain disability scale, low back outcome score and revised Oswestry low back pain disability scale for patients with low back pain due to degenerative disc disease: Evaluation of polish versions. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36(26): E1722-9. PMID: 21394073. doi: 10.1097/BRS.0b013e318216ad48
16. Monticone M, Baiardi P, Ferrari S, Foti C, Mugnai R, Pillastrini P, et al. Development of the Italian version of the Oswestry disability index (ODI-I): A cross-cultural adaptation, reliability, and validity study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009; 34(19): 2090-5. PMID: 19730216. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181aa1e6b
17. Valasek T, Varga PP, Szövérfi Z, Kűmin M, Fairbank J, Lazary A. Reliability and validity study on the Hungarian versions of the Oswestry Disability Index and the Quebec Back Pain Disability Scale. *Eur Spine J.* 2013; 22(5): 1010-8. PMID: 23321978. PMCID: PMC3657068. doi: 10.1007/s00586-012-2645-9

18. Boscainos PJ, Sapkas G, Stilianessi E, Prouskas K, Papadakis SA. Greek versions of the Oswestry and Roland-Morris Disability Questionnaires. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 40-53. PMID: 12782858. doi: 10.1097/01.blo.0000068361.47147.79
19. Yakut E, Düger T, Öksüz Ç, Yörükan S, Üreten K, Turan D, et al. Validation of the Turkish Version of the Oswestry Disability Index for Patients with Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004; 29(5): 581-5. PMID: 15129077. doi: 10.1097/01.BRS.0000113869.13209.03
20. Liu H, Tao H, Luo Z. Validation of the simplified chinese version of the oswestry disability index. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009; 34(11): 1211-6. PMID: 19444069. doi: 10.1097/BRS.0b013e31819e2b34
21. Lue YJ, Hsieh CL, Huang MH, Lin GT, Lu YM. Development of a Chinese version of the Oswestry disability index version 2.1. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; 33(21): 2354-60. PMID: 18827702. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818018d8
22. Kim DY, Lee SH, Lee HY, Lee HJ, Chang SB, Chung SK, et al. Validation of the Korean version of the Oswestry disability index. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005; 30(5). doi: 10.1097/01.brs.0000157172.00635.3a
23. Mousavi SJ, Parnianpour M, Mehdian H, Montazeri A, Mobini B. The Oswestry Disability Index, the Roland-Morris Disability Questionnaire, and the Quebec Back Pain Disability Scale: Translation and validation studies of the Iranian versions. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(14): 454-9. PMID: 16778675. doi: 10.1097/01.brs.0000222141.61424.f7
24. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30(6): 473-83. PMID: 1593914. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002
25. Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care*. 1995 Apr; 33(4 Suppl): AS264-79.
26. Sigl T, Cieza A, Brockow T, Chatterji S, Kostanjsek N, Stucki G. Content comparison of low back pain-specific measures based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *Clin J Pain*. 2006; 22(2): 147-53. PMID: 16428948. doi: 10.1097/01.ajp.0000155344.22064.f4
27. Fisher K, Johnston M. Validation of the Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, its sensitivity as a measure of change following treatment and its relationship with other aspects of the chronic pain experience. *Physiother Theory Pract*. 1997; 13(1): 67-80. doi: 10.3109/09593989709036449
28. Vigatto R, Alexandre NMC, Filho HRC. Development of a Brazilian Portuguese version of the Oswestry Disability Index: Cross-cultural adaptation, reliability, and validity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(4): 481-6. PMID: 17304141. doi: 10.1097/01.brs.0000255075.11496.47
29. Nishant, Chhabra HS, Kapoor KS. New modified english and hindi Oswestry disability index in low back pain patients treated conservatively in Indian population. *Asian Spine J*. 2014; 8(5): 632-8. PMID: 25346816. PMID: PMC4206813. doi: 10.4184/asj.2014.8.5.632
30. Joshi VD, Raiturker PPP, Kulkarni AA. Validity and reliability of English and Marathi Oswestry Disability Index (version 2.1a) in Indian population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(11): E662-8. PMID: 23380824. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828a34c3
31. Fujiwara A, Kobayashi N, Saiki K, Kitagawa T, Tamai K, Saotome K. Association of the Japanese Orthopaedic Association score with the Oswestry Disability Index, Roland-Morris Disability Questionnaire, and Short-Form 36. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003; 28(14): 1601-7. doi: 10.1097/01.BRS.0000077510.95462.39
32. Grevitt M, Khazim R, Webb J, Mulholland R, Shepperd J. The Short Form-36 health survey questionnaire in spine surgery. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1997; 79(1): 48-52. doi: 10.1302/0301-620X.79B1.0790048
33. Osthus H, Cziške R, Jacobi E. Cross-cultural adaptation of a German version of the Oswestry Disability Index and evaluation of its measurement properties. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(14): E448-53. PMID: 16778674. doi: 10.1097/01.brs.0000222054.89431.42
34. Mohan V, Prashanth GS, Meravanigi G, Rajagopalan N, Yerramshetty J. Adaptation of the oswestry disability index to Kannada language and evaluation of its validity and reliability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(11): E674-80. PMID: 26656040. doi: 10.1097/BRS.0000000000001368
35. Vincent JI, MacDermid JC, Grewal R, Sekar VP, Balachandran D. Translation of Oswestry Disability Index into Tamil with Cross Cultural Adaptation and Evaluation of Reliability and Validity. *Open Orthop J*. 2014; 8(1): 11-9. PMID: 24563681. PMID: PMC3928668. doi: 10.2174/1874325001408010011

УДК 316.344.6-056.26

РАЗРАБОТКА УКРАИНСКОЙ ВЕРСИИ ИНДЕКСА ИНВАЛИДНОСТИ ОСВЕСТРИ – МЕЖКУЛЬТУРНАЯ АДАПТАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ ИНСТРУМЕНТА**Павлова Ю. А., Федорович О. Б.,****Передерий А. В., Тимрук-Скоропад К. А.**

Резюме. Целью исследования было проведение межкультурной адаптации Индекса инвалидности Освестри на украинский язык и проверка валидности этой версии инструмента.

Материал и методы. К исследованию было привлечено лиц, которые имели жалобы на боль в спине ($n = 104$, 60,6 % – женщины; возраст ($M \pm SE$) – $36,9 \pm 1,6$ лет). Использованы три различных инструмента, которые предусматривали оценки боли (Индекс инвалидности Освестри, визуально-аналоговая шкала) и различных параметров качества жизни человека («Краткая форма для оценки здоровья – 36»). Оценивали внутреннюю согласованность анкеты ODI (определяли индекс α -Кронбаха), изучали ее надежность (по процедуре тест – ретест), для проверки конструктивной валидности применяли корреляционный и регрессионный анализы. Структуру анкеты изучали с помощью исследовательского факторного анализа.

Результаты. Предложенная нами украинская версия анкеты прошла все этапы перевода и межкультурной адаптации, соответствует международным стандартам и требованиям MAPI Research Trust. К этим процессам кроме ученых-координаторов было вовлечено достаточное количество переводчиков, редактор научной литературы и группа пациентов для проведения когнитивных интервью. Анкета обладает высокой согласованностью (α -Кронбаха = 0,931) и надежностью (ρ Спирмена = 0,94, $p < 0,01$). В структуре инструмента выделены два фактора, объясняющих 69,165 % от общей дисперсии. Вопросы, касающиеся ходьбы и социальной жизни, были связаны с первым фактором, сидение, стояние, поездки – со вторым фактором, интенсивность боли, уход за собой, поднятие предметов и половая жизнь – были связаны как с первым, так и вторым фактором одновременно. Анкета имеет достаточный уровень конструктивной валидности – выявлено среднюю по величине корреляцию со значением шкалы VAS ($r = 0,547$, $p < 0,001$), сильную по величине корреляционную связь с показателем качества жизни «Физическая активность» ($r = -0,871$, $p < 0,001$). Разработанную украинскую версию анкеты ODI можно использовать для оценки уровня боли, физического самочувствия и физического компонента качества жизни пациентов с жалобами на боль в спине.

Ключевые слова: индекс инвалидности Освестри, боль в спине, опрос.

UDC 316.344.6-056.26

Development of the Ukrainian Version of Oswestry Disability Index – Intercultural Adaptation and Validation of the Tool**Pavlova Iu. O., Fedorovych O. B.,****Perederiy A. V., Tymruk-Skoropad K. A.**

Abstract. Tools based on patient assessment (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs) have significant interest in rehabilitation practice. Nowadays, this approach is considered reliable, trustworthy, and reasonable. Tools that have undergone all stages of adaptation and validation are highly proven and meet international standards, which, in particular, is a guarantee of high-quality survey results.

The purpose of the study was to conduct an intercultural adaptation of the Oswestry Disability Index to the Ukrainian language and further verify the validity of this version of the instrument.

Materials and methods. The study included individuals who had complaints of back pain ($n = 104$, 60.6 % females; age ($M \pm SE$) – 36.9 ± 1.6 years old). Three different tools were used to assess pain (Oswestry Disability Index, Visual Analogue Scale) and various parameters of life quality (“The MOS 36-Item Short-Form Health Survey”). The internal consistency of the Oswestry Disability Index questionnaire was evaluated (the α -Cronbach’s index was determined), its reliability was studied (according to the test-retest procedure), and correlation and regression analyzes were used to check the constructive validity. The structure of the questionnaire was studied using exploratory factor analysis.

Results and discussion. The proposed Ukrainian version of the questionnaire passed all stages of translation and intercultural adaptation, which meets the international standards and requirements of the MAPI Research Trust. In addition to the scientific coordinators, a sufficient number of translators, editor of the scientific literature, and a group of patients were involved in these processes. The questionnaire has high internal consistency (α -Cronbach = 0.931) and reliability (Spearman’s $\rho = 0.94$, $p < 0.01$). In the structure of the tool, two factors explain 69.165% of the total variance. Issues related to walking and social life were related to the first factor, sitting, standing, traveling – to the second factor, the intensity of pain, self-care, lifting objects, and

sex life – were related to both the first and second factors. The questionnaire has a sufficient level of constructive validity. An average correlation with the value of the Visual Analogue Scale ($r = 0.547$, $p < 0.001$), a strong correlation with the life quality scale “Physical Functioning” ($r = -0.871$, $p < 0.001$) were identified.

Conclusion. The Ukrainian version of the Oswestry Disability Index questionnaire can be used to assess the level of pain, physical well-being, and physical component of the life quality of patients who have complaints of back pain.

Keywords: Oswestry Disability Index, back pain, survey.

ORCID and contributionship:

Iuliia O. Pavlova : 0000-0002-8111-4469 ^{A,B,C,D,E,F}

Oksana B. Fedorovych : 0000-0002-1042-6633 ^{B,D,E,F}

Alina V. Perederiy : 0000-0002-5511-2478 ^{B,D,E,F}

Kateryna A. Tymruk-Skoropad : 0000-0001-8152-0435 ^{B,D,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Iuliia O. Pavlova

Lviv State University of Physical Culture,
Theory and Method of Physical Culture Department
11, Kostiuszka St., Lviv 79007, Ukraine
tel: +380637626872, e-mail: pavlova.j.o@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.310

УДК 61:616.001.5-7:616.7:617.581-588:616.007:61:615.81-8.

Хоменко В. М., Неханевич О. Б.

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ФУТБОЛІСТІВ З ОЗНАКАМИ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ ПІСЛЯ УШКОДЖЕНЬ ЗВ'ЯЗКОВОГО АПАРАТУ НАДП'ЯТКОВО-ГОМІЛКОВОГО СУГЛОБУ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Великий відсоток повторних випадків ушкоджень надп'яtkово-гомiлкового суглобу й значні структурно-функціональні та професійні наслідки для футболістів свiдчать про недостатнє вивчення цієї проблеми як з точки зору механiзмiв виникнення повторних ушкоджень, так й з боку вiдповiдних реабiлітацiйних заходiв, що потребує подальшого наукового пошуку та обґрунтування.

Метою дослідження було дослідити ефективність розробленої програми фізичної терапії при ушкодженнях зв'язкового апарату надп'яtkово-гомiлкового суглобу у футболістів з ознаками гіпермобільності суглобів.

Об'єкт та методи. Для реалізації поставленої мети проводився аналіз даних 46 футболістів високого класу молодiжної та Національної збiрної Азербайджану з футболу вiком вiд 16 до 34 років після гострих ушкоджень зв'язкового апарату надп'яtkово-гомiлкового суглобу. В основній групі застосовувалась запропонована диференційована методика фізичної терапії з урахуванням ступеня гіпермобільності суглобів, що включала ранню мобілізацію надп'яtkово-гомiлкового суглобу в передньо-задньому напрямі, стабілізацію надп'яtkово-гомiлкового суглобу за рахунок раннього включення вправ для тренування статичного балансу, пропріоцептивних та пліометричних тренувань. Особливу увагу приділяли ранньому тренуванню нервово-м'язового контролю. Тривалість інтервенції складала 4 тижні.

Результати дослідження вказують на високу частоту повторних випадків травмування зв'язкового апарату надп'яtkово-гомiлкового суглобу у футболістів, що супроводжується комплексом морфологічних, функціональних, сенсорно-перцептивних порушень та порушень нервово-м'язового контролю і призводить до обмежень активності повсякденного життя та спортивної діяльності.

Висновки. Застосування розробленої методики фізичної терапії у футболістів з урахуванням ступеню системного залучення сполучної тканини є ефективним засобом профілактики повторних ушкоджень, призводить до більш швидкого відновлення морфологічної та функціональної цілісності суглобу.

Ключові слова: реабілітація, нестабільність, активність повсякденного життя, спортивна активність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконувалась у вiдповiдностi з планом науково-дослiдної теми кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпровського державного медичного університету «Медико-педагогічне забезпечення фізичної реабілітації, спортивних та оздоровчих тренувань», № державної реєстрації 0116U004468.

Вступ. Ушкодження зв'язкового апарату надп'яtkово-гомiлкового суглобу (ГС) є одним найчастіших ушкоджень як серед спортсменів, так і в загальній популяції. Особливо часто зустрічаються ушкодження зв'язкового апарату з латерально-го боку ГС (передньої та задньої таранно-малогомілкової зв'язки, п'яtkово-малогомілкової зв'язки) [1]. Особливістю наслідків травм цієї локалізації є велика вірогідність повторних ушкоджень. Так, від 40% до 70% осіб, які мали ушкодження зв'язкового апарату ГС в анамнезі, страждають від повторних ушкоджень, хронічного больового синдрому, зниження сили м'язів нижньої кінцівки, обмежень обсягу рухів у ГС, що є проявами хронічної нестабільності гомілковостопного суглобу, та може призводити до значного обмеження повсякденної та професійної активності [1-4]. Хронічна нестабільність призводить до порушень біомеханіки ГС [5]. Крім того, вона може призводити до функціональної нестабільності ГС та перцептивних порушень, які характеризуються відчуттям нестабільності, невпевненості та страху перед виконанням рухів, що може значно обтяжувати існуючі функціональні проблеми.

Серед спеціалістів немає єдиної думки щодо можливих механізмів виникнення хронічної нестабільності ГС. Аналіз результатів останніх досліджень вказує, що клінічна картина при ушкодженні м'яких тканин під час первісного травмування найбільш часто пов'язана з розтягом та ушкодженням колагенових волокон сполучної тканини зв'язкового апарату ГС. За умови необхідності виконання складних осьових навантажень у футболі це може призводити до появи комплексу порушень: патологічних механічних порушень (патологічної

розтяжності м'яких тканин, порушення артрокінематики, вторинних та комбінованих ушкоджень), сенсорно-перцептуальних порушень (виникнення болю, порушення чутливості в зоні ураження, зокрема пропріоцептивної імпульсації, відчуття нестабільності, страх руху (кінезіофобія), виникнення низької самооцінки щодо рухових можливостей в ураженому сегменті), порушення рухової поведінки (порушення рефлексів, нейром'язової інгібіції, слабкості м'язів (зниження м'язової сили, силової витривалості), порушення стереотипу рухів, рівноваги). Комплекс первинних та вторинних порушень призводить до обмеження активності та можливості участі спортсмена у професійній діяльності [6].

При побудові тренувально-реабілітаційних навантажень у футболі, зокрема після ушкодження ГС, особливий інтерес з боку тренерів, лікарів та фізичних терапевтів викликають спортсмени з гіпермобільністю суглобів (ГМС), що може бути ознакою дисплазії сполучної тканини (ДСТ) [7, 8]. На сьогоднішній день немає єдиного погляду фахівців на проблему ДСТ. Вважають, що ДСТ – це генетично детерміноване порушення розвитку сполучної тканини в ембріональному та постнатальному періодах, що характеризується дефектами основної речовини та волокнистих структур сполучної тканини. Внаслідок порушення структури та функції сполучної тканини при ДСТ можуть розвиватись розлади гомеостазу на тканинному, органному та організменному рівнях у вигляді морфофункціональних порушень вісцеральних та локомоторних органів. Такі зрушення характеризуються прогресивною течією та визначають особливості асоційованої патології [9]. Системність залучення сполучної тканини при ГМС впливає на стан опорно-рухового апарату, зокрема зв'язкового апарату, може визначати наслідки ушкоджень ГС і бути критерієм для диференційованого призначення засобів фізичної терапії.

Великий відсоток повторних випадків ушкоджень ГС й значні структурно-функціональні та професійні наслідки для футболістів свідчать про недостатнє вивчення цієї проблеми як з точки зору механізмів виникнення повторних ушкоджень, так й з боку відповідних реабілітаційних заходів, що потребує подальшого наукового пошуку та обґрунтування.

Метою дослідження є дослідити ефективність розробленої програми фізичної терапії при ушкодженнях зв'язкового апарату над'яtkового гомілкового суглобу у футболістів з ознаками гіпермобільності суглобів.

Матеріал та методи дослідження. Для реалізації поставленої мети проводився аналіз даних 46 футболістів високого класу молодіжної та Національної збірної Азербайджану з футболу віком від 16 до 34 років (середній вік $21,3 \pm 1,0$ роки).

Обстеження проводилось заочним аспірантом кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Хоменко В.М., який є головним лікарем збірної Азербайджану з футболу. Дослідження виконувалось в рамках сумісної угоди про співробітництво між Державним закладом «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України (зараз Дніпровський державний медичний університет) і Азербайджанською академією фізичної культури і спорту, м. Баку у період з 2016 р. до 2019 р. (<https://drive.google.com/file/d/1tqpL-I31uJP-fQL9IYFYIxlJ0XMjMWCnU/view>).

Під час розробки критеріїв включення та виключення з дослідження враховувались міжнародні рекомендації International Ankle Consortium щодо механічної нестабільності ГС [10]. Критеріями включення у дослідження були: вік від 16 років; гостре ушкодження зв'язкового апарату ГС, що супроводжується ознаками запалення (біль, набряк, обмеження рухливості суглобу); обмеження активності внаслідок травмування, що перешкоджало виконанню навантажень повсякденного життя (<90%) та спортивних навантажень (<80%) за шкалою Foot and Ankle Ability Measure (FAAM); надання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження включали стани, що могли негативно вплинути на оцінювання ефективності розробленої методики фізичної терапії: переломи кісток гомілки та/або стопи (за результатами рентгенологічного дослідження); хірургічні втручання на гомілковостопному суглобі, гомілці, стопі в анамнезі; переломи кісток гомілки та стопи в анамнезі на одній з кінцівок; стани, що можуть бути протипоказами або обмежувати, або призводити до модифікації застосування засобів фізичної терапії (пухлини, ревматоїдні захворювання суглобів, остеопороз, тривале використання стероїдів тощо); відмова пацієнта приймати участь у дослідженні, надати інформовану згоду.

Після включення у дослідження з метою зниження вірогідності помилки, що пов'язана з відбором, пацієнти за допомоги процедури простої рандомізації розподілялись до груп дослідження (основної та контрольної) по 23 особи до кожної. Схема рандомізації була сформована відповідно до таблиці випадкових чисел, згенерованої у програмі Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA). Включення пацієнтів в дослідження проводилось з використанням запечатаних конвертів. На конвертах позначався номер, під яким пацієнт приймав участь у дослідженні, в конверті знаходилась інформація щодо групи дослідження. Після розкриття конверту пацієнт зараховувався до відповідної групи дослідження.

В основній групі застосовувалась запропонована диференційована методика фізичної терапії з урахуванням ступеня ГМС, що включала ранню

з 3 дня після травмування (або раніше при досягненні рівня болю 3-4 балів за візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ) мобілізацію ГС в передньо-задньому напрямі в безболісному обсязі, стабілізацію ГС за рахунок раннього з 7 дня (або раніше при досягненні рівня болю 3 балів за ВАШ) застосування ізометричних вправ, з 10 дня (або раніше при досягненні рівня болю 1-2 бали за ВАШ) включення вправ для тренування статичного балансу та раннє тренування (з 14 дня або раніше при досягненні рівня болю 0-1 балу за ВАШ) нервово-м'язового контролю та динамічного балансу, пропріоцептивних тренувань за допомоги стабілометричної платформи Balance System™ SD (Biodex Medical Systems, Inc, США). В контрольній групі спортсмени проходили реабілітацію за методикою Weinstein ML, 1993 [11]. Тривалість інтервенції складала 4 тижні. Терапевтичні заняття відбувались щоденно двічі на день протягом цього періоду.

Гіпермобільності суглобів оцінювалась за допомоги критеріїв P. Beighton [12]. Обсяги рухів у ГС оцінювались за допомоги методу гоніометрії, зокрема, тильне згинання [13]. Для оцінки механічної нестабільності ГС досліджували наявність позитивного симптому передньої висувної шухляди [14]. Для оцінки обмежень активності використовували шкалу Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) [15], яка є валідним інструментом самооцінки обмежень функції та активності у пацієнтів з ушкодженнями м'яких тканин, кісток та суглобів нижньої кінцівки, зокрема стопи та ГС. Шкала містить 29 питань, розділених на дві групи: 21 позиція стосується обмежень активності повсякденного життя (ADL) та 8 позицій – обмежень можливості виконувати спортивну активність. Кожна позиція оцінюється 5-бальною шкалою (від 4 до 0, де 4 бали – немає складнощів у виконанні завдання, 3 бали – незначні складнощі, 2 бали – помірні складнощі, 1 бал – значні складнощі та 0 балів – неможливість виконання). Максимальна кількість балів за частину ADL – 84 бали, за можливість виконання спортивних навантажень – 32 бали. Бали трансформуються у відсотки за кожною під шкалою окремо. Рівень болю оцінювався за візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ) [16]. Порушення сенсомоторного та постурального контролю визначали за допомоги валідної та репрезентативної методики самооцінки ступеню нестабільності (CAIT) [17]. Статичну та динамічну рівновагу досліджували та тренували за допомоги стабілометричної платформи Balance System™ SD (Biodex Medical Systems, Inc, США), яка дозволила вивчати кінестетичну, пропріоцептивну складові а також стан нейром'язового контролю [18]. Дослідження включало реєстрацію та оцінку часу та точності утримання рівноваги, а та-

кож виконання завдання, що демонструвалось на екрані стабілометричної платформи на стабільній та нестабільній платформі. Протягом тестування кожний спортсмен виконував по три спроби, до протоколу брали пробу з найкращим результатом.

Визначення обраних показників проводили на початку та після проведеного курсу терапії. Також дані були отримані через 12 тижнів після закінчення циклу терапії та за допомоги опитування отримано інформацію через 1 рік після проведення фізичної терапії стосовно випадків повторних ушкоджень ГС протягом поточного року.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомоги ліцензійної програми STATISTICA (6.1, № AGAR909E415822FA). Для визначення нормальності розподілу даних застосовували критерій Шапіро-Уїлкі. Розраховували показники описової статистики для абсолютних та відносних величин, достовірність відмінностей даних з урахуванням типу розподілу за t-критерієм Ст'юдента для нормально розподілених показників, U-критерій Мана-Уїтні – для ненормально розподілених даних, Хі-квадрат Пірсона – для відносних показників. Для оцінки впливу фактору, що досліджувався, проводився однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Результати подані у форматі $M \pm m$. Пороговим рівнем статистичної значимості отриманих результатів було обрано $p < 0,05$.

Дослідження проводилося згідно принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів». Перед початком проведення дослідження було отримано дозвіл Комітету з етики ДЗ «ДМА». Всі спортсмени, що приймали участь у дослідженні, інформувались щодо мети та ходу дослідження, і надавали інформовану згоду щодо участі у дослідженні.

Результати дослідження. Сформовані групи на початку дослідження не відрізнялись за віком та ступенем ГМС ($p < 0,05$, табл. 1).

Таблиця 1 – Однорідність груп за показниками віку та ступеню гіпермобільності (ГМС) на початку дослідження

Показник	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=23)	p
Вік, роки	23,2±1,5	19,3±1,2	0,06
Ступінь ГМС, бали	3,2±0,4	3,5±0,5	0,68
Структура груп за ступенем ГМС, кількість осіб (%)			
Нормальна рухливість	14 (60,9)	12 (52,2)	0,80
Помірна ГМС	6 (26,1)	8 (34,8)	
Значна ГМС	3 (13,0)	3 (13,0)	

В процесі реабілітації позитивні зміни щодо зменшення обмежень активності як побутової, так і спортивної відмічались в обох групах спостереження (табл. 2). Порівняльний аналіз динаміки показників обмежень активності в групах довів ефективність розробленої методики.

Таблиця 2 – Динаміка показників активності за шкалою Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) в процесі реабілітації

Етапи дослідження	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=23)	p
Підшкала активності повсякденного життя, %			
1 тиждень	62,8±1,5	64,3±1,3	0,46
4 тиждень	90,5±0,8	82,0±1,1	0,001
12 тиждень	96,7±0,7*	89,6±0,9*	0,001
Підшкала можливості виконання спортивних навантажень, %			
1 тиждень	45,4±2,2	46,8±1,7	0,61
4 тиждень	80,1±0,6	73,7±0,9	0,001
12 тиждень	92,4±0,9*	83,5±0,9*	0,001

Примітка: * – $p < 0,05$ – внутрішньогрупова динаміка показників протягом дослідження.

Застосування засобів фізичної терапії позитивно вплинуло й на стан сенсорно-перцептуальних функцій та рухового контролю. Проте, найбільшої динаміки було досягнуто саме в основній групі спостереження (табл. 3, 4). При цьому рівень динаміки болю за показниками ВАШ не відрізнявся в групі спостереження ($p > 0,05$).

Таблиця 3 – Динаміка показників сенсорно-перцептуальних функцій в процесі дослідження

Етапи дослідження	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=23)	p
Шкала оцінки ступеню нестабільності The Cumberland ankle instability tool (CAIT), бали			
1 тиждень	7,82±0,5	7,0±0,6	0,27
4 тиждень	23,4±0,7	15,8±0,7	0,001
12 тиждень	27,0±0,6*	19,2±0,7*	0,001
Рівень болю за ВАШ, бали			
1 тиждень	8,1±1,9	7,8±1,7	0,80
4 тиждень	1,9±0,5	1,5±0,9	0,81
12 тиждень	0,3±0,1*	0,2±0,1*	0,90

Примітка: * – $p < 0,05$ – внутрішньогрупова динаміка показників протягом дослідження.

Дослідження динаміки амплітуди рухів у ГС вказало на позитивні зрушення протягом застосування програми фізичної терапії в обох групах спостереження, особливо за показником тильного згинання, проте, найбільшого рівня вона досягла саме в основній групі (табл. 5).

Таблиця 4 – Динаміка показників рухового контролю в процесі дослідження

Етапи дослідження	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=23)	p
Показники статичної та динамічної рівноваги			
Індекс статичної рівноваги, у.о.	0,94±0,04	1,01±0,07	0,87
	0,38±0,04	0,55±0,06	0,02
	0,34±0,03*	0,39±0,03*	0,24
Індекс динамічної рівноваги, у.о.	1,98±0,11	1,95±0,19	0,89
	1,30±0,09	1,75±0,18	0,03
	0,92±0,05*	1,20±0,12*	0,04
Стан нейром'язового контролю			
У статичному режимі, у.о.	11,8±2,9	12,5±2,1	0,84
	35,3±3,9	21,7±4,8	0,03
	51,9±2,4*	39,8±3,4*	0,01
У динамічному режимі, у.о.	2,02±0,90	1,93±0,49	0,92
	7,30±0,35	4,94±0,44	0,01
	11,8±0,6*	9,61±0,58*	0,01

Примітка: * – $p < 0,05$ – внутрішньогрупова динаміка показників протягом дослідження.

Таблиця 5 – Динаміка амплітуди тильного згинання стопи в процесі дослідження

Етапи дослідження	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=23)	p
Амплітуда тильного згинання стопи, градуси			
1 тиждень	4,26±0,45	4,91±0,38	0,28
4 тиждень	25,7±0,6	19,1±0,7	0,001
12 тиждень	28,0±0,5*	22,2±0,8*	0,001

Примітка: * – $p < 0,05$ – внутрішньогрупова динаміка показників протягом дослідження.

Для контролю повторних випадків ушкоджень ГС впродовж 12 місяців після проходження фізичної терапії проводилось опитування, результати якого вказали, що в основній групі частота повторних травм була статистично значимо нижчою, ніж в контрольній групі. Так, серед спортсменів основної групи випадки повторних травмувань зустрічались у 21,7 %, а у групі контролю – у 73,9% (Хі-квадрат Пірсона = 12,5, $p < 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. Результати дослідження підтвердили дані щодо великої частоти повторних випадків травмувань ГС, що були отримані в попередніх роботах. Так, за даними Gribble P.A. et al., 2016 [10] частота повторних травмувань ГС складала 40%, а за даними McKay G.D. et al., 2001 [3] вона досягала 70%. Отримані результати вказують на частоту 47,8% повторних травмувань протягом року після отримання первинної травми. При цьому, частота подібних травм у футболістів, які виконували комплекс

терапевтичних вправ за розробленою методикою, була статично значимо нижчою.

Також отримані дані підтверджують висновки дослідників [6] щодо необхідності врахування комплексу структурних, функціональних та контекстуальних показників для оцінки ступеню тяжкості, прогнозування та планування реабілітаційних заходів та профілактики травмування ГС.

Всупереч даним Tropp H., 1986 [19] результати даного дослідження вказують на необхідність приділення більшої уваги механічним складовим нестабільності, зокрема, особливостям структури та функції сполучної тканини.

Висновки. Результати даного дослідження вказують на високу частоту повторних випадків травмування зв'язкового апарату над'яtkово-гомількового суглобу у футболістів, що супроводжується комплексом морфологічних, функціональних,

сенсорно-перцептивних порушень та порушень нервово-м'язового контролю і, як наслідок, призводить до обмежень активності повсякденного життя та спортивної діяльності. Застосування розробленої методики фізичної терапії у футболістів з урахуванням ступеню системного залучення сполучної тканини є ефективним засобом профілактики повторних ушкоджень, призводить до більш швидкого відновлення морфологічної та функціональної цілісності суглобу, сприяє скороченню днів непрацездатності та ранньому відновленню тренувань у футболі.

Перспективи подальших досліджень. Полягають у розробленні програми фізичної терапії футболістів з ушкодженням зв'язкового апарату над'яtkово-гомількового суглобу з урахуванням системного залучення сполучної тканини, зокрема, при системному залученні у диспластичний процес серцево-судинної системи.

References

1. Doherty C, Delahunt E, Caulfield B, Hertel J, Ryan J, Bleakley C. The incidence and prevalence of ankle sprain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Sports Med.* 2014; 44(1): 123-140. PMID: 24105612. doi: 10.1007/s40279-013-0102-5
2. Gribble PA, Bleakley CM, Caulfield BM, Docherty CL, Fourchet F, Tik-Pui Fong D, et al. 2016 consensus statement of the International Ankle Consortium: prevalence, impact and long-term consequences of lateral ankle sprains. *Br J Sports Med.* 2016; 50(24): 1493-1495. PMID: 27259750. doi: 10.1136/bjsports-2016-096188
3. McKay GD, Goldie PA, Payne WR, Oakes BW. Ankle injuries in basketball: injury rate and risk factors. *Br J Sports Med.* 2001; 35: 103-8. PMID: 11273971. PMCID: PMC1724316. doi: 10.1136/bjsm.35.2.103
4. Hershkovich O, Tenenbaum S, Gordon B, Bruck N, Thein R, Derazne E, et al. A large-scale study on epidemiology and risk factors for chronic ankle instability in young adults. *J Foot Ankle Surg.* 2015; 54(2): 183-7. PMID: 25135102. doi: 10.1053/j.jfas.2014.06.001
5. Gigi R, Haim A, Luger E, Segal G, Melamed E, Beer Y, et al. Deviations in gait metrics in patients with chronic ankle instability: a case control study. *J Foot Ankle Res.* 2015; 8(1): 1. PMID: 25653717. PMCID: PMC4316404. doi: 10.1186/s13047-014-0058-1
6. Hertel J, Revay O. Corbett Concepts An Updated Model of Chronic Ankle Instability. *Journal of Athletic Training.* 2019; 54(6): 572-588. PMID: 31162943. PMCID: PMC6602403. doi: 10.4085/1062-6050-344-18
7. Nekhanevych O, Bakuridze-Manina V, Kanyuka Ye, Radzetskyy M, Chernysh V. Obgruntuvannya dyferentsiyovanoho pidkhodu na zanyattyakh iz fizychnoho vykhovannya studentiv iz hipermobilnistyu suhlobiv [Substantiation of a differentiated approach in physical education classes for students with hypermobility of joints]. *Sports Bulletin of the Prydniprov'ia.* 2020; 1: 352-359. [Ukrainian]
8. Saneeva GA. Klapannyi sindrom v displasticheskom fenotipe patsientov s gipermobilnostyu sustavov [Valve syndrome in the dysplastic phenotype of patients with joint hypermobility]. *Therapy.* 2018; 6: 78-83. [Russian]. doi: 10.18565/therapy.2018.6.78-83
9. Nechaeva GY, Yakovlev VM, Konev VP, Druk YV, Morozov SL. Displaziya soedinitel'noy tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, formulation of diagnosis, treatment]. *The attending physician.* 2008; 2: 22-25. [Russian]
10. Gribble PA, Delahunt E, Bleakley C, Caulfield B, Docherty CL, Fourchet F, et al. Selection criteria for patients with chronic ankle instability in controlled research: a position statement of the International Ankle Consortium. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013; 43(8): 585-91. PMID: 23902805. doi: 10.2519/jospt.2013.0303
11. Weinstein ML. An ankle protocol for second-degree ankle sprains. *Mil Med.* 1993; 158: 771-4. PMID: 8108015. doi: 10.1093/milmed/158.12.771
12. Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of Joints.* London: Springer; 2012. 204 p. PMCID: PMC3603310. doi: 10.1007/978-1-84882-085-2
13. Abramov VV, Klapchuk VV, Nekhanevych OB, Smirnova OL, Dzyak GV, Vasilchenko VV. *Fizychna rehabilitatsiya, sportyvna medytsyna* [Physical rehabilitation, sports medicine]. Dnipropetrovsk: Zhurfond, 2014. 455 c. [Ukrainian]

14. Miller AG, Myers SH, Parks BG, Guyton GP. Anterolateral drawer versus anterior drawer test for ankle instability: a biomechanical model. *Foot Ankle Int.* 2016; 37(4): 407-410. PMID: 26660862. doi: 10.1177/1071100715620854
15. Martin RL, Irrgang JJ, Burdett RG, Conti SF, Van Swearingen JM. Evidence of validity for the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM). *Foot Ankle Int.* 2005; 26(11): 968-83. PMID: 16309613. doi: 10.1177/107110070502601113
16. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain.* 2011; 152(10): 2399-2404. PMID: 21856077. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.005
17. Hiller CE, Refshauge KM, Bundy AC, Herbert RD, Kilbreath SL. The Cumberland ankle instability tool: a report of validity and reliability testing. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87(9): 1235-41. PMID: 16935061. doi: 10.1016/j.apmr.2006.05.022
18. Sierra-Guzmán R, Jiménez-Díaz F, Ramírez C, Esteban P, Abián-Vicén J. Whole-Body-Vibration Training and Balance in Recreational Athletes With Chronic Ankle Instability. *J Athl Train.* 2018; 53(4): 355-363. PMID: 29569943. PMCID: PMC5967277. doi: 10.4085/1062-6050-547-16
19. Tropp H. Pronator muscle weakness in functional instability of the ankle joint. *Int J Sports Med.* 1986; 7(5): 291-294. PMID: 3793339. doi: 10.1055/s-2008-1025777

УДК 61:616.001.5-7:616.7:617.581-588:616.007:61:615.81-8.

ФИЗИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ФУТБОЛИСТОВ С ПРИЗНАКАМИ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ СВЯЗОЧНОГО АППАРАТА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА

Хоменко В. Н., Неханевич О. Б.

Резюме. Большой процент повторных случаев повреждений голеностопного сустава, значительные структурно-функциональные и профессиональные последствия для футболистов свидетельствуют о недостаточном изучении этой проблемы как с точки зрения механизмов возникновения повторных повреждений, так и со стороны соответствующих реабилитационных мероприятий, что требует дальнейшего научного поиска и обоснования.

Целью исследования было исследование эффективности разработанной программы физической терапии при повреждениях связочного аппарата голеностопного сустава у футболистов с признаками гипермобильности суставов.

Объект и методы. Для реализации поставленной цели проводился анализ данных 46 футболистов высокого класса молодежной и Национальной сборной Азербайджану по футболу в возрасте от 16 до 34 лет после острых повреждений связочного аппарата голеностопного сустава. В основной группе применяли разработанную дифференцированную методику физической терапии с учетом степени гипермобильности суставов, которая включала раннюю мобилизацию голеностопного сустава в переднезаднем направлении, стабилизацию голеностопного сустава за счет раннего включения упражнений для тренировки статического баланса, проприоцептивных и плиометрических тренировок. Особое внимание уделяли раннему тренированию нервно-мышечного контроля. Длительность внедрения составляла 4 недели.

Результаты исследования указывают на высокую частоту повторных случаев травмирования связочного аппарата голеностопного сустава у футболистов, которые сопровождаются комплексом морфологических, функциональных, сенсорно-перцептивных нарушений, нарушений нервно-мышечного контроля и приводит к ограничению активности повседневной жизни и спортивной деятельности.

Вывод. Применение разработанной методики физической терапии у футболистов с учетом степени системного вовлечения соединительной ткани является эффективным средством профилактики повторных повреждений, приводит к более быстрому восстановлению морфологической и функциональной целостности сустава.

Ключевые слова: реабилитация, нестабильность, активность повседневной жизни, спортивная активность.

UDC 61:616.001.5-7:616.7:617.581-588:616.007:61:615.81-8.

Physical Therapy of Footballers with Joints Hypermobility Signs after Ankle Sprains

Khomenko V. M., Nekhanevych O. B.

Abstract. Ankle sprains are one of the most common injuries in both athletes and the general population. The peculiarity of the consequences of injuries of this localization is the high probability of repeated injuries. Of particular interest are athletes with hypermobility of the joints. The systematic involvement of connective tissue in hypermobility of the joints affects the condition of the musculoskeletal system, in particular the ligament, can determine the effects of damage to the ankle and be a criterion for the differentiated use of physical therapy.

The high percentage of recurrent ankle sprains injuries and significant structural, functional and professional consequences for footballers indicate an insufficient study of this problem both in terms of the mechanisms of recurrence of injuries and appropriate rehabilitation measures, which requires further scientific research and justification.

The purpose of the study was to investigate the effectiveness of the developed physical therapy program of ankle sprains in football players with signs of hypermobility of the joints.

Materials and methods. To achieve this goal, the data of 46 high-class football players of the Youth and the National Football Team of Azerbaijan aged 16 to 34 with acute damage to the communication apparatus of the ankle were analyzed. Patients were divided into study groups (main and control) of 23 individuals each using a simple randomization procedure. The main group used the proposed differentiated method of physical therapy taking into account the degree of hypermobility of the joints, which included early mobilization of ankle in the antero-posterior direction, stabilization of ankle due to early inclusion of exercises to train static balance, proprioceptive and plyometric training. Particular attention was paid to early neuromuscular control training. In the control group, athletes underwent rehabilitation according to generally accepted methods. The duration of the intervention was 4 weeks.

Results and discussion. The degree of hypermobility of the joints, the volume of movements in the ankle, the limitations of daily and sports activity, pain levels, impaired sensorio-motor and postural control, static and dynamic balance were assessed.

The results of the study indicate a high frequency of recurrence of ankle sprains in football players, accompanied by a complex of morphological, functional, sensory-perceptual disorders and disorders of neuromuscular control and, as a consequence, leads to limitations of daily life and sports activity.

Conclusion. The application of the developed method of physical therapy in football players, taking into account the degree of systemic involvement of connective tissue is an effective means of preventing recurrent injuries, leading to faster restoration of morphological and functional integrity of the joint.

Keywords: rehabilitation, instability, activity of daily living, sports activity.

ORCID and contributionship:

Vyacheslav M. Khomenko : A,B,C,D,E

Oleh B. Nekhanevych : 0000-0003-0307-784X ^{A,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oleh B. Nekhanevych

Dnipro State Medical University,

Physical Rehabilitation, Sports medicine and Valeology Department

9, V. Vernadsky St., Dnipro 49000, Ukraine

tel: +380667533206, e-mail: 202@dmu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.317

УДК 615.8+616.1.9

Тимрук-Скоропад К. А.¹, Коритко З. І.¹,

Томашевська О. Я.², Дзись Є. І.², Дзись О. Є.¹

ПІДХОДИ ДО ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19 У ГОСТРІЙ І ПІСЛЯГОСТРІЙ ФАЗАХ ХВОРОБИ

¹Львівський державний університет фізичної культури ім. Івана Боберського, Україна

²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) створила глобальні проблеми в усьому світі і, через велику загрозу здоров'ю в міжнародному масштабі, ВООЗ визнала її поширення пандемією. Особливістю COVID-19 є зміни в легенях з тенденцією до розвитку швидкопрогресуючої атипової пневмонії, перебіг якої нерідко ускладнюється гострою дихальною недостатністю, а в подальшому існує загроза розвитку пневмофіброзу та, відповідно, хронічної дихальної недостатності.

Для лікування хворих на COVID-19 опрацьовано відповідні протоколи, які постійно оновлюються та доповнюються. Що стосується методів фізичної терапії й легеневої реабілітації у веденні пацієнтів із COVID-19, то вони недостатньо опрацьовані, передусім для пацієнтів, що перебувають в гострій фазі хвороби та після її завершення (післягостра фаза).

Раціональне використання засобів і методів фізичної терапії в комплексі з фармако- й психотерапією дозволить максимально мобілізувати саногенні й компенсаторні ресурси організму пацієнтів із COVID-19 в подоланні хвороби на всіх етапах, незалежно від місця лікування й реабілітації. Тому стандарти ведення пацієнтів із COVID-19 повинні передбачати долучення оптимального комплексу методів фізичної терапії й легеневої реабілітації з врахуванням періоду й важкості хвороби, включаючи критично важкий перебіг у хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень. Навчанню пацієнта та осіб із його найближчого оточення для їх активної участі в процесі лікування й реабілітації завжди треба надавати належного значення. У реалізації програм легеневої реабілітації слід максимально використовувати методи дистанційної комунікації з пацієнтами, а за їх неможливості проводити безпосередні заняття з суворим дотриманням протиепідемічних заходів.

Врахування всіх аспектів лікування й реабілітації сприятиме якнайшвидшому видужанню пацієнтів та поверненню їх до активного життя, а також запобіганню розвитку ускладнень хвороби й поширенню інфекції.

Ключові слова: COVID-19, фізична терапія, легенева реабілітація.

Дана робота є ініціативним дослідженням

Вступ. Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричиненої новим вірусом SARS-CoV-2, охопила світ з початку 2020 року. У 15 % випадків хвороба набуває важкого перебігу, найвагомим проявом якого є ураження легень – вірусна пневмонія [1], а в 5 % пацієнтів розвиваються критичні симптоми, зокрема, гострого респіраторного дистрес-синдрому, що вимагають лікування у відділеннях інтенсивної терапії [2]. У тих, хто видужав від гострої інфекції, може розвиватися фіброз легень і хронічна дихальна недостатність з різним ступенем обмеження функціонування [3]. Постковідний стан часто характеризується стійким порушенням легеневої функції, м'язовою слабкістю, болем, втому, депресією, тривожністю, зниженням толерантності до фізичних навантажень (ФН), проблемами в професійній діяльності та погіршенням якості життя [4].

У реабілітації пацієнтів із COVID-19 особливу увагу приділяють фізичній терапії (ФТ) та легеневій реабілітації (ЛР), які повинні застосовуватися, починаючи від перших ознак хвороби до повного видужання, з урахуванням важкості перебігу хвороби та супутніх захворювань.

В Україні надання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19 здійснюється згідно з клінічною настановою «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19», протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби

(COVID-19)», Наказом МОЗ «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби», стандартом екстреної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», стандартом медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», стандартом фармацевтичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», наказом МОЗ «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу». Заходами ФТ, що епізодично вказані в деяких документах, є повернення пацієнта в ліжку що дві години, позиціонування та рання активна мобілізація. Більший перелік заходів реабілітації вказаний для пацієнтів після завершення гострої фази та під час довготривалої хвороби в клінічній настанові «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19».

Однак, у передбаченому програмою медичних гарантій у 2021 році Національної служби здоров'я України (НСЗУ) пакеті «Стаціонарна допомога пацієнтам з гострою респіраторною хворобою COVID-19, спричиненою коронавірусом SARS-CoV-2», у переліку вимог до спеціалізації та кількості фахівців відсутні фахівці реабілітації. Реабілітаційні пакети НСЗУ для пацієнтів із COVID-19 на даний час не опрацьовано.

Розуміючи потребу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з COVID-19 на різних етапах хвороби, за дорученням міністра охорони здоров'я в МОЗ створено робочу групу, яка напрацьовує систему й програму реабілітації хворих, які перенесли COVID-19 [5].

У закордонній літературі на даний час викладено рекомендації щодо реабілітації та ФТ під час та після COVID-19. Але, зважаючи на недостатню кількість клінічних досліджень та обмежений одним роком час спостереження для прийняття доказових програм фізичної терапії пацієнтів з COVID-19, ці настанови мають рекомендаційний характер та будуть оновлюватися.

Більшість наукових публікацій, що висвітлюють результати дослідження впливу реабілітаційних втручань у хворих, які перенесли COVID-19, є оглядовими і лише обґрунтовують потребу фізичної терапії, психологічної підтримки й відповідної дієтотерапії [6, 7]. Зокрема, вони вказують на те, що регулярна помірна щоденна фізична активність позитивно впливає на покращення якості життя за суб'єктивною оцінкою пацієнтів [8, 9].

Оскільки, дослідження щодо реабілітації пацієнтів із COVID-19 продовжуються, тому на сьогоднішній день вона базується на попередньому досвіді легеневої реабілітації [10-16].

Враховуючи те, що у пацієнтів із COVID-19 є різний ступінь дисфункцій, не до кінця вивчено особливості перебігу хвороби та відновлення

здоров'я, актуальним є обґрунтування підбору заходів і обсягу реабілітаційних втручань [10]. Особливо важливим такий підхід є для пацієнтів у гострій фазі COVID-19 та після її завершення (після гостра фаза).

Виділяють такі форми важкості перебігу хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 [17]:

- легка хвороба: пацієнти з симптомами COVID-19 без ознак вірусної пневмонії або гіпоксії;
- хвороба середньої важкості: пацієнти з клінічними ознаками пневмонії (гарячка, кашель, задишка), але сатурація крові киснем SpO_2 складає 90 % або вище під час дихання кімнатним повітрям;
- важка хвороба: клінічні ознаки важкої пневмонії з гострою дихальною недостатністю, частотою дихання > 30 / хв, сатурацією киснем $SpO_2 < 90$ % під час дихання кімнатним повітрям;
- критична хвороба: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), сепсис, септичний шок.

Хвороба може ускладнюватися гострим тромбозом: тромбоемболією легеневої артерії, гострим коронарним синдромом чи інсультом.

Кожен клінічний варіант перебігу хвороби характеризується різним ступенем ураження органів і систем організму, різними наслідками та вимагає індивідуальних підходів до реабілітації, яка повинна відповідати стану пацієнта.

Для опрацювання реабілітації слід використовувати також клінічне визначення періодів перебігу COVID-19 Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (National Institute of Health and Care Excellence, NICE) Об'єднаного Королівства [18]: 1) гостра інфекція COVID-19 (або гострий COVID-19): прояви COVID-19 тривають до 4 тижнів від початку хвороби; 2) тривалий симптомний COVID-19: прояви тривають від 4 до 12 тижнів; 3) постковідний синдром: прояви, які розвиваються впродовж інфекції COVID-19 або після неї, тривають понад 12 тижнів та не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом. На додаток, тривалий симптомний COVID-19 та постковідний синдром об'єднуються терміном «довготривалий COVID» (англ. long COVID).

Фізичні терапевти залучаються до лікування пацієнтів у гострій фазі хвороби та під час довготривалого перебігу. Тому, в рекомендаціях Р. Thomas et al. [19], схвалених, зокрема, Світовою конфедерацією фізичної терапії, наголошено на збільшенні потреби у фахівцях фізичної терапії (фізичних терапевтах і асистентах).

Враховуючи перебіг COVID-19, клінічний стан хворого, протипоказання й застереження, фізичну терапію, підбір втручань та їх обсяг можна розглядати для таких категорій пацієнтів:

- ФТ під час стаціонарного лікування осіб із важким перебігом COVID-19, що перебувають на інвазивній штучній вентиляції легень (ШВЛ), із диференціацією для тих, хто не здатний до активної співпраці із фізичним терапевтом, та для пацієнтів, які можуть активно з ним співпрацювати;
- ФТ під час стаціонарного лікування осіб із середньою важкістю та важким перебігом COVID-19 без інвазивної ШВЛ у гострій фазі;
- ФТ після гострої фази COVID-19 (в післягострій фазі);
- ФТ під час тривалого симптомного COVID-19;
- ФТ пацієнтів із постковідним синдромом.

Проаналізовані клінічні рекомендації для кожної із перелічених категорій хворих враховують перебіг захворювання, гемодинамічну стабільність, показання й застереження до реабілітації, її переваги, мету й завдання ФТ.

Приймаючи рішення про початок ФТ, починаючи відповідні втручання та працюючи з пацієнтами, для забезпечення їх безпеки рекомендується перевіряти кожного із них на наявність протипоказань і відносних застережень, проводити постійний моніторинг їх дихальних і гемодинамічних показників та реакції на навантаження [20]. Загалом, фізичну терапію рекомендують розпочинати після досягнення пацієнтом мінімальної клінічної стабільності.

Фізична терапія під час стаціонарного лікування осіб із важким перебігом COVID-19, які перебувають на інвазивній ШВЛ та не здатні до активної співпраці із фізичним терапевтом, зосереджена на позиціонуванні пацієнта (для оптимізації легеневої вентиляції, вентиляційно-перфузійного співвідношення, попередження виникнення ускладнень) та пасивній мобілізації. Позиціонування (лежачи на животі, сидячи, напівсидячи тощо) рекомендують застосовувати під ретельним контролем життєвих показників та зовнішніх ознак погіршення стану пацієнта. Звичайні респіраторні втручання ФТ, спрямовані на зменшення задишки, очищення дихальних шляхів, тренування скелетних м'язів та підтримку / відновлення активності повсякденної життєдіяльності, не рекомендовані, оскільки вони можуть призводити до подальшого навантаження на дихальну систему [20, 21].

Метою виконання пасивних рухів у суглобах верхніх і нижніх кінцівок для цієї категорії пацієнтів є попередження виникнення контрактур (пасивна мобілізація) [22, 23] та інших можливих ускладнень [24-26]. Пасивні вправи (пасивні рухи сегментами верхніх і нижніх кінцівок) рекомендовано виконувати по п'ять разів для кожного суглоба одним підходом, один раз на день [22].

Для пацієнтів, які здатні до активної співпраці із фізичним терапевтом, рекомендують виконувати

ти пасивні рухи в тих сегментах верхніх і нижніх кінцівок, у яких не вдається виконувати активні рухи (активна мобілізація). Зокрема, активна мобілізація можлива в межах ліжка. Також рекомендують розглянути можливість застосовувати активні фізичні вправи з допомогою та активні фізичні вправи для кінцівок. Починати доречно із п'яти повторень і одного підходу та збільшувати до 10-15 повторень у трьох підходах. З часом, якщо є можливість, рекомендують розширювати активність в ліжку з положення лежачи на спині до положення сидячи. Також можна використовувати обладнання – пасивний або активний велотренажер впродовж 20 хвилин; однак використання медичних приладів рекомендують обговорити з працівниками лікарні з огляду на гігієну та профілактику інфекцій [22].

Відповідно до реабілітаційного обстеження, стану пацієнта та завдань ФТ під час стаціонарного лікування осіб із середньою важкістю і важким перебігом COVID-19 без інвазивної ШВЛ у гострому періоді рекомендують застосовувати втручання ФТ, скеровані на усунення наслідків перебування на інвазивній ШВЛ та / або зменшення наслідків захворювання, попередження розвитку ускладнень, оптимізацію дихальної функції, поліпшення можливості витримувати ФН, підвищення (підтримку) рівня функціонування тощо [22, 23].

Пацієнти можуть мати такі ускладнення, як тромбоз, ГРДС, сепсис, кардіоміопатія, аритмія, гостре пошкодження нирок, а також ускладнення від тривалої госпіталізації, зокрема вторинні бактеріальні інфекції. Оскільки наслідки інфекції впливають на дихальну систему, то основною метою втручання фізичного терапевта є оптимізація дихальної функції. Тому рекомендують продовжувати застосовувати позиціонування пацієнта для оптимізації легеневої вентиляції, вентиляційно-перфузійного співвідношення та попередження виникнення ускладнень [20]. Підтримка дихання спрямована на поліпшення контролю дихання, нормалізацію екскурсій грудної клітки та мобілізацію / виведення мокротиння (секрету). Активна мобілізація (активні фізичні вправи) спрямована на підвищення (або підтримку) фізичного функціонування, незалежності в повсякденній активності. Окрім того, ФТ скерована на уникнення залежності пацієнта від апарату ШВЛ і поліпшення функції легень, зменшення захворюваності й смертності пацієнтів, оптимізацію легеневої вентиляції й оксигенації, зменшення кількості днів перебування в стаціонарі, попередження ускладнень та максимальне поліпшення якості життя [19].

Оптимізація функції дихання засобами ФТ передбачає втручання, скеровані на контроль дихання, збільшення дихальних екскурсій грудної

клітки для збільшення життєвої ємності легень, очищення дихальних шляхів (поліпшення відходження харкотиння), зміцнення дихальних м'язів. Відповідно до реабілітаційного обстеження та завдань ФТ, із врахуванням стану пацієнта можуть застосовуватися активні фізичні вправи (активна мобілізація) для кінцівок (активні з допомогою, активні), тулуба, вправи для поліпшення повсякденної життєдіяльності (зокрема в межах ліжка та поза ліжком), вправи для поліпшення рівноваги, ходіння тощо [21].

Фізична терапія під час стаціонарного лікування осіб із COVID-19 після гострої фази хвороби передбачає щоденне оцінювання клінічних показників (температура, SpO_2 , SpO_2 / FiO_2 , кашель, задишка, частота дихання) та зовнішніх ознак реакції на навантаження [20].

У цей період можна залучати втручання (але не обмежуватися ними), скеровані на нормалізацію дихання: зміцнення дихальних м'язів, контрольоване дихання, діафрагмальне дихання, дихання через стиснуті губи, техніки очищення дихальних шляхів (за потреби) [27, 28]. Слід бути обережним у виборі втручання та їх дозуванні, щоб не перевантажувати дихальну систему.

Відповідно до реабілітаційного обстеження та завдань ФТ, із врахуванням стану пацієнта продовжують застосовуватися активні фізичні вправи (активна мобілізація) для кінцівок (активні з допомогою, активні), тулуба, вправи для поліпшення активності повсякденної життєдіяльності, вправи для поліпшення рівноваги, вправи для відновлення фізичної витривалості [28]. Окрім того, пацієнту слід надати інформацію та рекомендації щодо самоменеджменту в домашніх умовах [29].

Абсолютним протипоказанням до ФТ є гемодинамічна нестабільність у пацієнта [30]. Окрім того, враховуються відносні протипоказання та низка життєвих показників і зовнішніх ознак для оцінки ризиків і переваг ФТ, модифікації навантаження й респіраторної підтримки. Слід дотримуватися принципів безпеки пацієнта протягом усього заняття, а розширення втручання ФТ та зростання навантаження мають бути поступовими. Усі заходи повинні добре переноситися пацієнтом [22].

Долучення ФТ є ключовим компонентом реабілітації для пацієнтів із COVID-19 у гострій фазі хвороби й після завершення гострої фази та продовжуватися під час довготривалого перебігу. У гострій фазі важкого за перебігом COVID-19 та у разі

респіраторного дистрес-синдрому слід обережно планувати програму ФТ. У рекомендаціях Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR) і Italian Association of Physiotherapist (AIFI) наголошено, що втручання ФТ не повинні спричиняти додаткового навантаження на роботу дихання, що може підвищити ризик респіраторного дистресу [31].

У разі поліпшення стану пацієнта показання й перелік втручання ФТ розширюються. Важливо пам'ятати про можливі наслідки й вплив перенесеної хвороби на здоров'я людини та передбачити можливість подальшої реабілітаційної підтримки [18]. Хоча стан більшості людей із постійними симптомами після COVID-19 буде поліпшуватися від 4 до 12 тижня, деякі особи потребують подальшого спостереження, обстеження та / або реабілітації [32].

Фізичні терапевти повинні відігравати важливу роль у реабілітації хворих на COVID-19, які відчувають обмеження в повсякденному фізичному функціонуванні. Це особливо стосується пацієнтів, у яких спостерігається знижена фізична витривалість або знижений рівень фізичної активності після COVID-19 [33]. Особи, які перехворіли на COVID-19, із наявними / тривалими порушеннями функції легень через 6–8 тижнів після виписки з лікарні можуть бути скеровані на програми ЛР, що відповідає встановленим міжнародним стандартам [34–36].

Висновки

1. Фізична терапія з акцентом на легеневу реабілітацію повинна бути включена в стандарти лікування й реабілітації пацієнтів із COVID-19 для оптимізації функції дихання, профілактики ускладнень хвороби та якнайшвидшого видужання.
2. За відсутності протипоказань фізичну терапію слід застосовувати в усіх періодах перебігу хвороби з врахуванням її важкості та супутніх хвороб до повного видужання пацієнтів та повернення їх до активного життя.
3. У фізичній терапії, включаючи легеневу реабілітацію, повинні максимально використовуватися методи дистанційної комунікації, а за їх неможливості – індивідуальні заняття з суворим дотриманням протиепідемічних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Спостереження, клінічні дослідження, напрацювання системи й програми реабілітації хворих, які перенесли COVID-19, з метою надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із COVID-19 на різних етапах хвороби та в процесі одужання.

References

1. Zhu N, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727-733. PMid: 31978945. PMCID: PMC7092803. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

2. Feshchenko Yul, Dzyublyk OYa, Dzyublyk YaO, Pylypenko MM, Bororova OL. Nehospitalna pnevmoniya, asotsiyovana z COVID-19: pohlyad na likuvannya [Non-spare pneumonia associated with COVID-19: A look at treatment]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2020; 2: 5-12. [Ukrainian]. doi: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12
3. Huang Y, Xie J, Zhong Z. Clinical analysis of 168 cases of COVID-19. *Chin J Infect Chemother*. 2020; 20(4): 359-361.
4. Lamprecht B. Gibt es ein Post-COVID-Syndrom? *Der Pneumologe*. 2020 Oct; 17: 398–405. PMid: 33052198. PMCID: PMC7543035. doi: 10.1007/s10405-020-00347-0
5. MOZ Ukrainy rozroblyaye prohramu reabilitatsiyi osib, shcho perenesly COVID-19 [The Ministry of Health of Ukraine develops a program of rehabilitation of persons carried by COVID-19]. [Ukrainian]. Available from: <https://ua.interfax.com.ua/news/pharmacy/724711.html>
6. Sun T, Guo L, Tian F, Dai T, Xing X, Zhao J, et al. Rehabilitation of patients with COVID-19. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020; 14(12): 1249-1256. PMid: 32799694. doi: 10.1080/17476348.2020.1811687
7. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, Cimino P, Arcuri P, Negro A, et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jun; 74(6): 860-863. PMid: 32433599. PMCID: PMC7237874. doi: 10.1038/s41430-020-0664-x
8. Havalko IV, Hasyuk LYa, Mazepa MA. Dosvid roboty prohramy «postkovidna reabilitatsiya» [Experience of the program "Postcalval rehab"]. *Materialy konferentsiy MTsND*. 2020: 42-43. [Ukrainian]
9. Zyuz V, Babych T, Balukhtina V. Fizychna aktyvnist – zasib zmitsnennya ta reabilitatsiyi pid chas pandemiyi COVID-19 [Physical activity - a means of strengthening and rehabilitation during a pandemic COVID-19]. *Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni MP Drahomanova. Seriya 15. Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kultury (fizychna kultura i sport)*. 2020; 8(128): 74-79. [Ukrainian]. doi: 10.31392/NPU-nc.series15.2020.8(128).17
10. Wade DT. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul; 20(4): 359–365. PMid: 32518105. PMCID: PMC7385804. doi: 10.7861/clinmed.2020-0353
11. Korytko Z, Tymruk-Skoropad K. Perspektyvy vykorystannya sipap-terapiyi u prohrami lehenevoi reabilitatsiyi patsiyentiv iz khronichnym obstruktyvnym zakhvoryuvanniam leheniv [Prospects for the use of Sipap-therapy in the program of pulmonary rehabilitation of patients with chronic feasible pulmonary disease]. *Materialy konferentsiy MTsND*. 2020: 49-52. [Ukrainian]. doi: 10.36074/mcnd-19.02.2021.medicine.09
12. Mazur NM, Bodnar VM, Hoydash I M. Metodyka likuvalnoi fizykultury dlya reabilitatsiyi khvorykh na pozahospitalnu pnevmoniyu [Methodology of therapeutic physical education for rehabilitation of patients with extracemetic pneumonia]. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 2010; 13(18): 60-63. [Ukrainian]
13. Tymruk KA, Pavlova YuO. Osoblyvosti vplyvu prohramy lehenevoi reabilitatsiyi na funktsionalni ta klinichni indykatory patsiyentiv iz KhOZL [Features of the effect of pulmonary rehabilitation program for functional and clinical indicators of patients with COPD]. *Sportyvna nauka Ukrainy*. 2019; 2: 115-126. [Ukrainian]
14. Tymruk-Skoropad K A. *Teoretyko-metodologichni zasady lehenevoi reabilitatsiyi osib iz khronichnym obstruktyvnym zakhvoryuvanniam lehen* [Theoretical and methodological principles of pulmonary rehabilitation of persons with chronic obstructive lung disease]. Abstr. Dr. Sci. (Physical Ed&Sport). Lviv; 2020. 38 s. [Ukrainian]
15. Feshchenko Yul, Havrysyuk VK, Dzyublyk OYa, Mostovoy YuM, Pertseva TO, Polyanska MO, ta in. Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen (chastyna 1) [Adapted clinical guidance: chronic obstructive pulmonary disease (Part 1)]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2019; 2: 5-18. [Ukrainian]. doi: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18
16. Janssens J-P, Chappuis-Gisin E, Maragkoudakis C, Bhatia C, Da Silva S, Glassey J, et al. Réhabilitation pulmonaire lors de pathologies autres que la BPCO: un programme sur mesure. *Revue médicale suisse*. 2018; 14(627): 2054-2057.
17. WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. 25 January 2021. COVID-19: Clinical care. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1/>
18. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188] Published date: 18 December 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
19. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger C, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother*. 2020 Apr; 66(2): 73-82. PMid: 32312646. PMCID: PMC7165238. doi: 10.1016/j.jphys.2020.03.011
20. Vitacca M, Carone M, Clini EM, Paneroni M, Lazzeri M, Lanza A, et al. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration*. 2020; 99: 493-499. PMid: 32428909. PMCID: PMC7316664. doi: 10.1159/000508399
21. Tymruk-Skoropad KA. Fizychna terapiya dlya patsiyentiv iz vazhkym ta krytychnym perebihom COVID-19 [Physical therapy for patients with severe and critical course COVID-19]. *Pravo na reabilitatsiyu. Informatsiynyi byulleten Natsionalnoi Asambleyi lyudey z invalidnistyu Ukrainy*. 2020; 4: 4-5. [Ukrainian]

22. Felten-Barentsz KM, van Oorsouw R, Klooster E, Koenders N, Driehuis F, Hulzebos E, et al. Recommendations for hospital-based physical therapists managing patients with COVID-19. *Phys Ther*. 2021; 100: 1444-1457. PMID: 32556323. PMCID: PMC7337861. doi: 10.1093/ptj/pzaa114
23. Sommers J, Engelbert RHH, Dettling-Ihnenfeldt D, Gosselink R, Spronk PE, Nollet F, et al. Physiotherapy in the intensive care unit: An evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil*. 2015; 29: 1051–1063. PMID: 25681407. PMCID: PMC4607892. doi: 10.1177/0269215514567156
24. Dammeyer J, Dickinson S, Packard D, Baldwin N, Ricklemann C. Building a protocol to guide mobility in the ICU. *Crit Care Nurs Q*. 2013 Jan-Mar; 36(1): 37-49. PMID: 23221440. doi: 10.1097/CNQ.0b013e3182750acd
25. Karadas C, Ozdemir L. The effect of range of motion exercises on delirium prevention among patients aged 65 and over in intensive care units. *Geriatr Nurs (Minneapolis)*. 2016; 37: 180-185. PMID: 26763172. doi: 10.1016/j.gerinurse.2015.12.003
26. Wang J, Ren D, Liu Y, Wang Y, Zhang B, Xiao Q. Effects of early mobilization on the prognosis of critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2020 Oct; 110: 103708. PMID: 32736250. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103708
27. Abdullahi A. Safety and Efficacy of Chest Physiotherapy in Patients With COVID-19: A Critical Review. *Front Med*. 2020; 7: 1-6. PMID: 32793618. PMCID: PMC7385182. doi: 10.3389/fmed.2020.00454
28. Sheehy LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Heal Surveill*. 2020; 6: 2020-2022. PMID: 32369030. PMCID: PMC7212817. doi: 10.2196/19462
29. Dzis O. Osoblyvosti lehenyvoi reabilitatsiyi patsiyentiv z lehkoyu formoyu COVID-19 pid chas ambulatornoho likuvannya [Features of pulmonary rehabilitation of patients with a light form COVID-19 during outpatient treatment]. *Wloclawek, Republic of Poland*. 2021; 5-6: 49-53. [Ukrainian]. doi: 10.30525/978-9934-26-044-5-11
30. Yang F, Liu N, Hu JY, Wu LL, Su GS, Zhong NS, et al. [Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12; 43(3): 180-182. [Chinese]. PMID: 32164083. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.007
31. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam GT, Lin N, Humbert S. Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020 Sep; 99(9): 769-774. PMID: 32541352; PMCID: PMC7315835. doi: 10.1097/PHM.0000000000001505
32. *Managing the long-term effects of COVID-19*. Edinburgh: SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2020. 36 p.
33. Driehuis F, de Bie RA, van der Schaaf M, Veenhof C, Lenssen, TAF, van der Wees PhJ, et al. *KNGF position statement: Recommendations for physiotherapy in patients with COVID-19 Development*. Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF), Amersfoort, the Netherlands; 2020. 36 p.
34. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. BTS Guideline on Pulmonary Rehabilitation in Adults British. *Thorax*. 2013; 68: ii1–ii30. PMID: 23880483. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203808
35. Kiongera GM, Houde SC. Inpatient Pulmonary Rehabilitation Program in a Long-Term Care Facility: Short-Term Outcomes and Patient Satisfaction. *J Gerontol Nurs*. 2015; 41: 44-52. PMID: 26248143. doi: 10.3928/00989134-20150622-01
36. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15; 188(8): e13-64. PMID: 24127811. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST

УДК 615.8+616.1.9

ПОДХОДЫ К ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ОСТРОЙ И ПОСТОСТРОЙ ФАЗАХ БОЛЕЗНИ

Тымрук-Скоропад К. А., Корытко З. И., Томашевська А. Я., Дзись Е. И., Дзись А. Е.

Резюме. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) создала глобальные проблемы во всем мире и, через большую угрозу здоровью в международном масштабе, ВОЗ признала ее распространение пандемией. Особенностью COVID-19 являются изменения в легких с тенденцией к развитию быстро-прогрессирующей атипичной пневмонии, течение которой нередко осложняется острой дыхательной недостаточностью, а в дальнейшем существует угроза развития пневмофиброза и, соответственно, хронической дыхательной недостаточности.

Для лечения больных COVID-19 разработаны соответствующие протоколы, которые постоянно дополняются и обновляются. Что касается методов физической терапии и легочной реабилитации в ведении пациентов с COVID-19, то они недостаточно разработаны, прежде всего для пациентов, находящихся в острой фазе болезни и после ее завершения (постострая фаза).

Рациональное использование средств и методов физической терапии в комплексе с фармако- и психотерапией позволит максимально мобилизовать саногенные и компенсаторные ресурсы

организма пациентов с COVID-19 в преодолении болезни на всех этапах, независимо от места лечения и реабилитации. Поэтому стандарты ведения пациентов с COVID-19 должны предусматривать включение оптимального комплекса методов физической терапии и легочной реабилитации с учетом периода и тяжести болезни, включая критически тяжелое течение у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Обучению пациента и лиц из его ближайшего окружения с целью их активного участия в процессе лечения и реабилитации всегда нужно придавать должное значение. В реализации программ легочной реабилитации следует максимально использовать методы дистанционной коммуникации с пациентами, а при их невозможности - проводить непосредственные занятия со строгим соблюдением противоэпидемических мероприятий.

Учет всех аспектов лечения и реабилитации будет способствовать скорейшему выздоровлению пациентов и возвращению их к активной жизни, а также предотвращению развития осложнений болезни и распространения.

Ключевые слова: COVID-19, физическая терапия, легочная реабилитация.

UDC 615.8+616.1,9

Approaches to Physical Therapy for Patients with COVID-19 in Acute and Post-Acute Phases of the Disease

Tymruk-Skoropad K. A., Korytko Z. I., Tomashevskaya O. Ya., Dzis Ye. I., Dzis O. Ye.

Abstract. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has created global problems around the world, and because of the great international health threat, the World Health Organization has recognized its spread as a pandemic. The severity of the disease may be mild, moderate, severe and critical. There are such peculiarities of COVID-19 as changes in the lungs with a tendency to develop rapidly progressive atypical pneumonia, the course of which is often complicated by acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome, and in the future, there is a risk of pulmonary fibrosis and, consequently, chronic respiratory failure. Quite common cases of long COVID, which includes ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID-19 syndrome, are characterized by persistent pulmonary dysfunction, muscle weakness, pain, fatigue, depression, anxiety, decreased exercise tolerance, occupational problems, and poor quality of life.

Appropriate protocols have been developed for the treatment of patients with COVID-19, which are constantly updated and supplemented. Concerning methods of physical therapy and pulmonary rehabilitation in the management of patients with COVID-19, they are elaborated insufficiently, especially for patients in acute and post-acute phases of the disease.

Rational use of means and methods of physical therapy in combination with pharmacological treatment and psychotherapy will allow mobilizing, as much as possible, restorative and compensatory resources of patients with COVID-19 in overcoming disease at all phases, irrespective of a place of treatment and rehabilitation.

Therefore, standards of care for patients with COVID-19 should include an optimal set of methods of physical therapy and pulmonary rehabilitation, taking into account the period and severity of the disease, including critical disease in patients undergoing mechanical ventilation. The education of a patient and people from his immediate surroundings with the aim of their active participation in the process of treatment and rehabilitation is very important. In the implementation of pulmonary rehabilitation programs, methods of distant communication with patients should be used as much as possible, and if they are unable, live courses with strict adherence to anti-epidemic measures should be provided.

Taking into account all aspects of treatment and rehabilitation will help patients recover as quickly as possible and return to active life, as well as prevent the development of complications of the disease and the spread of infection.

Keywords: COVID-19, physiotherapy, pulmonary rehabilitation.

ORCID and contributionship:

Kateryna A. Tymruk-Skoropad: 0000-0001-8152-0435 ^{A,D,F}

Zoryana I. Korytko: 0000-0002-7262-4723 ^{A,D,F}

Oleksandra Y. Tomashevskaya: 0000-0002-2164-9285 ^{B,D,E}

Yevhen I. Dzis: 0000-0003-2064-4957 ^{B,D,E}

Oresta Y. Dzis: 0000-0003-4829-6974 ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Zoryana I. Korytko

Ivan Bobersky Lviv State University of Physical Culture,
Department of Anatomy and Physiology
11, Kostyushka st., Lviv 79000, Ukraine
tel: +380506717715, +380963112158, e-mail: korytko@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.325

UDC 616.62-003.7-074(651)

Beghalia Mohamed, Mendi Najet, Derri Lind

Search for Crystalline Species of Urinary Stones by Patients in the Region of Tissemsilt, Algeria

Ahmed Ben Yahia El Wancharissi University of Tissemsilt, Faculty sciences and technology, Biology departement, Tissemsilt, Algeria

Urinary stones are among the most common diseases in the world and in Algeria as well, because it is a complex and multifactorial disease. The saturation of solutes in the urine is considered as the main stage of the deposition of crystals and their rapid growth and aggregation lead to the formation of stones in different places of the urinary system. It is the consequence of excessive urinary supersaturation causing renal complications such as lithiasis, nephrocalcinosis, acute or chronic renal failure which may progress to the terminal stage.

The purpose of the study was to identify the most common different forms of crystals in the urine of patients for further measures to prevent more serious complications of crystalluria.

Materials and methods. The study focused on all lithiasis patients of the age group "from 20 years to 84 years". Three-day urine samples were collected at different urology departments which were referred by urologists, during the period from February 06, 2020 to March 21, 2020. Being the best method, crystalluria was used to determine the types of crystals, their number and their growth. Three criteria must be met for the study of crystalluria to be clinically interpretable. They are the choice of patients according to their metabolic state; how long urine is stored after it is released, and the storage temperature.

Results and discussion. Thanks to this study it was possible to characterize many types of crystals, including calcium oxalates, in particular monohydrate, which is considered as a risk factor for stone formation. Also, the urinary acid crystals indicate a specific environmental pattern in many patients. In addition to the calcium phosphate crystals resulting from microbial infections, the results showed pure crystalline aggregates which will inevitably lead to lithiasis. The microscopic examination of patient urine samples is the preferred method for optimal patient assurance with the cooperation of therapists and doctors in addition to the epidemiological study.

Conclusion. The relatively high rate of recurrent lithiasis illustrates the current limits of preventive mea-

asures which can be penalized by the lack of patient attendance but whose reduced effectiveness primarily suggests a lack of knowledge of one or more fundamental determinants of the lithogenic process. The experimental part showed a diversity of crystals in the urine of patients, pure calcium oxalate monohydrate, which was noticed in the majority of the subjects analyzed. The detection, in crystalluria, of a single crystal of whewellite can therefore be considered as a marker for hyperoxaluria. Weddellite was more common in the urine of subjects under analysis.

Keywords: crystals, urolithiasis, crystalluria, crystalline aggregation, urinary tract.

Introduction. Crystalluria refers to the presence of crystals in the urine. It is the consequence of excessive urinary supersaturation causing renal complications such as lithiasis, nephrocalcinosis, acute or chronic renal failure which may progress to the terminal stage. However, crystalluria in itself is not a pathological marker. The distinction between a «physiological» crystalluria and a «pathological» crystalluria is due to the recognition of the different criteria which characterize it: pH of the urine, nature of the crystals, crystalline facies, abundance, aggregation, but also frequency of crystalluria appreciated by the repetition of the examination on serial samples [1]. A large number of people around the world suffer from urolithiasis disease, which is expressed by the formation of stones in the kidney or urinary tract (calyces, ureters, bladder, urethra) [2]. The calculation is an agglomeration of crystals linked by an organic matrix [3]. It is a multifactorial pathology that arises from very diverse causes: changes in nutritional habits, sanitary conditions, environmental factors, the prevalence of conditions which predispose to the risk of lithiasis [4], urinary infections, drugs, anatomical malformations of the urinary system, or constitutional or acquired metabolic pathologies [5]. Urolithiasis affects from 4 to 20% of the population depending on the country [6]. Lithogenesis involves several phases which are expressed successively or simultaneously. Certain

stages, which concern the first phases of lithogenesis and which can be referred to as “crystallogenesis”, correspond to the formation of crystals from substances initially dissolved in the urine and do not constitute a pathological process in themselves. It is, in fact, well known that crystallization is observed in many normal urine, reflecting the state of supersaturating of these vis-à-vis several urinary solutions such as calcium oxalate, uric acid or calcium phosphate [7]. The main pathophysiological mechanisms of the most frequent types of kidney stones and who and how to conduct the metabolic research are briefly described. Medical treatment is also addressed, keeping in mind that nephrolithiasis is often accompanied by extra-renal manifestations that should be investigated and treated, namely arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus and osteo-metabolic disease [8]. Crystallization in urine is a complex process depending not only on the concentration of stone forming ions but also on chelators like citrate or magnesium which reduce free ionic concentration of calcium and oxalate and on ionic strength diminishing the chemical activity of ions [9]. Clinical and experimental investigation shows that calcium and oxalate afflux to urine and diuresis are important factors for calcium stone formation. Kidney calcifications being an important source of stones are a frequent finding even without stone disease. Calcium oxalate crystals too often are observed in urine [10]. Mechanism of stone formation is a complex process which results from several physicochemical events including supersaturating, nucleation, growth, aggregation, and retention of urinary stone constituents within tubular cells. These steps are modulated by an imbalance between factors that promote or inhibit urinary crystallization. It is also noted that cellular injury promotes retention of particles on renal papillary surfaces. The exposure of renal epithelial cells to oxalate causes a signaling cascade which leads to apoptosis by p38 mitogen-activated protein kinase pathways [11].

The purpose of the study. In the present work, we have analyzed the urine of lithiasis patients to determine the different types of crystals.

Materials and methods. The study focused on all lithiasis patients of the age group “from 20 years to 84 years”. We collected three-day urine samples at different urology departments which were referred by urologists, during the period from February 06, 2020 to March 21, 2020.

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention “On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)” dated 04.04.1997, and

the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008).

The circuit for patients with lithiasis has been established: care path for lithiasis patients. First, the interview data is collected: age, sex, personal history, family history of lithiasis, then the clinical examination data: weight, height, body mass index, and the results of the biological assessment. The urine dipstick examination is then performed on fresh urine upon awakening, and the urine pH is measured. Finally, there is the study of crystalluria. All of this data is collected in an exploitation sheet.

In current practice, three criteria must be met for the study of crystalluria to be clinically interpretable:

- The first criterion is the choice of direct debit. This should essentially reflect the metabolic state of the patient without underestimating the influence of diet (especially in patients with lithiasis), but this should have a limited impact [12].

- The second criterion is how long urine is stored after it is released. Ideally, urine should be issued to the laboratory and examined without delay, but these technical constraints make it difficult to perform this examination on a daily basis. Studies of urine storage at room temperature or at 37°C have shown that if the sample was stored less than 3 hours after emission (above 20°C), the evolution of crystalluria was weak and the results could be interpreted in the same way as those obtained on freshly emitted urine [13].

- The third criterion is the storage temperature. The more the temperature drops, the more the propensity for crystal formation increases. This results in a higher frequency of crystalluria, but also in a greater number of crystals formed. The urine stored at +4°C is of little or no interest for a first-line crystalluria study. The urine after storage at 4°C for 48 hours, is used to look for any deposits and to confirm the presence of crystals observed in urine to rise [12].

Preparation of the centrifugation pellet included several stages:

- the urine is gently homogenized;
- immediately pour into a conical tube; filling it to ¾.
- centrifuge for 5 minutes at medium speed;
- the supernatant urine is discarded;
- shake the tube to resuspend the pellet;
- we aspirate a few drops of the base with a pipette;
- place a drop on a slide and cover with a coverslip [14].

Polarization microscope examination. The counting cell placed under the optical microscope allows a qualitative and quantitative study of cytology (red blood cells, leukocytes, bacteria, yeasts, etc.) and crystalluria. The search for crystals is usually done at magnification ($\times 40$). When there are few crystals, it is necessary to search for them by sweeping the entire

blade. The search for crystals and aggregates also requires examining the entire slide [15].

Research results. Various pure or mixed crystalline species (associated) can be distinguished in the urine of lithiasis patients which are shown in **Figures 1-9**.

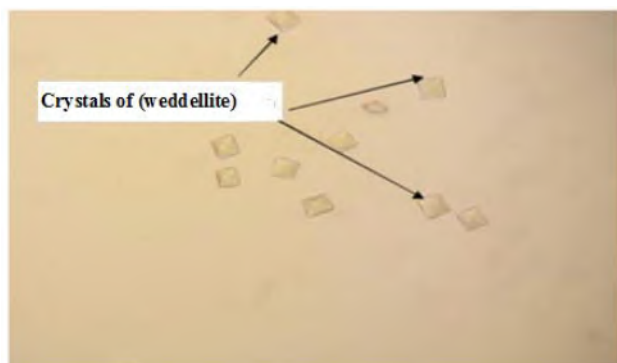


Figure 1. Dihydrated calcium oxalate (weddellite) / pure crystals. $\times 40$



Figure 2. Weddellite Crystals in Aggregate (Calcium Oxalate Dihydrate). $\times 40$

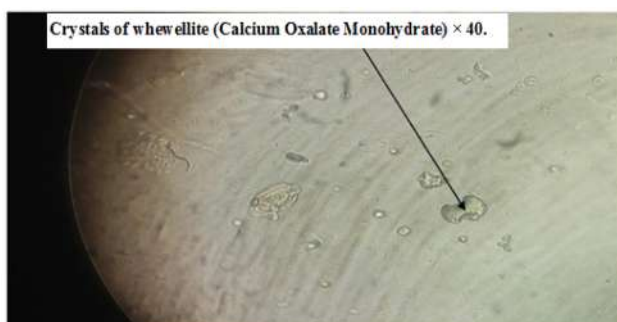


Figure 3. Crystals of whewellite (Calcium Oxalate Monohydrate). $\times 40$

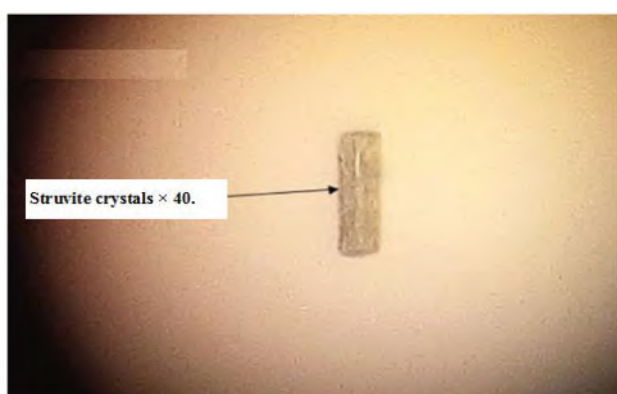


Figure 4 . Struvite crystals. $\times 40$



Figure 5. Struvite $\times 40$ crystal aggregates



Figure 6. Crystals of Dihydrated Uric Acid. $\times 40$

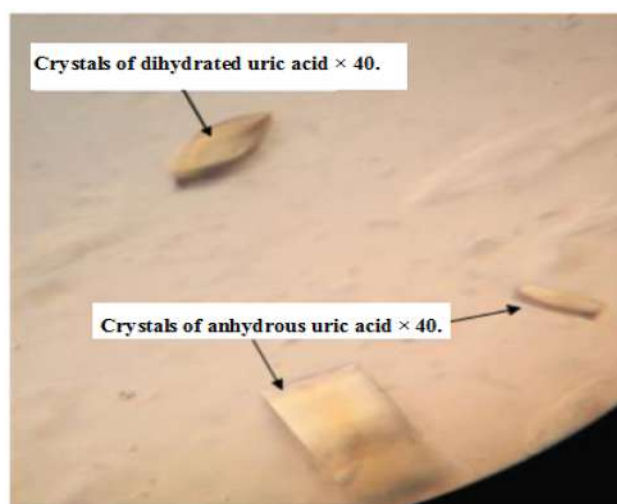


Figure 7. Crystals of dihydrated and anhydrous uric acid. $\times 40$



Figure 8. Aggregate crystals of Dihydrated Uric Acid. $\times 40$

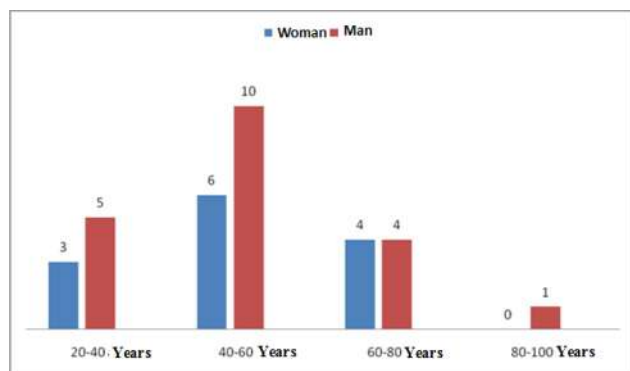


Figure 9. Distribution of the sample according to the age group and sex of the patient

patients according to the model shown in the appendix. The microscopic analysis of the urine was carried out using the protocol cited in the working method. The average sex ratio represents 1.54 with a mean age of 84 ± 20 years old. The most affected age group is the 40-60 age group with a predominance of men as expressed in **Figure 9**.

Crystalluria was more common in the 40-60 age group, depending on the sex and age of the patients as shown in **Figure 9**. Calcium oxalate was the most common component, shared between whewellite and weddellite (40.42%). It was classified after uric acid in its two most common forms (46.80%), and finally calcium phosphates with (12.66%) (**Table 1**). In humans uric acid was by far the predominant crystalline species (27.64%), followed by calcium oxalate (19.14%) and then by calcium phosphates (6.38%). In the two sexes, there was no significant difference in the distribution of crystal species according to the age of the patients (**Table 2**).

Table 1 – Pure and mixed crystal species in lithiasis patients

Constituent	Pure crystals	Mixed crystals	Total (crystals)
Calcium oxalate, including:			
Whewellite	4	4	8
Weddellite	4	7	11
			10/42%
Calcium phosphate, including:			
Phosphate	2	1	3
Brushite	0	1	1
Struvite	1	1	2
			12.66%
Uric acid	13	9	22

Table 2 – Crystal species by sex in lithiasis patients

Majority constituents	Men (n=20)	Women (n=13)	Totaln (n=33)
Whewellite	2	6	8
Weddellite	7	4	11
	19.14%	21.27%	
Calcium phosphate dcalcium			
Phosphate amorphe	1	2	3
Brushite	1	0	1
Struvite	1	1	2
	19.14%	21/27%	
	13	9	22

The crystalline species in the urine of lithiasis Calcium oxalate

A study carried out on more than 7000 urines showed that crystalluria consisted, in 50% of cases, of two crystalline species where calcium oxalate is the most frequent species, of which weddellite constitutes 33% and whewellite 8% [16].

In our work, the comparison of the nature of the chemical and crystalline species is presented by calcium oxalate dihydrate (weddellite or C2) in different size, and in bulky aggregates (**Figure 1, 2**). These results show that calcium oxalate dominated among all patients consulted by his urine samples, reflected nutritional habits and health conditions, environmental factors. Oxalate is the molecule which, by combining with calcium, gives rise to the majority of kidney stones. Part of the oxalate is endogenous, that is to say manufactured by our body, another part comes from our diet. Cocoa and therefore dark chocolate are among the food richest in oxalate. It is also found, but in smaller quantities, in tea, spinach, chard, sorrel, broccoli, peanuts, almonds, rhubarb, pepper, beetroot, sweet potato, dried figs, peanuts, nuts (hazelnuts, mahogany) and their butters. Unfortunately, no more details can be reported regarding the count of these crystals given the situation we have reported. Regarding the large sizes of weddellite and the formation of aggregates is a sign of risk that requires the management of its patients who are in the process of forming lithiasis urinary. The formation of calcium oxalate stones goes through four phases: a nucleation phase, a growth phase, an aggregation phase and a retention phase. Stone formation is a complex and multifactorial phenomenon which involves proteins, among other factors [17].

The second type of calcium oxalate is monohydrate (whewellite or C1) presented in Fig. 3. The presence of whewellite in urine can therefore be considered as an indicator of an oxalo-dependent calculus, predominant in whewellite, whose resistance to modern urological lithotripsy treatments is often greater than that of weddellite stones, which may lead to

considering a particular stone treatment strategy [18]. This explains the inconstant presence of whewellite in crystalluria. However, the relatively high frequency (23.1%) with which whewellite has been detected in the urine of people with gallstones suggests that hyperoxaluria plays an important role in stone formation. It is remarkable that the mere presence of whewellite crystals in the urine was strongly correlated with the dominant presence of whewellite in the stones. Indeed, of the 18 patients whose urine contained whewellite crystals, 16 or 88.9% had a predominantly whewellite stone. This form of lithiasis is frequent in Algeria as evidenced by the results of a recently published study showing that 48% of stones observed in western Algeria were predominantly in whewellite [19]. The frequencies that we have marked for calcium oxalate in general are 40.42%, shared between 19.14% of males and 21.27% of females.

Struvite (Phosphate ammonia magnesium)

The presence of struvite in urine collected and stored in good conditions can be considered as a specific marker of a urinary tract infection by a microorganism possessing a urease. The urine pH is above 6.8. Struvite, like most crystalline species, has different facies [20]. From the results obtained (**Figure 4, 5**), it is found that the presence of struvite in the urine of patients indicates a urinary tract infection by a microorganism possessing a urease probably linked to the hygiene problem, has poor screening for these infections or insufficient care; the latter is a risk factor for lithogenesis [20]. The presence of struvite is equal between the two sexes and is 6.38%.

Uric acids

All forms of uric acid crystallize in acidic urine, but the lowest crystallization pH is observed for uric acid dehydrate (pH 5.25). This species therefore often appears as an indirect marker of renal ammonia formation defects when excretion of phosphates is normal, in particular during metabolic syndrome and non-insulin-dependent diabetes which are contexts recognized for their privileged association with uric lithiasis [21]. The results that we have found (**Fig. 6, Fig. 7, and Fig. 8**) show the frequency of crystalline facies in the urine of lithiasis subjects containing uric acids, dehydrate, anhydrous and in large aggregates. Urinary acidity is the main risk factor for the development of uric lithiasis. Excess animal protein contains in meat, fish, seafood and eggs. Heavy meat eaters are more at risk of kidney stones because animal proteins affect urinary pH as well as the rate of uric acid excretion, sugary drinks (soft drink, juice) because the

fructose they contain may increase your uric acid levels. Also drinking alcohol can increase uric acid levels. Beer is said to have a higher purine content than wine and spirits.

The medical management of uric lithiasis (calculation of pure uric acid and mixed calculation of uric acid and calcium oxalate) therefore requires the maintenance of a diuresis greater than two liters per 24 hours, but also an increase of urine pH, with the objective of a urine pH between 6.2 and 6.8 for preventive medical treatment, and 7 to 7.2 for dissolution of uric acid stones (pure) in place [22]. In our study, uric acid is very remarkable and ahead of calcium oxalate with a rate of 46.80%, which requires in-depth studies to find the causes of the predominance of uric acid in the urine of lithiasis in the Tissemsilt region.

Conclusion and Prospects for further research. Metabolic explorations begin in practice with the quantification, urinary or plasma, of the main players currently identified in lithogenesis, but the clinical applications of lithogenic risk indices remain marginal. The relatively high rate of recurrent lithiasis illustrates the current limits of preventive measures which can be penalized by the lack of patient attendance but whose reduced effectiveness primarily suggests a lack of knowledge of one or more fundamental determinants of the lithogenic process. The experimental part of our work was devoted to the study and research of crystalline lithiasis species in the polyclinic of Tissemsilt, which initially shows a diversity of crystals in the urine of patients, pure calcium oxalate monohydrate, which was noticed in the majority of the subjects analyzed. There was the presence of whewellite (C1) points to hyperoxaluria. The detection, in crystalluria, of a single crystal of whewellite can therefore be considered as a marker for hyperoxaluria. Weddellite (C2) is generally a simple marker of hypercalciuria which was more common in the urine of subjects analyzed. In fact, the study of crystalluria shows that the presence in abundance of anhydrous uric acid and dihydrated uric acid, uric lithiasis which often forms in acidic urine requires deep investigation to determine the causes in our region. In our study, we observed the presence of struvite crystals which are linked to urinary tract infection according to several bibliographic studies. Our search for crystals in urine allowed us to confirm that despite the simplicity and ease of performing the examination on the urine, the latter remains a very interesting analysis in terms of health. This study has led us to obtain important results.

References

1. Daudon M. Crystalluria. *Néphrologie thérapeutique (Nephrol Ther)*. 2015; 11(3): 174-90. PMID: 25934324. doi: 10.1016/j.nephro.2015.03.003
2. Renard-Penat R, Ayed A. Diagnostic et bilan des calculs urinaires. *Radiologie et imagerie médicale: Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale -Mammaire*. 2010; 34: 173-183.

3. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. La lithogenèse. *Progrès en urologie*. 2008; 18(12): 815-827. PMID: 19033036. doi: 10.1016/j.purol.2008.09.032
4. Daudon M, Traxer O, Jungers P. *Lithiase urinaire*. 2eme édition, Lavoisier. *Medicine sciences (Paris)*. 2012; 18: 802-816.
5. Oussama A, Kzaiber F, Mernari B, Hilmi A, Semmoud A, Daudon M. Analysis of urinary calculi in adults from the Moroccan Medium Atlas by Fourier transforms infrared spectrophotometry. *Prog Urol*. 2000; 10: 404-410.
6. Hannache B. *La lithiase urinaire: Épidémiologie, rôle des éléments traces et des plantes médicinales*. Paris: Université Paris Sud-Paris XI; 2014. 102 p.
7. Werness PG, Bergert JH, Smith LH, Jr. Crystalluria. *J Crystal Growth*. 1981; 53: 166-81. doi: 10.1016/0022-0248(81)90063-4
8. Serra AM. Renal lithiasis from a nephrologist's perspective. *Port J Nephrol Hypert*. 2019; 33(1): 3-6. doi: 10.32932/pjnh.2019.04.002
9. Baumann JM, Affolter B. From crystalluria to kidney stones, some physicochemical aspects of calcium nephrolithiasis. *World Journal of Nephrology*. 2014; 3(4): 256-267. PMID: 25374820. PMCID: PMC4220359. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.256
10. Baumann JM, Casella R. Prevention of Calcium Nephrolithiasis: The Influence of Diuresis on Calcium Oxalate Crystallization in Urine. *Advances in Preventive Medicine*. 2019; 2019: Article ID 3234867. PMID: 31016047. PMCID: PMC6448328. doi: 10.1155/2019/3234867
11. Tilahun A, Beyene P. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Advances in Urology*. 2018; 2018: Article ID 3068365. PMID: 29515627. PMCID: PMC5817324. doi: 10.1155/2018/3068365
12. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. La lithogenèse. *Progrès en urologie*. 2008; 18(12): 815-827. PMID: 19033036. doi: 10.1016/j.purol.2008.09.032
13. Elliot JS, Rabinowitz IN. Calcium oxalate Crystalluria: crystal size in urine. *J Urol*. 1980 Mar; 123(3): 324-7. PMID: 7359628. doi: 10.1016/s0022-5347(17)55918-2
14. Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53(Suppl 2): 1479-87. PMID: 26509782. doi: 10.1515/ccim-2015-0860
15. Jouvett P, Priqueler L, Gagnadoux MF, Jan D, Beringer A, Lacaille F, Revillon Y, et al. Crystalluria: a clinical useful investigation in children with primary hyperoxaluria post transplantation. *Kidney Int*. 1998; 53: 1412-6. PMID: 9573560. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00876.x
16. Paulhac P, Desgrandchamps F, Dumas J-P, Teillac P, Le Duc A, Colombeau P. Rôle de l'uropontine dans la lithogénèse des calculs oxalocalciques. *Prog Urol*. 2002; 12: 114-117.
17. Kaid-Omar Z, Daudon M, Attar A, Semmoud A, Lacour B, Addou A. Corrélations entre cristalluries et composition des calculs. *Progrès en Urologie*. 1999; 9: 633-641.
18. Harrache D, Mesri Z, Addou A, Sem Moud A, Lacour B, Daudon M. Analyse des calculs urinaires de l'adulte dans l'Ouest Algérien par spectroscopie infrarouge à transformé de Fourier. *Eurobiol*. 1997; 31: 69-74.
19. Courbebaisse M, Prot-Bertoy C, Daudon M. Lithiase rénale: des mécanismes au traitement médical : From mechanisms to preventive medical treatment. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2020; 16(Iss 1): 65-75. PMID: 32122798. doi: 10.1016/j.nephro.2020.01.001
20. Roufosse AH, Landis WJ, Sabine WK, Glimcher MJ. Identification of brushite in newly deposited bone mineral from embryonic chicks. *J Ultrastruct Res*. 1979; 68: 235-255. doi: 10.1016/S0022-5320(79)90157-6
21. Bensekrane B, Gallart-Mateu D, de La Guardia M, Harrache D. Effets des extraits de noyaux de dattes Phoenix dactylifera L. sur la cristallisation de la brushite dans l'urine totale. *Phytothérapie*. 2015; 13: 2-13. doi: 10.1007/s10298-014-0901-3
22. Schillebeeckx C, Vander Eeck K, Ost D, Van den Branden M, Deconinck S. Kidney Stone Dissolution Therapy in Phosphate Stones. *Journal Endourol Case Reports*. 2020; 6(1): 45-48. PMID: 32775674. PMCID: PMC7383401. doi: 10.1089/cren.2019.0076

УДК 616.62-003.7-074(651)

**ПОШУК КРИСТАЛІЧНИХ ВИДІВ УРОЛІТІВ
У ПАЦІЄНТІВ РЕГІОНУ ТИССЕМЗІЛТ, АЛЖИР
Бегалія Мохамед, Менді Наджет, Деррі Лінд**

Резюме. Метою дослідження було визначення найбільш розповсюджених різних форм кристалів у сечі для подальших заходів щодо попередження виникнення більш тяжких ускладнень кристалурії.

Матеріали і методи. Дослідження було проведено у хворих на уролітіаз вікової групи від 20 до 84 років. Триденні зразки сечі відбирали у різних урологічних відділеннях лікарень Тиссемзілта, Алжир, у період з 06 лютого 2020 року по 21 березня 2020 року. В усіх зразках проводили оцінку кристалурії за видом кристалів, їх кількістю та характером росту. З метою коректної інтерпретації отриманих даних,

в процесі дослідження дотримувалися наступних критеріїв: вибір пацієнтів відповідно до їх метаболічного стану, тривалість та температура зберігання зразків.

Результати і обговорення. Завдяки результатам цього дослідження вдалося охарактеризувати багато типів кристалів, включаючи оксалати кальцію, зокрема моногідрат оксалата кальцію, який розглядається як фактор ризику утворення каменів. Крім того, наявність кристалів сечової кислоти вказує на специфічні особливості пацієнтів, які залежать від екологічного стану регіону. На додаток до кристалів фосфату кальцію, отриманих при мікробній інфекції, було виявлено наявність у сечі пацієнтів кристалічних агрегатів, що може в подальшому бути причиною формування сечових каменів та розвитку ускладнень, зокрема пієлонефриту. Вважаємо, що мікроскопічне дослідження зразків сечі пацієнта дозволяє обрати терапевтичний алгоритм курації пацієнта за участю урологів, нефрологів, терапевтів.

Висновок. Порівняно високий рівень рецидивів уролітіазу ілюструється сучасними обмеженнями профілактичних заходів, причиною яких може бути низька явка пацієнтів на прийом до лікаря. Знижена ефективність профілактичних заходів, насамперед, свідчить про недостатнє знання однієї або декількох основних детермінант літогенного процесу лікарями загальної практики та більш вузькими спеціалістами. Результати експериментальної частини даної роботи довели, що у сечі пацієнтів наявні різноманітні кристали, в тому числі, чистого моногідрату оксалату кальцію, що було помічено у більшості досліджуваних. Таким чином, виявлення у сечі пацієнтів кристалів вевеліту може розглядатися як маркер гіпероксалурії. В той же час в веделіт частіше зустрічався в сечі досліджуваних.

Ключові слова: кристали, сечокам'яна хвороба, кристалурія, кристалічна агрегація, сечовивідні шляхи.

УДК 616.62-003.7-074(651)

ПОИСК КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ВИДОВ УРОЛИТОВ У ПАЦИЕНТОВ РЕГИОНА ТИССЕМЗИЛТ, АЛЖИР

Бегалия Мохамед, Мэнди Наджет, Дерри Лид

Резюме. Целью исследования было определение наиболее распространенных различных форм кристаллов в моче для дальнейших мероприятий по предупреждению возникновения более тяжелых осложнений кристаллурии.

Материалы и методы. Исследование было проведено у больных уролитиазом возрастной группы от 20 до 84 лет. Трехдневные образцы мочи отбирали в разных урологических отделениях клиник Тиссемзилта, Алжир, в период с 6 февраля 2020 по 21 марта 2020 года. Как лучший метод, оценка кристаллурии использовалась для определения видов кристаллов, их количества и степени увеличения и распространенности. С целью корректной интерпретации полученных данных, в процессе исследования придерживались следующих критериев: выбор пациентов в соответствии с их метаболическим статусом, продолжительность и температура хранения образцов.

Результаты и обсуждение. Благодаря результатам данного исследования удалось охарактеризовать типы кристаллов, включая оксалаты кальция, в частности, моногидрат оксалата кальция, который рассматривается как фактор риска образования камней. Кроме того, наличие кристаллов мочевой кислоты указывает на специфические особенности пациентов, которые зависят от экологического состояния региона. В дополнение к кристаллам фосфата кальция, определенных при микробной инфекции, было выявлено наличие кристаллических агрегатов в моче пациентов, что может в дальнейшем быть причиной формирования мочевых камней и развития осложнений, в частности пиелонефрита. Считаю, что микроскопическое исследование образцов мочи пациента позволяет выбрать терапевтический алгоритм курации пациента с участием урологов, нефрологов, терапевтов.

Вывод. Сравнительно высокий уровень рецидивов уролитиаза иллюстрируется современными ограничениями профилактических мероприятий, причиной которых может быть низкая явка пациентов на прием к врачу. Сниженная эффективность профилактических мероприятий прежде всего свидетельствует о недостаточном знании одной или нескольких основных детерминант литогенного процесса врачами общей практики и более узкими специалистами. Результаты экспериментальной части данной работы показали, что в моче большинства исследуемых пациентов выявляются различные кристаллы, в том числе чистого моногидрата оксалата кальция. Таким образом, выявление в моче пациентов кристаллов вевеллита может рассматриваться как маркер гипероксалурии. В то же время ведделит чаще встречался в моче испытуемых.

Ключевые слова: кристаллы, мочекаменная болезнь, кристаллурия, кристаллическая агрегация, мочевыводящие пути.

ORCID and contributionship:

Beghalia Mohamed : C,D,F

Mendi Najet : A,B,E

Derri Lind : A,B,E

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Beghalia Mohamed

University Centre of Tissemsilt,

Science and Technology Insitute,

SNV Departement

BP 182, Route de Bougara, Tissemsilt 38000, Algeria

tel: +2130659929818, e-mail: beghaliamohamed@ymail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.333

УДК 612.861:616-009.2

Левічева Н. О.¹, Берченко О. Г.¹, Ільїна Ю. Ю.²

ВПЛИВ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ДОФАМІНУ НА СПРИЙНЯТТЯ ЗАПАХУ У ЩУРІВ З НІГРОСТРІАТНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

¹ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна²Національний університет цивільного захисту України, Харків

В останні роки значно зріс інтерес до пошуку ранніх предикторів хвороби Паркінсона. У зв'язку з цим заслуговує уваги порушення нюхової функції, які пов'язані з загибеллю нейронів в структурах лімбічної системи мозку та зниженням рівня дофаміну в стріатумі. Встановлено, що більшість пацієнтів з хворобою Паркінсона мають чітку ольфакторну дисфункцію у вигляді погіршення диференціації та ідентифікації запахів. Висказано припущення, що застосування малих доз дофаміну на ранніх стадіях захворювання на хворобу Паркінсона дозволить призупинити прогресування розладів функцій центральної нервової системи.

Метою роботи було вивчити вплив інтраназального введення малих доз дофаміну на ранні прояви порушень дрібної моторики та функції нюхової сенсорної системи при нигростріатній недостатності у щурів.

Матеріал та методи. Експерименти проведені на 2-х групах тварин (n=14) з нигростріатною недостатністю, яку модулювали шляхом часткового білатерального електричного пошкодження компактної частини *substantia nigra* (SN). Стереотаксичні координати ділянки SN визначали за картами головного мозку щурів Фіфкової і Маршала (цитовано за Бурешем), що відповідало відстані від точки перетину сагітального шва з бременом: F=5,5 мм, L=1,7 мм, H=9,0 мм. Щурам першої групи (n=8) інтраназально вводили малі дози дофаміну, а щури другої групи (n=6) склали групу порівняння. Досліджували дрібну моторику передніх кінцівок та функціональний стан нюхової системи при пред'явленні щурам різновалентних одорантів: емоційно позитивного (ізовалеріанова кислота) та емоційно негативного (ефірна олія лимону) одорантів.

Результати. В динаміці розвитку нигростріатної недостатності виявлено зниження скоординованої рухової активності передніх кінцівок, м'язів орального полюсу і язика та підвищення нюхової чутливості до емоційно негативного одоранту (ефірна олія лимону) і втрату у 40% тварин нюхової чутливості до емоційно позитивного запаху ізовалеріанової кислоти.

Висновки. Тривале інтраназальне введення малих доз дофаміну протягом 10 діб щурам з нигростріатною недостатністю призводило у щурів

першої групи до збільшення на 26,2% активності дрібної моторики передніх кінцівок, м'язів орального полюсу та язика. У цих щурів виявлено відновлення нюхової чутливості до сприйняття запаху емоційно негативного одоранту. При дії емоційно позитивного подразника ізовалеріанової кислоти виявлено зростання нюхової чутливості у 75% тварин до рівня вихідних значень та зниження порогу чутливості до неї, що віддзеркалювалося у зростанні кількості підходів та часу дослідження одоранту.

Ключові слова: *substantia nigra*, хвороба Паркінсона, дофамін, нюхова чутливість, дрібна моторика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом наукової теми «Вивчити ранні біологічні предиктори розвитку нейродегенеративної патології та розробити підходи щодо попередження порушень функцій мозку (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0118U003043.

Вступ. Основні прояви екстрапірамідної недостатності хворих на хворобу Паркінсона (ХП) пов'язані переважно з дегенерацією нигростріатного, мезолімбічного і мезокортикального дофамінергічних шляхів у головному мозку [1]. Однак пацієнти звертаються за допомогою до клініцистів лише на пізніх стадіях розвитку хвороби, коли 50-60% дофамінергічних нейронів у *substantia nigra* (SN) зруйновані. При цьому специфічна фармакотерапія не є ефективною. Тому в останні роки значно зріс інтерес до виявлення предикторів ХП, а саме до порушень нюхової функції [2]. Встановлено, що більшість пацієнтів з ХП мають чітку ольфакторну дисфункцію у вигляді погіршення диференціації та ідентифікації запахів. Висувається припущення, що можливою причиною гіпосмії є порушення активності нейромедіаторів в нюхових структурах мозку [3]. Останнім часом стає дедалі більше підтверджень того, що розлади нюху на ранніх етапах ХП асоційовані з атрофією сірої речовини мозку [4]. Дані морфометричного аналізу зображень магнітно-резонансної томографії (МРТ) та ольфактометричних тестів, показали, що розлади нюху при ХП пов'язані саме з пошкодженням нейронів в структурах лімбічної системи мозку [5].

Дослідження, засновані на біопсії нюхового епітелію підтверджують уявлення про те, що втрата нюху при ХП не є наслідком пошкодження епітелію слизової оболонки носа, а є результатом процесів в центральній нервовій системі (ЦНС) [6-7]. Встановлено, що дисфункція нюху виявляється за 2-7 років до рухових проявів ХП, при цьому ступінь порушення нюху в подальшому відповідає тяжкості перебігу нейродегенеративного процесу [4]. Серед неврологічно здорових осіб з виявленням нюхового дефіциту, ХП розвивається у 10-13% випадків [8, 9]. Таким чином, порушення нюху є досить важливим і раннім премоторним предиктором ХП.

Для поповнення дефіциту дофаміну (ДА) використовують препарати, що посилюють вивільнення дофаміну з пресинаптичних закінчень нігостріатних нейронів, а також препарати, що гальмують зворотній захват дофаміну та зменшують його руйнування [1]. Однак довготривале застосування замісної терапії у хворих на клінічній стадії захворювання приводить до побічних ефектів у тому числі до дискінезій. Висказано припущення, що застосування малих доз дофаміну на ранніх стадіях захворювання дозволить призупинити прогресування ХП.

Мета дослідження – вивчити вплив інтраназального введення малих доз дофаміну на ранні прояви порушень дрібної моторики та функції нюхової сенсорної системи при нігостріатній недостатності у щурів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведені на 14-ти щурах-самцях зрілого віку масою від 250 г до 330 г, яких було розподілено до двох груп: дослідної ($n=8$) і групи порівняння ($n=6$).

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

В якості контролю у тварин використовували вихідні показники активності нюхового аналізатору та дрібної моторики передніх кінцівок щурів. Моделювання проявів нігостріатної недостатності (модель ХП) здійснювали шляхом часткового білатерального електролітичного пошкодження компактною частини *substantia nigra* (SN) мозку із застосуванням струму силою від 3 до 5 мкА і напругою 12 В протягом від 5 до 6 с. Анод по черзі приєднували до стаціонарних електродів, розташованих симетрично в двох півкулях мозку. Катод розташовували в ротовій порожнині тварини, на

язиці. Стереотаксичні координати ділянки SN визначали за картами головного мозку щурів Фіфкової і Маршала (цитовано за Бурешем), що відповідало відстані від точки перетину сагітального шва з бременом: $F=5,5$ мм, $L=1,7$ мм, $H=9,0$ мм [10].

Для дослідження ефекту інтраназального введення ДА вводили його розчин у дозі 0,04 мг/кг одноразово – $5,3 \times 10^{-8}$ моль/на тварину на добу. Розчин ДА готували як розчин 3-гідрокситираміну гідрохлориду («Sigma-Aldrich», Germany) у бідистильованій H_2O , який потім розливали у мікропробірки та заморожували при $-20^\circ C$. Кожного дня щуру вводили розчин ДА по 50 мкл інтраназально в обидві ніздрі протягом десяти днів [11].

Для оцінки функціонального стану нюхової системи застосовували ряд нейроетологічних методик з пред'явленням позитивного феромон-подібного нюхового подразника (ізовалеріанова кислота) та негативного (ефірна олія лимону). Моллярні концентрації розчинів ізовалеріанової кислоти складали в межах від 10^{-2} моль/л до 10^{-7} моль/л [12]. Запахові стимули наносили на фільтрувальний папір у дозі 0,1 мл розчину, який знаходився на відстані 45 см від місця розташування тварини. Впродовж 5 хв оцінювали латентний період виявлення запаху, час його дослідження, кількість підходів до одоранту [13, 14].

Для оцінки дрібної моторики передніх кінцівок, губ та язика застосовували тест з насінням соняшника [15]. Насіння соняшника включали в звичайний раціон щурів для того, щоб тварина навчилася знаходити і відкривати насіння, а за добу до експерименту щурів лишали прийому насіння соняшника. У стані голодної мотивації щурам пред'являли смажене насіння у кількості 25 штук, яке вони повинні з'їсти впродовж 5 хв [16].

Нейроетологічні дослідження проводили в динаміці розвитку нігостріатної недостатності та після її корекції..

Статистична обробка результатів дослідження для визначення вірогідності відмінностей між групами порівняння проводилася за допомогою програми Excel і програми Statistica 6.0 (непараметричний t-критерій Вілкоксона і Манна-Уїтні).

Результати досліджень та їх обговорення. На 8-му добу після електролітичного пошкодження SN мозку виявлено порушення дрібної моторики передніх кінцівок, м'язів орального полюсу та язика, що віддзеркалювалося у вірогідному ($p=0,003$) зменшенні кількості з'їденого насіння до $(16,4 \pm 2,2)$ штук порівняно з вихідними даними $(22,8 \pm 0,8)$ штук на фоні ослаблення координованих рухів спрямованих на поїдання насіння (рис. 1).

На 23-ту добу після електролітичного пошкодження SN відбувалося зниження скоординованої рухової активності передніх кінцівок, м'язів

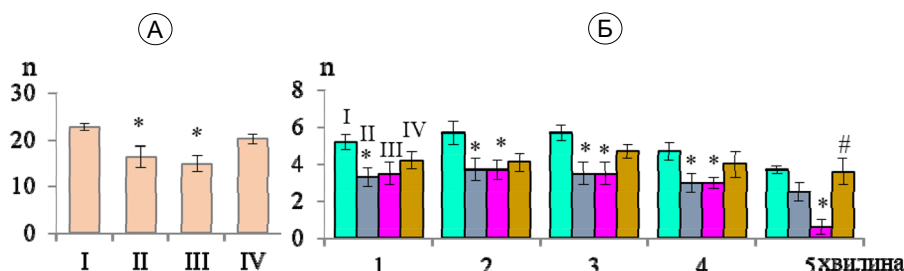


Рис. 1. Вплив інтраназального введення ДА на дрібну моторику щурів з електролітичним пошкодженням SN у тесті з поїданням насіння соняшника

Примітки: * $p \leq 0,05$ порівняно з вихідними даними; # $p \leq 0,05$ порівняно з 23-ю добою після пошкодження SN; I – вихідні дані; II – 8-а доба після пошкодження SN; III – 23-я доба після пошкодження SN; IV – 23-я доба після пошкодження SN та інтраназального введення ДА; А – кількість насінин з’їдених за 5 хв, Б – кількість насінин з’їдених за кожну хвилину експерименту.

орального полюсу і язика та гальмування загальної фізіологічної активності, що проявлялося в залишках надгризеного насіння, та в неспроможності його повного поїдання на 5-ту хвилину дослідження (рис. 1, Б). При цьому відбувалося підсилення вегетативних реакцій (дефекацій), можливо як прояву реакції на стрес внаслідок дискоординації рухів.

Інтраназальне введення ДА протягом 10 діб привело до збільшення на 26,2% кількості з’їдених насінин за рахунок відновлення швидкості його поїдання на 3-тю та 5-ту хвилину дослідження, що свідчить про поліпшення дрібної моторики передніх кінцівок тварин (рис. 1, А, Б).

Дослідження функцій нюхової сенсорної системи при пред’явленні негативного (ефірна олія лимону) та позитивного (ізовалеріанова кислота) одорантів показало наступне. Пред’явлення щурам негативного одоранту на 8-му добу після пошкодження SN викликало у тварин зниження нюхової чутливості до запаху ефірної олії лимону, що проявлялося у вірогідному ($p=0,007$) зниженні часу дослідження одоранту до ($6,8 \pm 2,9$) с порівняно з вихідними даними ($11,2 \pm 4,7$) с та у униканні негативного нюхового подразника (вистрибування з експериментальної клітки) (табл. 1). Виявлено зниження тону м’язів передніх кінцівок та

дискоординація рухів у цих щурів, а саме неспроможність щурів до утримання тіла при зависанні на верхньому контурі експериментальної клітки та утриманні рівноваги.

На 23-ту добу після пошкодження SN відбувалося підвищення нюхової чутливості до емоційно негативного одоранту. Відзначалося вірогідне ($p=0,04$) зменшення часу дослідження одоранту до ($1,0 \pm 0,3$) с та уникання нюхового подразника як

більш аверсивного. Такі зміни нюхової функції супроводжувалися наростанням рухових порушень, фазових змін процесів активності-гальмування характерних для емоційних розладів з перевагою гальмівних реакцій та розвитком депресивно подібного стану (табл. 1). У зв’язку з цим слід зазначити про наявність депресивних реакцій супутніх в клінічній картині ХП [17].

Цікавими є дані отримані у роботі В. Atanasova, в якій показано, що пацієнти з депресією сприймають негативні запахи, як ще більш неприємні (аверсивні) порівняно зі контрольною групою [9].

Тестування сприйняття емоційно позитивного запаху (ізовалеріанова кислота) проводили через добу після пред’явлення емоційно негативного одоранту, тобто на 10-ту добу після пошкодження SN. Виявлено вірогідне ($p \leq 0,05$) зниження кількості підходів до запаху ізовалеріанової кислоти (ІВК), загального часу перебування біля нього з тенденцією до достовірності та зниження чутливості до позитивного нюхового подразника (табл. 2). Щури сприймали збільшену концентрацію ІВК. Так 43% тварин сприймали запах ІВК в концентрації 10^{-6} моль/л, 14% щурів сприймали запах ІВК починаючи з концентрації 10^{-4} моль/л, а у решти щурів відзначалася часткова аносія. Однак у 29% тварин чутливість до ІВК залишалась на рівні

Таблиця 1 – Вплив інтраназального введення дофаміну на кількісно-часові показники нюхової чутливості тварин до емоційно негативного нюхового подразника (запах ефірної олії лимону) у щурів з електролітичним пошкодженням *substantia nigra*

Показник	Вихідні дані (n=14)	Модель ХП 8-та доба (n=14)	Модель ХП 23-а доба (n=6)	Модель ХП-23 + введення дофаміну (n=8)
Час першого підходу до одоранту, с	66,4±22,8	74,31±31,4	168,4±44,0	86,2±41,2
Кількість підходів до одоранту, у.о	3,4±0,5	2,7±0,8	0,8±0,3 ¹⁾	2,3±0,8
Загальний час перебування біля одоранту, с	11,2±4,7	6,8±2,9 ¹⁾	1,0±0,9 ^{1),2)}	6,4±2,8
Вертикальна активність, у.о.	12,6±1,7	11,5±1,8	5,3±1,4 ^{1),2)}	5,6±1,2 ¹⁾

Примітки: ¹⁾ $P \leq 0,05$ порівняно з вихідними даними, ²⁾ $P \leq 0,05$ порівняно з 8-ю добою після моделювання хвороби Паркінсона.

Таблиця 2 – Вплив інтраназального введення дофаміну на кількісно-часові показники нюхової чутливості тварин до емоційно позитивного нюхового подразника (запах ізовалеріанової кислоти) у щурів з електролітичним пошкодженням *substantia nigra*

Показник	Вихідні дані (n=14)	Модель ХП 10-та доба (n=14)	Модель ХП 25-а доба (n=6)	Модель ХП-25+ введення дофаміну (n=8)
Час першого підходу до одоранта, с	146,4±17,7	211,7±22,6	264,6±11,5 ¹⁾	240,0±9,0 ¹⁾
Кількість підходів до одоранту, у.о	1,7±2,0	0,4±0,3 ¹⁾	0,6±0,2	1,2±0,1 ²⁾
Загальний час перебування біля одоранта, с	9,1±2,0	4,0±1,2	1,4±0,4 ¹⁾	2,7±0,3 ¹⁾
Вертикальна активність, у.о.	6,2±0,4	3,1±1,0 ¹⁾	2,4±0,4 ¹⁾	2,0±0,6 ¹⁾

Примітки: ¹⁾ P≤0,05 порівняно з вихідними даними ²⁾ P≤0,05 порівняно з 25-ю добою моделювання хвороби Паркінсона.

вихідних значень (10^{-7} моль/л). Вертикальна активність знижувалась у 2 рази.

На 25-ту добу після електролітичного пошкодження SN виявлено втрату нюхової чутливості до високих концентрацій одоранту (40% щурів), або відновлення сприйняття запаху IBK у концентрації 10^{-7} моль/л (40% щурів) і лише у 20% щурів нюхова чутливість залишалась на рівні концентрації 10^{-5} моль/л.

Тривале інтраназальне введення малих доз ДА щурам з нігрозстріальною недостатністю та ранніми руховими проявами змінює чутливість нюхового аналізатору при його стимулюванні різновалентними одорантами. Нюхова активність при пред'явленні щурам емоційно негативного одоранту (ефірна олія лимону) під впливом інтраназального введення малих доз ДА відновлювалася до рівня 8-ї доби розвитку нігрозстріальної недостатності, що проявлялася у зростанні кількості підходів до 2 разів та загальному часі перебування біля негативного одоранту до (6,4±2,8) с (табл. 1). При дії позитивного подразника IBK виявлено зростання нюхової чутливості у 75% тварин до рівня вихідних значень та зниження порогу чутливості до неї, що віддзеркалювалося у зростанні кількості підходів та часу дослідження одоранту (табл. 2). 25% щурів сприймали на порядок вищу концентрацію IBK, що складала 10^{-5} моль/л, але вона була нижчою порівняно з 10-ю добою після електролітичного пошкодження SN.

Таким чином, нюхова чутливість щурів під впливом малих доз ДА покращувалась при пред'явленні одорантів адресованих до інстинктивних форм поведінки: захисно-оборонної (ефірна олія лимону) та продовження роду (ізовалеріанова кислота). Активація ольфактивної детекції під впливом малих доз ДА та їх подальший вплив на координацію рухів та тонус м'язів є важливою складовою підвищення функціональних можливостей організму при нігрозстріатній недостатності.

Висновки

1. Інтраназальне введення малих доз ДА щурам з нігрозстріатною недостатністю призводило до збільшення на 26,2% активності дрібної моторики передніх кінцівок, м'язів орального полюсу та язика.
2. Незалежно від різновалентних змін сприйняття нюхового одоранту щурами зі нігрозстріатною недостатністю, інтраназальне введення малих доз ДА тваринам покращувало нюхову чутливість до емоційно негативного одоранту (ефірна олія лимону) та емоційно позитивного (ізовалеріанова кислота).

Перспективи подальшого дослідження. Результати дослідження є експериментально теоретичним обґрунтуванням можливості використання інтраназального введення малих доз ДА для корекції порушень функцій мозку при нігрозстріатній недостатності.

References

1. Sadokha KA, Mazurenka KV. *Bolezni Parkynsona: nekotorye aspekty patogeneza y effektivnoe lechenye* [Parkinson's disease: some aspects of pathogenesis and effective treatment]. *Medytsynskye novosti*. 2012; №10: 35-9. [Russian].
2. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. *Neurosci. Bull.* 2017; 33(5): 515–25. PMID: 28831680. PMCID: PMC5636737. doi: 10.1007/s12264-017-0170-x
3. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18: 8-42. PMID: 29904888. doi: 10.1007/s11882-018-0796-4
4. Hakyemez HA, Veyseller B, Ozer F, Ozben S, Bayraktar GI, Gurbuz D, et al. Relationship of olfactory function with olfactory bulb volume, disease duration and Unified Parkinson's disease rating scale scores in patients with early stage of idiopathic Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2013; 20: 1469–1470. PMID: 23870619. doi: 10.1016/j.jocn.2012.11.017

5. Morozova SV, Savvateeva DM. Obonyatelnye rasstroystva u patsyentov s neyrodegenerativnymi y psikhicheskimi zabolevaniyami [Olfactory disorders in patients with neurodegenerative and psychiatric diseases]. *Russkyy meditsynskyy zhurnal*. 2014; 9: 673-78. [Russian]
6. Welge-Lüssen A, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, Fuhr P, Bilecen D, Hummel T, et al. Olfactory-induced brain activity in Parkinson's disease relates to the expression of event-related potentials: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*. 2009; 162: 537-43. PMID: 19401224. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.04.050
7. Alexeeva NS, Illarionovskiy SN, Ponomareva TA. Narusheniya obonyaniya pri bolezni Parkynsona [The olfactory disturbances in Parkinson's disease]. *Nevrologicheskyy zhurnal*. 2012; 1: 10-14. [Russian]
8. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic PD. *Mov Disord*. 2007; 22(6): 839-842. PMID: 17357143. doi: 10.1002/mds.21413
9. Dmitrieva NG, Enikolopov SN. Narusheniya obonyaniya pri psikhicheskikh rasstroystvakh [Olfactory impairments in mental disorders]. *Sotsyalnaya y klinicheskaya psykhiyatriya*. 2019; 29. 4: 96-9. [Russian]
10. Buresh Y, Petran M, Zakhar, I. *Elektro-fiziologicheskiye metody issledovaniya* [Electro-physiological research methods]. M: Izdatel'stvo inostranoy literatury; 1962. 466 p. [Russian]
11. Titkova AM, Berchenko OG. Vplyv nadmalykh doz dofaminu i neyrottransplantatsiyi na neyrokhimichne zabezpechennya rukhovoyi aktivnosti ta deyaki lanky adaptatsiyi u shchuriv z nigrostrialnoyu nedostatnistyu [The effect of dopamine minute doses and neurotransplantation on neurochemical provision of motion activity and some links of adaptation in rats with nigrostriatal dysfunction]. *Ukrayinskyy neurologichnyy zhurnal*. 2015; 2: 82-6. [Ukrainian]
12. Melnyk SA, Gladysheva OS, Krylov VN. Vliyaniye predvartynogo vozdeystviya parov yzovaleryanovoy kysloty na obonyatelnyuyu chuvstvitelnost' samtsov domovoy myshy [Effect of preliminary exposure to isovaleric acid vapors on the olfactory sensitivity of male house mice]. *Sensornyye systemy*. 2012; 26. 1: 52-6. [Russian]
13. Witt RM, Galligan MM, Despinoy JR. Olfactory behavioral testing in the adult mouse. *J Vis Exp*. 2009; (23): 949. PMID: 19229182. PMCID: PMC2782999. doi: 10.3791/949
14. Brai E, Alberi L. Simple and computer-assisted olfactory testing for mice. *J Vis Exp*. 2015; 100: 1-9. e52944. PMID: 26131595. PMCID: PMC4545121. doi: 10.3791/52944
15. Ekymova YV, Pazy MB, Plaksyna DV. Otsenka neyroprotektivnogo potentsyala glyukozoregulyruemogo belka teplovogo shoka v modeli bolezni Parkynsona u krys [Assessment of the neuroprotective potential of a glucose-regulated heat shock protein in a rat model of Parkinson's disease]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni IM Sechenova*. 2018; 104(7): 757-68. [Russian]
16. Lapshina KV, Ekimova IV, Pastukhov YuF. Profylaktycheskoe vvedeniye HSP70 protyvodeystvuet progressirovaniyu neyrogenenatsiy v nigrostrialnoy sisteme v modeli bolezni Parkynsona u krys [Prophylactic administration of Hsp70 counteracts the progression of neurodegeneration in nigrostriatal system in rat model of Parkinson's disease]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni IM Sechenova*. 2019; 105. 5: 533-43. [Russian]
17. Shalenko OV, Kryzhanovskiy SA, Karaban IN. Nemotornyye narusheniya pri bolezni Parkynsona, ykh vliyaniye na kachestvo zhyznny patsyentov [Non-motor symptoms of the Parkinson's disease and their influence on quality of life the patients]. *Zhurnal Nevrologiyi im BM Mankovskogo*. 2016; 4(4): 38-49. [Ukrainian]

УДК 612.861:616-009.2

ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ДОФАМИНА НА ВОСПРИЯТИЕ ЗАПАХА У КРЫС С НИГРОСТРИАТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Левичева Н. А., Берченко О. Г., Ильина Ю. Ю.

Резюме. В последние годы значительно возрос интерес к выявлению ранних предикторов болезни Паркинсона. В связи с этим заслуживает внимания нарушение обонятельной функции, связанные с гибелью нейронов в структурах лимбической системы мозга и снижением уровня дофамина в стриатуме. Установлено, что большинство пациентов с болезнью Паркинсона имеют четкую ольфакторную дисфункцию в виде ухудшения дифференциации и идентификации запахов. Высказано предположение, что применение малых доз дофамина на ранних стадиях заболевания болезнью Паркинсона позволит приостановить прогрессирование расстройств функций центральной нервной системы.

Целью работы было изучить влияние интраназального введения малых доз дофамина на ранние проявления нарушений мелкой моторики и функции обонятельной сенсорной системы при нигростриатной недостаточности у крыс.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 2-х группах животных (n=14) с нигростриатной недостаточностью, которую моделировали путем частичного билатерально электрического повреждения компактной части *substantia nigra* (SN). Стереотаксические координаты области SN определяли по картам головного мозга крыс Фифковой и Маршала (цитировано по Бурешу), что соответствовало

расстоянию от точки пересечения сагитального шва с брегмой: F=5,5 мм, L=1,7 мм, H=9,0 мм. Крысам первой группы (n=8) интраназально вводили малые дозы дофамина, а крысы второй группы (n=6) составили группу сравнения. Исследовали мелкую моторику передних конечностей и функциональное состояние обонятельной системы при предъявлении крысам разновалентных одорантов: эмоционально положительного (изовалериановая кислота) и эмоционально отрицательного (эфирное масло лимона) одорантов.

Результаты. В динамике развития нигростриктной недостаточности выявлено снижение скоординированной двигательной активности передних конечностей, мышц орального полюса и языка и повышение обонятельной чувствительности к эмоционально отрицательному одоранту (эфирное масло лимона), а также потерю у 40% животных обонятельной чувствительности к эмоционально положительному запаху изовалериановой кислоты.

Выводы. Длительное интраназальное введение малых доз дофамина в течение 10 дней животным с нигростриктной недостаточностью приводило у крыс первой группы к увеличению на 26,2% активности мелкой моторики передних конечностей, мышц орального полюса и языка. У этих крыс выявлено восстановление обонятельной чувствительности к восприятию запаха эмоционально отрицательного одоранта. При действии эмоционально положительно раздражителя изовалериановой кислоты обнаружено возрастание обонятельной чувствительности у 75% животных до уровня исходных значений и снижение порога чувствительности к ней, что отражалось в росте количества подходов и времени исследования одоранта.

Ключевые слова: substantia nigra, болезнь Паркинсона, дофамин, обонятельная чувствительность, мелкая моторика.

UDC 612.861:616-009.2

Effect of Intranasal Administration of Dopamine on Odor Perception in Rats with Nigrostriatal Dysfunction

Levicheva N. O., Berchenko O. G., Ilina Y. Y.

Abstract. In recent years, there has been a growing interest in finding early predictors of Parkinson's disease. In this regard, it is worth noting the olfactory dysfunction, which is associated with the death of neurons in the structures of the limbic system of the brain and a decrease in dopamine levels in the striatum. It was found that most patients with Parkinson's disease have a clear olfactory dysfunction in the form of impaired differentiation and identification of odors. It has been suggested that the use of low doses of dopamine in the early stages of Parkinson's disease will stop the progression of central nervous system disorders.

The purpose of the study was to investigate the effect of intranasal administration of small doses of dopamine on the early manifestations of fine motor skills and olfactory sensory system function in nigrostriatal dysfunction in rats.

Materials and methods. The experiments were performed on 2 groups of animals (n=14) with nigrostriatal dysfunction, which was modulated by partial bilateral electrical damage to the compact part of the *substantia nigra*. Stereotactic coordinates of the *substantia nigra* area were determined from the brain maps of rats by Fikova and Marshall (quoted by Buresh), which corresponded to the distance from the point of intersection of the sagittal suture with bregma: F=5.5 mm, L=1.7 mm, H=9.0 mm. Rats of the first group (n=8) were intranasally administered with small doses of dopamine, and rats of the second group (n=6) were a comparison group. The fine motor skills of the forelimbs and the functional state of the olfactory system were studied when rats were presented with different odorants: emotionally positive (isovaleric acid) and emotionally negative (lemon essential oil) odorants.

Results and discussion. The dynamics of the development of nigrostriatal dysfunction revealed a decrease in coordinated motor activity of the forelimbs, muscles of the oral pole and tongue and increased olfactory sensitivity to emotionally negative odorant (lemon essential oil) and loss of 40% of animals' olfactory sensitivity to emotionally positive isovaleric odor.

Conclusion. Prolonged intranasal administration of low doses of dopamine for 10 days to rats with nigrostriatal dysfunction resulted in a 26.2% increase in the activity of fine motor skills of the forelimbs, oral poles and tongue. In these rats, recovery of olfactory sensitivity to the perception of the smell of emotionally negative odorant was found. The action of the emotionally positive stimulus of isovaleric acid revealed an increase in olfactory sensitivity in 75% of animals to the level of baseline values and a decrease in the threshold of sensitivity to it, which was reflected in an increase in the number of approaches and time of odorant research.

Keywords: *substantia nigra*, Parkinson's disease, dopamine, olfactory sensitivity, fine motor skills.

ORCID and contributionship:

Natalia O. Levicheva: 0000-0003-2963-0762^{A, B, D, E}

Olga G. Berchenko: 0000-0003-4201-4542^{A, D, E, F}

Yuliia Y. Iliina: 0000-0002-9987-7130^{C, D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Natalia O. Levicheva**

State Institution “Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
Laboratory of neurophysiology, immunology and biochemistry
46, Academician Pavlov St., Kharkiv 61068, Ukraine
tel: +380999332896, e-mail: nati-ki-le@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.340

УДК 581.524:635.716

Миколайчук В. Г.¹, Корольова О. В.², Корхова М. М.¹

АЛЕЛОПАТИЧНА АКТИВНІСТЬ ВОДОРОЗЧИННИХ ВИДІЛЕНЬ КВІТОК *Crocus sativus* L. (IRIDACEAE) ПРИ ІНТРОДУКЦІЇ В ПІВНІЧНОМУ ПРИЧОРНОМОР'І

¹Миколаївський національний аграрний університет, Україна²Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Україна

Стаття присвячена вивченню алелопатичної активності генеративних органів *Crocus sativus* L. (шафрана посівного) – нової перспективної культури для агрофітоценозів України, що має цінні властивості і використовується в різних галузях: офіційній фармакопеї для лікування нервових розладів, онкологічних захворювань та харчовій промисловості як цінна пряність і органічний фарбник.

Мета. Для безпечного вирощування культури та запобігання ґрунтовтоми необхідно дослідити вплив водорозчинних виділень квіток, які залишаються на полях після видалення приймочок маточок.

Матеріал та методи. Матеріалами для досліджень були рослини *C. sativus*, вирощені на ділянках Миколаївського національного аграрного університету протягом 2019-2020 рр. Дослідження проводилися в 2020 році на базі лабораторій університету. Збір квіток та дослідження алелопатичної активності водорозчинних виділень проведено відповідно загальноприйнятих методик.

Результати та висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що водорозчинні виділення квіток *C. sativus* та їх частин за різних концентрацій стимулюють енергію проростання насіння та приріст однодобових проростків крес-салату (*Lepidium sativum*). Спостерігається нижча енергія проростання у варіанті «оцвітina+маточка» при концентрації фільтрата 0,02%. Із збільшенням концентрації фільтрату спостерігається зменшення приросту коренів для всіх варіантів крім варіанта «оцвітina+маточка»: найменший за концентрації 0,09 і найбільший – 0,02 порівняно з контролем (7,58 та 4,77% відповідно). Коефіцієнт варіації довжини коренів однодобових проростків тест-рослини має дуже високий коефіцієнт варіації (>40%) для всіх варіантів, крім варіанта «оцвітina+маточка», для якого характерний високий показник. Для виділень оцвітini за збільшення концентрації відбувається збільшення алелопатичної активності від незначної інгібуючої до стимулюючої (-0,98 та 35,70% відповідно). Для інших варіантів характерна інгібуюча дія. Зростання алелопатичної активності водорозчинних виділень елементів квітки за різних концентрацій можна зобразити у такому порядку: для варіантів «оцвітina» – 0,01<0,02<0,09; «оцвітina» – 0,01<0,02>0,09; «оцвітina + тичинки» – 0,01<0,02>0,09, «оцвітina + маточка» – 0,01<0,02>0,09. Найвищі показники алелопатичної активності водорозчинних виділень квіток *C. sativus* виявлені при концентрації фільтрата 0,02%.

Ключові слова: алелопатична активність, *Crocus sativus*, шафран, водорозчинні виділення

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилися в 2017-2020 рр. відповідно плановим дослідженням кафедри рослинництва та садово-паркового господарства Миколаївського національного аграрного університету за темою «Розробка технологій вирощування сільськогосподарських культур у зв'язку зі зміною клімату», № держ. реєстрації 0113U001565.

Вступ. *Crocus sativus* L. (далі *C. sativus*, шафран посівний) є цінною лікарською, пряносмаковою та технічною культурою, із приймочок квіток якої отримують відому з давніх часів пряність під назвою шафран. Сучасні фармакологічні дослідження показали, що екстракти із приймочок шафрану мають протипухлинні властивості [1], є радикальним акцептором з гіполіпемічною та противосудомною дією [2], покращують пам'ять [3].

Рід *Crocus* належить до підродини *Crocoideae* родини *Iridaceae* порядку *Asparagales* і нараховує близько 80 видів, які поширені від Середземномор'я на заході до регіону Кашміра на сході і Південно-Західної Азії [4, 5]. Серед представників роду найбільшу цінність має *C. sativus* – трав'яниста багаторічна рослина заввишки до 20-25 см, яка формує під землею кулясту бульбоцибулину діаметром 2,5-3 см, покриту сітчастими та волокнистими лусками й темно-бурими волокнами із зруйнованих старих лусок. Листки лінійні з поздовжньою білою половою 15-20 см завдовжки і 2-3 мм завширшки. Рослини квітують протягом 10 діб у жовтні-листопаді. Квітки крупні світло-фіолетові з сильним ароматом [5]. *C. sativus* є стерильним триплоїдом ($2n = 3x = 24$), тому плоди і насіння не формує [6].

На думку вчених [6], *C. sativus* походить від *C. cartwrightianus*. Культивують з 3000-2300 р.

до н.е. В дикому стані *C. sativus* не зустрічається [7].

На даний час вид культивується у Франції, Голландії, Італії, Іспанії, Туреччині, Швейцарії, Ізраїлі, Індії, Ірані, Пакистані, Китаї, Єгипті, ОАЕ, Японії і Австралії. Світове виробництво складає близько 205 т/год. Найбільший виробник – Іран [8], частка якого в світовому виробництві та експорті шафрана складає майже 90%, вирощують культуру на площі понад 47 тис. га і експортує 137 т шафрану щорічно. Маркетингова маржа шафрана висока, тому виробники отримують менше 65% кінцевої ціни користувача [9, 10].

Особливістю квіток *C. sativus* [14, 15, 16] є наявність трьох приймочок червоного кольору, які містять до 8% сухої речовини апокаротиноїдів, що утворюються в результаті окислювального розщеплення глікозидів зеаксантину, кроцетину, від яких залежить яскравий природний колір, пірокроцину, від якого залежить гіркуватий смак, і сафранала, від якого залежить аромат. Крім цього, рослини *C. sativus* продукують близько 150 летких ароматичних сполук, основними є монотерпенові альдегіди ізофорон, сафраналь та їх ізомери, а також нелеткі компоненти різних класів природних сполук [4, 17].

Враховуючи можливість вирощувати *C. sativus* в Північному Причорномор'ї, постає необхідність дослідження алелопатичної активності рослин та встановлення місця культури в агрофітоценозі України. Відомо, що при вирощуванні в Ірані *C. sativus* може рости на одному місці до 12 років, але рекомендують вирощувати протягом 5-6 років на одному місці, після чого урожайність знижується [18, 19].

Основною речовиною, яка формує алелохімічні властивості *C. sativus*, є сафранал [4, 19]. Встановлено, що речовини, які виділяються бульбоцибулинами культури, впливають на схожість та енергію проростання, суху масу коренів і надземних органів пшениці, розсади культурних рослин. Для нього також характерна аутокотоксичність [20]. Виявлено інгібуючу дію виділень бульбоцибулин та листків на бур'яни (дикий ячмінь, пирій). Інгібуюча дія листків на проростки буряка та сафлору вища, ніж бульбоцибулин [21, 22].

Під час збирання шафрану велика кількість пелюсток залишається або повертається на поле, тому було встановлено, що водний екстракт пелюсток *C. sativus* різної концентрації має стимулюючу дію [18, 21].

Дослідження динаміки квітування та алелопатичної активності *C. sativus* розпочаті в Миколаївському національному аграрному університеті в 2017 р. Встановлено, що максимальне квітування рослин в Північному Причорномор'ї спостерігається

в третій декаді жовтня, середня маса однієї квітки становить 0,31 г, середня кількість квіток сягає від 1 до 4 шт. на одну рослину [23]. Розпочаті також дослідження алелопатичної активності рослин та окремих органів, у результаті чого встановлено, що водорозчинні виділення генеративних органів у розведенні 1:100 мають позитивну алелопатичну дію, а водорозчинні виділення пелюсток і приймочок маточок у такому ж розведенні – незначну інгібуючу [24].

Метою дослідження було визначення алелопатичної активності квіток *C. sativus* шляхом виявлення впливу водорозчинних виділень генеративних органів (квіток) *C. sativus* на енергію проростання та приріст коренів проростків рослини-біотестора *Lepidium sativum* L. за різної концентрації фільтрату.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалами роботи стали свіжозібрані в жовтні 2020 року квітки *C. sativus*, вирощені на дослідних ділянках Миколаївського національного аграрного університету протягом 2019-2020 рр. Встановлення впливу водних екстрактів із квіток *C. sativus* на енергію проростання та приріст коренів проростків рослини-біотестора проводили за методикою А. М. Гродзинського [25]. В лабораторних умовах досліджували вплив водорозчинних виділень (ВВ) генеративних органів (у розведенні з дистильованою водою 1:10, 1:50, 1:100, тобто концентрація 0,09, 0,02 та 0,01%) на енергію проростання, довжину корінців однодобових проростків *L. sativum*.

Насіння *L. sativum* висівали на фільтрувальний папір, змочений дистильованою водою і поміщали на добу в термостат при +23-24 °С. Для виявлення алелопатичної дії окремих частин квітки, відділяли від оцвітини тичинки і маточку (варіанти експерименту: оцвітина, оцвітина + тичинки + маточка, оцвітина + тичинки, оцвітина + маточка). Одночасно об'єкти досліджень поміщали в дистильовану воду з різним співвідношенням між масою квітки та дистильованою водою (1:10, 1:50, 1:100) і протягом доби утримували в термостаті при температурі +23-24 °С. Через добу відбирали по 100 проростків з корінцями завдовжки 0,3-0,5 см та переносили на фільтрувальний папір у чашки Петрі (в трикратній повторності), куди вносили фільтрат різної концентрації відповідно мети досліджень. Через добу за допомогою штангенциркуля вимірювали довжину приросту коренів проростків і перераховували їхній приріст як відсоток до приросту коренів *L. sativum* контролю (на дистильованій воді). Визначали середню, мінімальну та максимальну довжину коренів та коефіцієнт варіації ознаки. Для визначення енергії проростання підраховували відсоток насінин *L. sativum* з розвиненими коренями через одну добу перебування у фільтраті. Статистичний

аналіз отриманих результатів виконано з використанням програм Microsoft Excel та Statistica 7.0 [26].

Результати дослідження. У результаті проведених досліджень встановлено, що водорозчинні виділення квіток та їх частин при концентрації 0,009% впливають на енергію проростання та приріст однодобових проростків *L. sativum* (рис. 1).



Рис. 1. Закладений дослід визначення алелопатичної активності водорозчинних виділень квіток *C. sativus*

Встановлено стимулюючу дію водорозчинних виділень квіток *C. sativus* за різних концентрацій на енергію проростання насіння *L. sativum* (табл. 1). Порівняно з контролем, спостерігається незначно нижча енергія проростання у варіанті «оцвітина + маточка». Особливо це помітно при концентрації фільтрата 0,02% (табл. 1).

За результатами досліджень виявлено, що існує залежність між розведенням та приростом

коренів проростків: із збільшенням ступеню розведення спостерігається зменшення приросту коренів для всіх варіантів крім варіанта «оцвітина + маточка». Для нього характерний менший приріст за різних розведеннях: від 7,58% за концентрації 0,09 і до 4,77% за концентрації 0,02% порівняно з контролем. Коефіцієнт варіації довжини коренів однодобових проростків тест-рослини має особливості: дуже високий коефіцієнт варіації цієї ознаки (>40%) для всіх варіантів, крім варіанта «оцвітина + маточка», для якого характерний високий показник (38,92%).

Водорозчинні виділення за концентрації 0,01% (розведення 1:100), мають інгібуючу дію від незначної («оцвітина») до середньої («оцвітина+тичинки+маточка»). За концентрації 0,02 (розведення 1:50) характерна незначна стимулююча дія виділень оцвітини з тичинками та оцвітини (4,52 та 9,66% відповідно). За концентрації 0,09 (розведення 1:10) встановлена інгібуюча дія для всіх варіантів в межах від незначних для оцвітини з тичинками до низьких для оцвітини з тичинками та маточками (-3,67 та -12,71% відповідно) (рис. 2).

Обговорення результатів дослідження.

Аналізуючи отримані результати, встановлено, що вони підтверджують дослідження, проведені вченими [18, 19] про наявність у квіток *C. sativus* біологічно-активних речовин, що впливають на інші рослини. Однак проведені дослідження довели, що водорозчинні виділення квіток не завжди мають стимулюючу дію, що суперечить даним [18, 21]. Вперше встановлено, що алелопатична активність ВВ оцвітини залежить від концентрації, але знаходиться в межах від незначної

Таблиця 1 – Вплив водорозчинних виділень квіток *C. sativus* на енергію проростання та приріст коренів *L. sativum*

Варіант	Приріст коренів тест -рослини								
	0,01%			0,02%			0,09%		
	енергія проростання, %	$M \pm m$ min-max	Cv, %	енергія проростання, %	$M \pm m$ min-max	Cv, %	енергія проростання, %	$M \pm m$ min-max	Cv, %
Контроль	77	$8,18 \pm 0,49$ 2,00-18,00	52,45	77	$8,18 \pm 0,49$ 2,00-18,00	52,45	77	$8,18 \pm 0,49$ 2,00-18,00	52,45
Оцвітина	79	$8,10 \pm 0,40$ 1,00-15,00	45,74	89	$8,97 \pm 0,45$ 1,00-18,00	47,84	77	$11,10 \pm 0,53$ 2,00-20,00	40,53
Оцвітина + тичинки + маточка	77	$6,43 \pm 0,36$ 1,00-13,00	49,48	90	$7,60 \pm 0,34$ 1,00-15,00	42,11	80	$7,14 \pm 0,44$ 1,00-14,00	55,72
Оцвітина + тичинки	77	$7,29 \pm 0,41$ 1,00-15,00	45,84	82	$8,55 \pm 0,40$ 2,00-15,00	41,88	69	$8,48 \pm 0,54$ 1,00-18,00	52,89
Оцвітина + маточка	76	$7,75 \pm 0,37$ 1,00-18,00	38,92	76	$7,79 \pm 0,45$ 1,00-18,00	50,60	80	$7,56 \pm 0,41$ 2,00-16,00	52,89

Примітки: М – середня довжина, мм; m – середнє квадратичне відхилення; min – мінімальне значення, max – максимальне значення, Cv – коефіцієнт варіації.

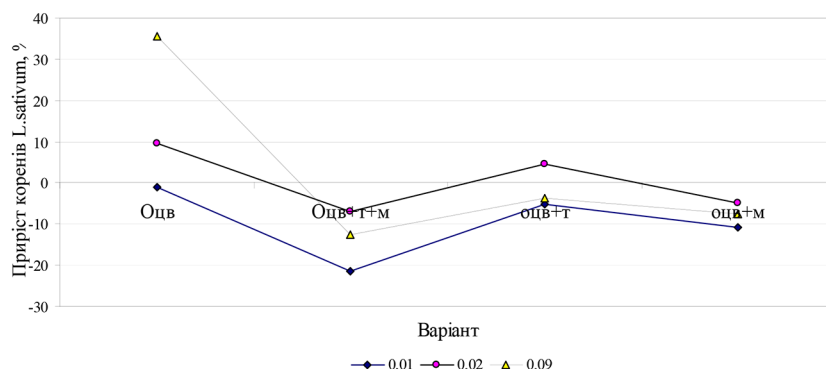


Рис. 2. Алелопатична активність водорозчинних виділень елементів квітки *C. sativus* за різних концентрацій

Примітки: оцв – оцвітина, т – тичинки, м – маточка.

інгібуючої до стимулюючої. За збільшення концентрації відбувається збільшення алелопатичної активності від незначної інгібуючої (-0,98%) до стимулюючої (35,70%). Для інших варіантів характерна інгібуюча дія.

За даними [23] вказано, що за розведенні 1:100, тобто концентрації 0,01%, варіанти «оцвітина», «оцвітина + тичинки» та «оцвітина + тичинки + маточка» мають позитивну алелопатичну активність. Встановлено, що при такій же концентрації алелопатична активність знаходиться в межах від незначної інгібуючої до середніх значень («оцвітина + тичинки + маточка»). Припускаємо, що до фертильних органів квітки (тичинок та маточка) входять сполуки, які спричиняють гальмівну дію.

В результаті досліджень встановлено, що алелопатична активність пелюсток і суміші генеративних органів порівняно із контролем мають позитивну алелопатичну дію (5,2 ; 22,8 та 30,5%). Однак спільна дія пелюсток і приймочок маточок має незначну інгібуючу дію (-1,9%).

За концентрації 0,02% для варіантів «оцвітина» та «оцвітина + тичинки» характерна незначна

стимулююча дія (9,66 та 4,52% відповідно).

Існує певна закономірність зростання алелопатичної активності водорозчинних виділень елементів квітки за різних концентрацій, яку можна зобразити у такому порядку: у такому порядку: для варіантів «оцвітени» – $0,01 < 0,02 < 0,09$; «оцвітени + тичинки + маточка» – $0,01 < 0,02 > 0,09$; «оцвітени + тичинки» – $0,01 < 0,02 > 0,09$, «оцвітени + маточка» – $0,01 < 0,02 > 0,09$.

Висновки. Таким чином, дані проведених досліджень підтверджують наявність біологічно активних речовин у квітці *C. sativus* та свідчать про алелопатичну активність водорозчинних виділень як всієї квітки, так і окремих її частин. Водорозчинні виділення квіток та окремих її частин не мають негативного впливу на енергію проростання насіння *L. sativum*: особливо за концентрації 0,02% (розведення 1:50). Окремі частини квітки *C. sativus* за різних концентрацій впливають на приріст коренів рослини – біотестора. Найбільші показники алелопатичної активності водорозчинних виділень квіток виявлені при концентрації 0,02%.

Перспективи подальших досліджень є встановлення безпечності вирощування перспективної для Північного Причорномор'я культури, провести подальші дослідження динаміки алелопатичної активності культури протягом вегетаційного періоду, місце в сівозміні та можливість формування ґрунтовотомі, а також встановлення біохімічного складу органів *C. sativus* при вирощуванні в Північному Причорномор'ї для подальшого використання рослинної сировини у фармакології.

References

- Salomi MJ, Nair SC, Panikkar KR. Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr Cancer*. 1991; 16: 67–72. doi: 10.1080/01635589109514142
- Mardania H, Sekineb T, Azizic M, Mishynaa M, Fujia Y. Identification of Safranal as the Main Allelochemical from Saffron (*Crocus sativus*). *Natural Product Communications*. 2015; 10(5): 775–777. doi: 10.1177/1934578X1501000519
- Agnihotri VK. *Crocus sativus* Linn: An Informative Review. *Aperito J Adv Plant Biol*. 2015; 1(1): 1–29. doi: 10.14437/AJAPB-1-103
- Srivastava R, Ahmed H, Dixit RK., Dharamveer D, Saraf SA. *Crocus sativus* L: A comprehensive review. *Pharmacogn Review*. 2010; 4(8): 200–208. doi: 10.4103/0973-7847.70919
- Peruzzi L, Carta A, Garbari F. Lectotypification of the name *Crocus sativus* var. *vernus* L. (*Iridaceae*) and its consequences within *Crocus* ser *vernus* Taxon. 2013; 62(5): 1037–1040. doi: 10.12705/625.7
- Fernandez JA, Pandalai SG. Biology, biotechnology and biomedicine of saffron. *Recent Res Dev Plant Sci*. 2004; 2: 127–159.
- Ghorbani M. The economics of saffron in Iran. *Acta Hort*. 2007; 739: 321–331 doi: 10.17660/ActaHortic.2007.739.42
- Kozak A. Shafran: selkhozskultura na ves zolota [Saffron: a crop worth its weight in gold]. *Propozytsiya*. 2019; 11. [Russian]

9. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Neuropharmacology Effects of Saffron (*Crocus sativus*) and Its Active Constituents. *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease*. 2015; 29–39. doi: 10.1016/B978-0-12-411462-3.00003-5
10. Zargari A. *Medicinal Plants*. Tehran: University Press; 1990.
11. Salomi MJ, Nair SC, Panikkar KR Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr Cancer*. 1991; 16: 67–72. doi: 10.1080/01635589109514142
12. Hosseinzadeh H, Hani MY. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol*. 2002; 2: 7. doi: 10.1186/1471-2210-2-7
13. Hosseinzadeh H. Anticonvulsant effect of *Crocus sativus* L. stigmas aqueous and ethanolic extracts in mice. *Archives of Iranian Medicine*. 2002; 5(1): 44–47.
14. Caballero-Ortega H, Pereda-Miranda R, Abdullaev FI. HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L.) sources. *Food Chem*. 2007; 100: 1126–1131. doi: 10.1016/j.foodchem.2005.11.020
15. Nishanbaev SZ, Bobakulov KhM, Khotamzhonov AKh. Komponenty tsvetkov i ryiltsev *Crocus sativus*, introdutsirovannogo v Uzbekistane [Components of flowers and stigmas of *Crocus sativus* introduced in Uzbekistan]. *Universum: khimiya i biologiya*. 2019; 7(61). [Russian]
16. Liakopoulou-Kyriakides M, Kyriakides DA. *Crocus sativus* - biological active constituents. *Stud Nat Prod Chem*. 2002; 26: 293–312. doi: 10.1016/S1572-5995(02)80009-6
17. Amanpour A, Sonmezdag AS, Kelebek H, Selli S. GC-MS - olfactometric characterization of the most aroma-active components in a representative aromatic extract from Iranian saffron (*Crocus sativus* L.). *Food Chem*. 2015; 182: 251–256. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.03.005
18. Abbasi-Alikamar R, Eskandari M, Tatari M, Ahmadi MM. The effect of water extract of saffron's petals on germination and seedling growth of wheat (Cultivar: AZAR2). *Acta Hort*. 2007; 739: 209–214. doi: 10.17660/ActaHortic.2007.739.26
19. Hosseini M, Rizvi SJH. A preliminary investigation on possible role of allelopathy in saffron (*Crocus sativus* L.). *Acta Hort*. 2007; 739: 75–79. doi: 10.17660/ActaHortic.2007.739.8
20. Ghesmati M, Aminifard MH, Abdollahi M, Shakeri M. Allelopathic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on germination and seedling growth characteristics of wild barley (*Hordeum spontaneum*) and couch grass (*Agropyron repense*). *Jornal of Saffron agronomy and technology*. 2018; 6(1): 35-48. doi: 10.22048/JSAT.2017.54263.1163
21. Feizi H, Salari A, Gharar F. Study of the allelopathic effect of saffron (*Crocus sativus* L.) organs' aqueous extract on the seed germination and seedling growth of su-gar beet and safflower at different concentrations. *Journal of Medicinal and Spice Plants*. 2018; 22(4): 156–161.
22. Hosseini M, Rizvi SJH. A Preliminary Investigation on possible role of allelopathy in saffron (*Crocus sativus* L.). Available from: <http://surl.li/uzfs>
23. Mikolajchuk V, Serafim S. Alelopatychna aktyvnist vydilen generatyvnykh organiv *Crocus sativus* L. (Iridaceae) [Allelopathic activity of secretions of generative organs *Crocus sativus* L. (Iridaceae)]. *Perspektyvni napryamky naukovykh doslidzhen likarskykh ta efirooliynykh kultur: materialy IV Vseukrayinskoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi molodykh vchenykh (Berezotocha, 25 bereznya 2020 roku)/DSLIR IAP NAAN – Lubny: Komunalne vydavnytstvo «Lubny»*; 2020. 2020: 177-179. [Ukrainian]
24. Mikolajchuk VG, Serafim SS. Dynamika tsvitinnya *Crocus sativus* L. (Iridaceae) pry introduktsiyi v Pivnichnomu Prychornomor'yi [Dynamics of flowering of *Crocus sativus* L. (Iridaceae) during introduction in the Northern Black Sea Region]. *PLANTA+. Dosyagnennya ta perspektyvy: Materialy mizhnar nauk-prakt konf, prysvyachenoyi pam'yati doktora khimichnykh nauk, profesora Niny Pavlivny Maksyutinoyi (do 95-richchya vid dnya narodzhennya)*. Kyiv, 20–21 lyutogo 2020. Kyiv: PALYVODAA.V.; 2020. p. 311-313. [Ukrainian]
25. Grodzinskiy AM, Bogdan GP, Golovko EA. *Allelopaticheskoe pochvoutomlenie* [Allelopathic soil fatigue]. Kyiv; Naukova dumka; 1979. [Russian]
26. Dospekhov B. *Metodika polevogo opyta (s osnovami statisticheskoy obrabotki rezultatov issledovaniy)* [Field experiment technique (with the basics of statistical processing of research results)]. M: Agropromizdat; 1985. [Russian]

УДК 581.524:635.716

АЛЛЕЛОПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ ЦВЕТКОВ *Crocus sativus* L. (IRIDACEAE) ПРИ ИНТРОДУКЦИИ В СЕВЕРНОМ ПРИЧЕРНОМОРЬЕ **Миколайчук В. Г., Королева О. В., Корхова М. М.**

Резюме. Статья посвящена изучению аллелопатической активности генеративных органов *Crocus sativus* L. (шафрана посевного) - новой перспективной культуры для агрофитоценозов Украины, которая имеет ценные свойства и используется в различных отраслях: официальной фармакопее для

лечения нервных расстройств, онкологических заболеваний и пищевой промышленности как ценная пряность и органический краситель.

Цель. Для безопасного выращивания культуры и предотвращения почвоутомления необходимо исследовать влияние водорастворимых выделений цветков растений, которые остаются на полях после удаления рылец пестиков.

Материал и методы. Материалами для исследований были растения *C. sativus*, выращенные на участках Николаевского национального аграрного университета в течение 2019-2020 гг. Исследования проводились в 2020 году на базе лабораторий университета. Сбор цветков и исследования аллелопатической активности водорастворимых выделений проведено в соответствии общепринятых методик.

Результаты и выводы. В результате проведенных исследований установлено, что водорастворимые выделения цветков *C. sativus* и их частей при различных концентрациях фильтрата стимулируют энергию прорастания семян и прирост односуточный проростков *L. sativum*. Наблюдается снижение энергии прорастания в варианте «околоцветник+пестик» при концентрации фильтрата 0,02%. При увеличении концентрации фильтрата наблюдается уменьшение прироста корней проростков у всех вариантов кроме варианта «околоцветник+пестик»: наименьший при концентрации 0,09 и наибольший -0,02% по сравнению с контролем (7,58 и 4,77% соответственно). Коэффициент вариации длины корней односуточный проростков тест-растения имеет очень высокий коэффициент вариации (>40%) для всех вариантов, кроме варианта «околоцветник + пестик», для которого характерный высокий показатель. Для водорастворимых выделений околоцветника при увеличении концентрации происходит увеличение аллелопатической активности от незначительной ингибирующей до стимулирующей (-0,98 и 35,70% соответственно). Для других вариантов характерна ингибирующая действие. Рост аллелопатической активности водорастворимых выделений элементов цветка при различных концентрациях можно изобразить в следующем порядке: вариантов «околоцветник» – 0,01 <0,02 <0,09; «околоцветник + тычинки + пестик» – 0,01 <0,02 > 0,09; «околоцветник + тычинки» – 0,01 <0,02 > 0,09, «околоцветник + пестик» – 0,01 <0,02 > 0,09. Самые высокие показатели аллелопатической активности водорастворимых выделений растений выявлены при концентрации раствора 0,02%.

Ключевые слова: аллелопатическая активность, *Crocus sativus*, шафран, водорастворимые выделения.

UDC 581.524:635.716

Allelopathic Activity of Water-Soluble Secretions of *Crocus sativus* L. (Iridaceae)

Flowers when Introduced in the Northern Black Sea Region

Mykolaichuk V. G., Korolyova O. V., Korkhova M. M.

Abstract. The purpose of the article is to study the allelopathic activity of generative organs of *Crocus sativus* L. (saffron crocus) as a new promising crop for the agrophytocenoses of Ukraine, which has valuable properties and it is used in various industries: the official pharmacopoeia for the treatment of nervous disorders, cancer and the food industry as a valuable spice and organic dye. For safe cultivation of the crop and prevention of soil fatigue, it is necessary to study the effect of water-soluble flower secretions that remain in the fields after removing the stigmas of pistils.

Materials and methods. The materials for the research were plants of *Crocus sativus*, grown on the plots of the Mykolaiv National Agrarian University during 2019-2020. The research was conducted in 2020 on the basis of university laboratories. The collection of flowers and the study of allelopathic activity of water-soluble secretions were carried out in accordance with generally accepted methods.

Results and discussion. As a result of our research, it was found that water-soluble secretions of *Crocus sativus* flowers and their parts at different concentrations stimulated the energy of seed germination and the growth of single-day seedlings *L. sativum*. There was a lower germination energy in the “perianth+pistil” variant at a filtrate concentration of 0.02%. With an increase in the filtrate concentration, there was a decrease in root growth for all variants except the “perianth+pistil” variant: the lowest decrease was at a concentration of 0.09 and the highest one was at 0.02 compared to the control (7.58 and 4.77%). The coefficient of variation in the root length of one-day seedlings of the test plant had a very high coefficient of variation (>40%) for all variants, except for the “perianth+pistil” variant, which was characterized by a high indicator. For perianth secretions, when the concentration increased, allelopathic activity increased from insignificant inhibitory activity (-0.98) up to stimulating activity (35.70). Other variants were characterized by an inhibitory effect.

Conclusion. The growth of allelopathic activity of water-soluble secretions of flower elements at different concentrations can be depicted in the following order: for the perianth it was 0.01<0.02<0.09; for the flower it was 0.01<0.02>0.09; for the perianth and stamen it was 0.01<0.02>0.09, for the perianth with a pistil it was

0.01<0.02>0.09. The highest indicators of allelopathic activity of water-soluble secretions of flowers detected at a concentration of 0.02%.

Keywords: allelopathic activity, *Crocus sativus*, saffron, water-soluble secretions.

ORCID and contributionship:

Vira G. Mykolaichuk: 0000-0003-0110-6539 ^{A, D, F}

Olga V. Korolyova: 0000-0003-0429-1135 ^{A, E, F}

Margaryta M. Korkhova: 0000-0001-6713-5098 ^{B, C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olga V. Korolyova

Petro Mohyla Black Sea National University,

Medical Institute,

Department of Medical Biology and Physics, Microbiology, Histology, Physiology and Pathophysiology

10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine

tel: +380954642089, e-mail: koroleva1975@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.347

УДК 577.1+616.71-003.93+611.36

Могилевська Т. В.¹, Макаренко О. А.^{1,2}, Гладкий Т. В.¹

МОРФОМЕТРИЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна²ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, Україна

Розвиток остеодистрофії при захворюваннях гепатобіліарної системи відомий факт, але механізм формування метаболічних порушень в кістковій тканині при патології печінки до кінця не з'ясований.

Тому *метою роботи* стало дослідження морфологічних та біохімічних змін у кістковій тканині самок та самців щурів при моделюванні хронічного токсичного гепатиту.

Матеріал та методи. Моделювання токсичного гепатиту проводили на 1 місячних самцях і самках щурів лінії Вістар шляхом внутрішньочеревного введення гідрозин сульфату 50 мг/кг два рази на тиждень протягом 3-х місяців. Морфометричні виміри (щільність, вміст мінерально-органічного, мінерального та органічного компонента) проводили на стегнових кістках та останньому поперековому хребці. У гомогенатах кісткової тканини щелеп та стегнової кістки визначали активність еластази, активність кислотної і лужної фосфатази, та вміст кальцію. По співвідношенню активностей кислотної і лужної фосфатази розраховували мінералізуючий індекс.

Результати. Встановлено зниження органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації кісткової тканини у самок та зниження мінералізації кісткової тканини у самців під впливом токсичного гепатиту. Біохімічні дослідження кісткової тканини показали активацію руйнування білкової матриці кістки, інтенсифікацію мінералізації у самок, а також активацію гідролізу гідроксиапатиту поряд зі зниженням рівня кальцію у кістковій тканині тварин обоє статті на тлі моделювання хронічного токсичного гепатиту.

Висновки. Проведені дослідження встановили різноспрямовані порушення метаболізму та структури кісткової тканини у самців і самок, індуковані тривалим введенням гідрозин сульфату: у самок пригнічення формування органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації кісткової тканини, а у самців зниження мінералізації кісткової тканини на тлі декілька збільшеної інтенсивності синтезу органічного компоненту.

Ключові слова: щури, кісткова тканина, хронічний токсичний гепатит.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми кафедри фізіології людини та тварин Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова «Дослідження лікувально-профілактичних властивостей раковин моллюсків Чорного моря» (№ держ. реєстрації 0119U000499), та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» (№ держ. реєстрації 0120U105477).

Вступ. Хронічні захворювання печінки супроводжуються порушенням стану кісткової тканини, яке прийнято називати «печінковою остеодистрофією» і виявляється у 40–75 % [1]. Як правило, цироз печінки, вірусні гепатити HCV і HBV супроводжуються збільшенням концентрації паратгормону і формуванням синдрому вторинного гіперпаратиреозу, що визначає особливості процесу ремоделювання кісткової тканини. Синтез вітаміну D на 90 % здійснюється в печінці [2, 3]. При виникненні постхолецистектомічного синдрому та жовчнокам'яної хвороби біліарна недостатність виявляється більш ніж в 87 % випадків, що призводить до недостатнього або несвоєчасного надходження жовчі в дванадцятипалу кишку і порушує всмоктування не тільки ліпідів, але і жиророзчинних вітамінів. Тому, порушення всмоктування кальцію і вітаміну D може бути обумовлено біліарною недостатністю та призводити до зниження мінеральної щільності кісткової тканини [4].

Незважаючи на відомі факти розвитку остеодистрофії при захворюваннях гепатобіліарної системи, механізм формування метаболічних порушень в кістковій тканині при патології печінки до кінця не з'ясований. У той же час це питання вимагає обов'язкового уточнення для розробки патогенетичної схеми профілактики остеодистрофії при патології гепатобіліарної системи.

Метою роботи було дослідити морфологічні та біохімічні зміни у кістковій тканині самок та самців щурів в умовах хронічного токсичного гепатиту.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження були проведені в віварії біологічного факультету ОНУ ім. І. І. Мечникова та

на базі лабораторії біохімії ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» на 1 місячних самцях і самках щурів лінії Вістар стадного розведення, які були розподілені на інтактну та експериментальну групи. Токсичний гепатит в експериментальній групі відтворювали шляхом внутрішньочеревного введення гідрозин сульфату у дозі 50 мг/кг два рази на тиждень протягом 3-х місяців. Тварин виводили з експерименту шляхом тотального кровопускання з серця під тіопенталовим наркозом.

Для проведення морфометричних досліджень у щурів виділяли стегнові кістки та останній поперековий хребець перед куприковим відділом. Визначали щільність і ваговий вміст мінерально-органічного (МОК), мінерального (МК) та органічного компонента (ОК) в діафізі стегнової кістки та хребцях [5].

У гомогенатах кісткової тканини щелеп та стегнової кістки (75 мг/мл 0,1 М цитратного буферу рН 6,1) визначали активність еластази, активність кислої (КФ) і лужної фосфатази (ЛФ) та вміст кальцію. По співвідношенню активностей КФ і ЛФ розраховували мінералізуючий індекс [5].

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [6]. При роботі з тваринами керувалися Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.) з урахуванням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях.

Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили за методом Ст'юдента-Фішера. Достовірними відхиленнями вважали ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента, $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані щодо результатів морфометричних досліджень кісток щурів з токсичним хронічним гепатитом наведені у **таблиці 1**.

У ході морфометричного дослідження було встановлено достовірне підвищення щільності хребців у самок при розвитку гепатиту у порівнянні з показниками інтактних груп на 5,3 % ($p < 0,05$). Ріст щільності кісток у самок з гепатитом супроводжувався збільшенням вмісту мінерально-органічного комплексу у хребцях на 5,5 % ($p < 0,05$). Збільшення вмісту мінерально-органічного комплексу при гепатиті відбулося за рахунок збільшення маси мінерального компонента в хребцях, якій зріс на 25,8 %, а також за рахунок зниження вмісту органічного компонента в хребцях на 10,8 % ($p < 0,05$).

У самців з гепатитом спостерігалась тенденція до збільшення щільності кісток за рахунок зниження маси мінерального компонента і збільшення органічного ($p > 0,05$) у порівнянні з показниками інтактної групи. Це поєднувалося з достовірним зниженням щільності стінки діафізу їх стегнових кісток на 4,1 % ($p < 0,05$). Необхідно звернути увагу на те, що, незважаючи на невисокий відсоток зміни досліджуваних показників, різниця між значеннями у інтактній і дослідній групах достовірна за рахунок дуже низькою помилки ($\pm m$).

Таким чином, хронічний токсичний гепатит, спричинений гідрозин сульфатом, у зростаючих самок пригнічував формування органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації кісткової тканини. У самців токсичний гепатит призводив до протилежної тенденції: деяке збільшення інтенсивності синтезу органічного компонента на тлі зниження мінералізації кісткової тканини.

Таблиця 1 – Щільність та вміст мінерально-органічних компонентів у кістках щурів з хронічним токсичним гепатитом

Показники		Хребці	Діафіз стегнової кістки
		♂♂	
Щільність, г/см ³	Контроль	1,435±0,024	2,062±0,020
	Гепатит	1,426±0,006 $p > 0,05$	1,977±0,013 $p < 0,05$
Вміст МОК, %	Контроль	61,19±1,59	91,97±0,60
	Гепатит	61,86±0,19 $p > 0,05$	90,00±0,59 $p < 0,05$
Вміст МК, %	Контроль	32,44±1,94	63,72±0,99
	Гепатит	31,08±0,73 $p > 0,05$	59,94±0,58 $p < 0,01$
Вміст ОК, %	Контроль	28,74±1,31	28,25±0,99
	Гепатит	30,78±0,73 $p > 0,02$	30,06±0,67 $p > 0,02$
		♀♀	
Щільність, г/см ³	Контроль	1,387±0,015	2,035±0,015
	Гепатит	1,461±0,009 $p < 0,05$	2,006±0,035 $p > 0,05$
Вміст МОК, %	Контроль	60,62±0,98	91,03±0,47
	Гепатит	63,94±0,55 $p < 0,05$	89,38±1,48 $p > 0,05$
Вміст МК, %	Контроль	26,87±2,98	62,84±0,59
	Гепатит	33,81±0,82 $p < 0,05$	62,07±1,41 $p > 0,05$
Вміст ОК, %	Контроль	33,76±2,34	28,19±0,39
	Гепатит	30,12±0,30 $p < 0,05$	27,31±1,13 $p < 0,05$

Примітка: p – достовірність розбіжності показників порівняно з інтактною групою.

Встановлені закономірності дозволили приспустити негативний вплив гідразин сульфату на білковий метаболізм кісткової тканини щурів, опосередковано через метаболізм естрогенів, які, як відомо, пригнічують швидкість ремоделювання кісткової тканини [7].

В таблиці 2 наведені дані біохімічних досліджень у кісткової тканини альвеолярної та стегнової кісток щурів з гепатитом. Моделювання гепатиту викликало підвищення активності еластази в кістковій тканині альвеолярного відростка щелепи самок на 39,8 % ($p < 0,02$). У стегновій кістці самок розвиток гепатиту також призвів до зростання 31,2 % цього ферменту ($p < 0,1$).

Оскільки еластаза є ферментом, що бере участь в гідролізі не тільки еластину, але і колагену органічної матриці кісткової тканини, збільшення її активності при хронічному гепатиті свідчить про інтенсифікацію гідролізу білків альвеолярного відростка і стегнової кістки. Цим фактом можна пояснити зниження частки органічного компонента в кістковій тканині самок, що було встановлено морфометричними дослідженнями (табл. 1).

Активність еластази в тканині альвеолярного відростка і стегнової кістки при моделюванні хронічного гепатиту у самців істотно не змінилася ($p > 0,05$ для альвеолярної кістки, $p > 0,05$ для стегнової кістки). Маса органічної частини кісткової тканини самців, які тривалий час отримували гідразин, за результатами морфометричного аналізу кісток також не зазнала значних змін.

Хронічне введення гідразину сприяло збільшенню іншого маркера остеорезорбції – активності кислої фосфатази, що бере участь у резорбції гідроксиапатиту кісткової тканини. Так активність цього ферменту при гепатиті у самок підвищилася на 36,9 % в альвеолярному відростку ($p < 0,05$) і на 45,5 % в стегнової кістки ($p < 0,01$). У самців при гепатиті відзначені більш істотні зміни: активність кислої фосфатази в альвеолярній кістці збільшилася на 93,7 % ($p < 0,02$) і в стегновій кістці – на 88,3 % ($p < 0,01$). Отримані дані вказують на інтенсивне руйнування гідроксиапатиту кісткової тка-

Таблиця 2 – Біохімічні показники кісткової тканини альвеолярної та стегнової кістки щурів з токсичним гепатитом

Показники	Альвеолярна кістка		Стегнова кістка	
	Контроль	Гепатит	Контроль	Гепатит
♀♀				
Активність еластази, мк-кат/кг	17,87±1,46	24,98±2,15 $p < 0,02$	13,07±0,94	17,15±1,63 $p < 0,1$
Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	2,95±0,15	4,04±0,39 $p < 0,05$	1,23±0,14	1,79±0,21 $p < 0,1$
Активність лужної фосфатази, мк-кат/кг	34,79±1,20	58,22±3,41 $p < 0,001$	9,97±0,81	16,12±1,34 $p < 0,02$
ЛФ/КФ	11,80±0,93	14,40±1,09 $p > 0,2$	8,74±0,79	9,01±0,83 $p > 0,5$
Вміст кальцію, ммоль/кг	3,07±0,26	2,69±0,18 $p > 0,2$	3,32±0,24	2,89±0,16 $p > 0,2$
♂♂				
Активність еластази, мк-кат/кг	22,14±2,05	21,07±1,83 $p > 0,5$	18,04±1,53	17,16±1,12 $p > 0,5$
Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	2,54±0,18	4,92±0,67 $p < 0,02$	1,03±0,14	1,94±0,17 $p < 0,01$
Активність лужної фосфатази, мк-кат/кг	39,12±3,01	46,74±4,72 $p > 0,5$	12,86±1,59	11,74±1,08 $p > 0,5$
ЛФ/КФ	15,40±1,48	9,50±0,87 $p < 0,02$	12,48±1,15	6,05±0,72 $p < 0,01$
Вміст кальцію, ммоль/кг	3,39±0,25	2,77±0,19 $p < 0,01$	3,32±0,31	2,70±0,22 $p < 0,02$

Примітка: p – достовірність розбіжності показників порівняно з інтактною групою.

нини під впливом хронічного введення гідразину, більш виражене у самців.

Маркер кісткоутворення (активність лужної фосфатази) достовірно збільшився при моделюванні гепатиту у самок, як в альвеолярній кістці – на 67,3 % ($p < 0,001$), так і в стегновій кістці – на 61,7 % ($p < 0,02$). Цей факт говорить про активацію процесів мінералізації і його можна пояснити компенсаторною відповіддю на посилення резорбційних процесів в кістковій тканині самок під впливом хронічного введення гідразину. Крім того, підвищення щільності хребців є наслідком встановленого збільшення при гепатиті активності кісткової ЛФ у самок [8].

У щурів самців істотних змін активності лужної фосфатази в кістковій тканині двох типів при хронічному гепатиті не виявлено ($p > 0,05$).

Ступінь ремоделювання кісткової тканини більш чітко відображає співвідношення активності лужної до активності кислої фосфатази (ЛФ/ КФ). Цей індекс вказує на переважання одного зі складових процесу ремоделювання: остеогенезу або резорбції кісткової тканини. Як видно з наведених

результатів, коефіцієнт ЛФ/КФ в альвеолярному відростку у самок при гепатиті збільшується на 22,1 % ($p > 0,2$), що свідчить про переважання кістоутворення над резорбцією. У стеговій кістці самок з гепатитом відзначена лише тенденція до підвищення ЛФ/КФ, чим можна пояснити підвищення щільності хребців самок з гепатитом.

У самців з гепатитом коефіцієнт ЛФ/КФ, навпаки, зменшився на 38,3 % у альвеолярному відростку ($p < 0,02$) більш ніж у 2 рази у стеговій кістці ($p < 0,01$, **табл. 2**).

Вміст кальцію в кістковій тканині альвеолярного відростка самок з гепатитом знизився на 12,4 % ($p > 0,2$), а в стеговій кістці – на 13,0 % ($p > 0,2$). Моделювання хронічного гепатиту у самців призвело до більш вираженого зменшення рівня кальцію в альвеолярному відростку – на 18,3 % ($p < 0,01$), а в стеговій кістці – на 16,9 % ($p < 0,02$), що узгоджується і з більш високою активністю кісткової КФ у самців. Встановлене зниження рівня кальцію в кістковій тканині тварин з гепатитом говорить про зменшення вмісту основного мінералу кісткової тканини гідроксиапатиту.

Отримані результати дозволяють припустити, що підвищення щільності хребців у самок на тлі гідрозного гепатиту, ймовірно, є наслідком формування мінерального компонента, відмінного від фосфату кальцію, або накопичення в кістках самок гідразину або його метаболітів. У літературі є відомості про заміщення іонів кальцію в гідроксиапатиті на інші іони, що призводить до зміни форми і розмірів кристалів і відбивається на властивостях гідроксиапатитів [9, 10, 11].

Таким чином, проведені дослідження встановили різноспрямовані порушення метаболізму та структури кісткової тканини у самців і самок, індуковані тривалим введенням гідразин сульфату: у самок пригнічував формування органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації

кісткової тканини, а у самців декілька збільшував інтенсивність синтезу органічного компоненту на тлі зниження мінералізації кісткової тканини. Цю різницю можна пояснити участю у метаболізмі кісток естрогенів, які пригнічують швидкість ремоделювання кісткової тканини, особливо в умовах дії токсинів [7, 12, 13].

Висновки

1. Моделювання хронічного токсичного гепатиту у самок пригнічувало формування органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації кісткової тканини, навпаки у самців: деяке збільшення інтенсивності синтезу органічного компоненту на тлі зниження мінералізації кісткової тканини.
2. У тканині альвеолярного відростку та стеговій кістки самок з гепатитом спостерігали активацію еластази у середньому на 35,5 %, кислої фосфатази – на 41,2 %, лужної фосфатази – на 64,5 %, деяке збільшення ЛФ/КФ на тлі незначного зменшення рівня кальцію.
3. У кістковій тканині обох типів самців з гепатитом відмічено лише суттєва активація кислої фосфатази у середньому на 91,0 %, зниження ЛФ/КФ та зменшення рівня кальцію на 17,6 %.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження є експериментальним обґрунтуванням для розробки схеми профілактики остеодістрофічних станів в умовах хронічного впливу токсинів або порушення функції печінки. Зважаючи на різноспрямовані зміни активності ферментів кісткового ремоделювання у тварин різної статі, жінкам з гепатобіліарною патологією для попередження остеодістрофії доцільно призначати стимулятори колагеноутворення, а чоловікам – стимулятори мінералізації. З огляду на поширеність шкідливої дії ксенобіотиків та гепатобіліарної патології в сучасних умовах, ця проблема дуже актуальна і її часткове рішення заплановано нами в подальших дослідженнях.

References

1. Ivanytskyi IV. Terapevtychnyy pidkhid do patsiyentiv z fibrozom pechinky v zalezhnosti vid nayavnosti dysplaziyi spoluchnoyi tkanyny [Therapeutic approach to patients with liver fibrosis depending on the presence of connective tissue dysplasia]. *Molodyi vcheny*. 2017; 11(51): 71-75. [Ukrainian]
2. Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zakhvoryuvan vnutrishnikh organiv [Modern classifications and standards for the treatment of diseases of internal organs]. *Nevidkladni stany v terapiyi: dovid-posib*. Vinnytsa nats med un-t im MI Pyrogo; za red YuM Mostovogo. 21-e vyd, dopov i pererobl. K: Tsentri DZK; 2018. 680 p. [Ukrainian]
3. Il'ina RYu, Karymova RG, Mukhamedzhanova LR, Zyganshyna LE. Patologicheskiye yzmeneniya v kostnoy tkany u krysa pry eksperimentalnom osteoporoze [Pathological changes in bone tissue in rats with experimental osteoporosis]. *Praktycheskaya medycyna*. 2017;109: 71-75. [Russian]
4. Krylova AS. Morfofunktsionalnaya kharakterystyka kostnoy tkany v uslovyakh ekzogennoy yntoksykatsyy v eksperimente u krysa [Morphofunctional characteristic of bone tissue under conditions of exogenous intoxication in the experiment in rats]. *Vestn Volgogr gos un-ta. Ser 11, Estestv Nauky*. 2016; 4(18): 16-23. [Russian]
5. Levytskyi AP, Makarenko OA, Demyanenko SA. *Metody eksperimentalnoy stomatologiyi* [Methods of experimental dentistry]. Simferopol, OOO «Izd-vo Tarpan»; 2018. 78 p. [Russian]

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 123: 51 p.
7. Velykyy NN, Shymanskyi YA, Khomenko AV, Lysakovskaya OO, Mazanova AA, Velykyi AN, et al. Metabolicheseskaya rol defytsyta vyta myna D₃ v razvytyy patologicheskyykh sostoyanyy organy zma [Metabolic role of vitamin D₃ deficiency in the development of the pathological conditions of the body]. *Sovremennyye problemy byokhymyy (Grodno)*. 2016; 1: 43-48. [Russian]
8. Boyko TV. Osoblyvosti metabolizmu kistkovo-khryashchovoyi tkany u khvorykh na komor bidnu patologiyu organiv travlennyya [Metabolic features of bone-cartilage tissue in patients with comorbid pathology of organs of digestive tract]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2017; 2: 29-31. [Ukrainian]. doi: 10.11603/2415-8798.2017.2.7856
9. Khysmatullyna ZN. Faktory, okazyvayushchye vlyyanye na metabolizm kostnoy tkany y pryvodyashchye k zabolevaniyam kostnoy systemy [Factors affecting the metabolism of bone tissue and leading to diseases of the bone system]. *Vestnyk tekhnologicheskogo unyversyteta*. 2015; 18(22): 165-172. [Russian]
10. Martsyniaka SM. Kompleksne ortopedychne likuvannya khvorykh na vitamin-D-zaleznyy ta vitamin-D-rezystentnyy rakhit [Complex orthopedic treatment of patients with vitamin-D-dependent and vitamin-D-resistant Rakhit]. Abstr. Dr. Sci. (Med.) K; 2020. 294 p. [Ukrainian]
11. Golunyna AA, Runova GE, Fadeev VV. Osteomalyatsiya v praktyke endokrinologa: etiologiya, patogenez, differentsialnaya diagnostika s osteoporozom [Osteomation in the practice of endocrinologist: etiology, pathogenesis, differential diagnosis with Osteoporosis]. *Osteoporoz i zabolevaniya kostey*. 2019; 22(2): 23-31. [Russian]. doi: 10.14341/osteo12117
12. Yarmoshuk IR. Kliniko-laboratorne obgruntuvannya vykorystannya osteoplastychnogo materialu i antyrezorbentu v kompleksnomu likuvanni generalizovanogo parodontytu u khvorykh z osteopeniyeu [Clinical and laboratory justification for the use of osteoplastic material and antisorbent in the complex treatment of generalized periodontitis in patients with osteopenia]. Abstr. PhD. (Med.) Ivano-Frankivsk; 2018. 169 p. [Ukrainian]
13. Khvysyuk OM, Pavlov SB, Babenko NM, Kumechko MV, Semko NG, Pavlova GB. Eksperymentalne modelyuvannya rozvytku vtorynnogo osteoporozu pry riznykh vydakh zapalnogo protsesu [Experimental modeling of the development of secondary osteoporosis in various types of inflammatory process]. *Problemy osteologiyi*. 2015; 4: 19-23. [Ukrainian]

УДК 577.1+616.71-003.93+611.36

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В КОСТНОЙ ТКАНИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Могилевская Т. В., Макаренко О. А., Гладкий Т. В.

Резюме. Развитие остеодистрофии при заболеваниях гепатобилиарной системы известный факт, но механизм формирования метаболических нарушений в костной ткани при патологии печени до конца не выяснен.

Поэтому целью работы стало исследование морфологических и биохимических изменений в костной ткани самок и самцов крыс при моделировании хронического токсического гепатита.

Материал и методы. Моделирование токсического гепатита проводили на 1-месячных самцах и самках крыс линии Вистар путем внутрибрюшинного введения гидразин сульфата 50 мг/кг два раза в неделю в течение 3-х месяцев. Морфометрические измерения (плотность, содержание минерально-органического, минерального и органического компонента) проводили на бедренных костях и последнем поясничном позвонке. В гомогенатах костной ткани челюстей и бедренной кости определяли активность эластазы, активность кислой и щелочной фосфатазы, и содержание кальция. По соотношению активностей кислой и щелочной фосфатазы рассчитывали минерализующий индекс.

Результаты. Установлено снижение органического матрикса при сохраненной интенсивности минерализации костной ткани у самок и снижение минерализации костной ткани у самцов под влиянием токсического гепатита. Биохимические исследования костной ткани показали активацию разрушения белковой матрицы кости, интенсификацию минерализации у самок, а также активацию гидролиза гидроксиапатита наряду со снижением уровня кальция в костной ткани животных обеих полов на фоне моделирования хронического токсического гепатита.

Выводы. Проведенные исследования установили разнонаправленные нарушения метаболизма и структуры костной ткани у самцов и самок, индуцированные длительным введением гидразин сульфата: у самок подавления формирования органического матрикса при сохраненной интенсивности минерализации костной ткани, а у самцов снижение минерализации костной ткани на фоне несколько возросшей интенсивности синтеза органического компонента.

Ключевые слова: крысы, костная ткань, хронический токсический гепатит.

UDC 577.1+616.71-003.93+611.36

Morphometric and Metabolic Disorders in the Bone Tissue of Laboratory Rats with Chronic Toxic Hepatitis**Mogilevskaya T. V., Makarenko O. A., Gladkiy T. V.**

Abstract. The development of osteodystrophy in diseases of the hepatobiliary system is a known fact, but the mechanism of the formation of metabolic disorders in bone tissue in liver pathology is not fully understood.

The purpose of the study was to study morphological and biochemical changes in the bone tissue of female and male rats during the modeling of chronic toxic hepatitis.

Materials and methods. Modeling of toxic hepatitis was carried out on 1 month old male and female Wistar rats by intraperitoneal injection of hydrazine sulfate 50 mg / kg twice a week for 3 months. The experiment was conducted in accordance with the norms and principles of the EU Council Directive on the protection of vertebrates used for scientific purposes. Morphometric measurements (density, content of mineral-organic, mineral and organic components) were carried out on the femurs and the last lumbar vertebra. Elastase activity, acidic phosphatase (indicators of bone resorption); alkaline phosphatase activity and calcium content (indicators of the synthesis of new bone tissue) were determined in homogenates of the bone tissue of the jaws and femur. The mineralizing index was calculated from the ratio of the activities of acidic phosphatase and alkaline phosphatase.

Results and discussion. A decrease in the quantities organic matrix with a preserved intensity savings of bone tissue mineral parts in females and a decrease intensity in bone tissue mineralization in males under the influence of toxic hepatitis were found. Biochemical studies of bone tissue showed the activation of the destruction of the protein matrix of the bone, the intensification of mineralization in females, as well as the activation of hydrolysis of hydroxyapatite, along with a decrease in the level of calcium in the bone tissue of animals of both sexes against the background of modeling of chronic toxic hepatitis.

Conclusion. The studies carried out have established multidirectional disorders of the metabolism and structure of bone tissue in males and females, induced by prolonged administration of hydrazine sulfate: in females, suppression of the formation of an organic matrix with a preserved intensity of bone mineralization, and in males, a decrease in bone mineralization against the background of a slightly increased intensity of synthesis of the organic component. The established patterns made it possible to reduce the negative effect of Hydrazine Sulfate on the protein metabolism of rat bone tissue, indirectly through the metabolism of estrogens. The results of our study provided experimental justification for the development of a scheme for the Prevention of osteodystrophic conditions in conditions of chronic exposure to toxins or impaired liver function.

Keywords: rats, bone tissue, chronic toxic hepatitis.

ORCID and contributionship:Tatyana V. Mogilevskaya : 0000-0002-8888-0457 ^{B,C,D}Olga A. Makarenko : 0000-0001-8029-4392 ^{A,E,F}Tatyana V. Gladkiy : 0000-0002-5410-2294 ^{A,D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Olga A. Makarenko**

Odessa National Mechnikov University,
Department of Human and Animals Physiology
2, Dvoriants'ka St., Odessa 65058, Ukraine
tel. +380679429134, e-mail flavan.ua@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.03.353

УДК 576. 678:637.127

Скляр Т. В., Поспєлова О. О., Черевач Н. В.,
Дрегваль О. А., Курагіна Н.В.

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОФЛОРИ МОЛОКА ТА МОЛОЧНИХ ПРОДУКТІВ, ЩО РЕАЛІЗУЮТЬСЯ В м. ДНІПРО

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, Україна

Серед продуктів харчування молоко та кисломолочні продукти безумовно відіграють важливу роль, оскільки, окрім харчової цінності, мають дієтичне, а деякі й лікувальне значення. Молоко і молочні продукти є джерелом біологічно важливих білків, насичених жирів, вітамінів групи В, жиророзчинних вітамінів, фосфору, а також заліза. Поряд з цим, молоко і молочні продукти є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів, які можуть стати причиною псування цих продуктів та навіть призвести до захворювання людей. При недотриманні правил заготівель, перевезення, зберігання і реалізації молочні продукти швидко псуються під дією бактерій, дріжджів, пліснявих грибів і втрачають поживну цінність, стають небезпечними для споживання. Від тварин молоко може забруднюватися збудниками туберкульозу, бруцельозу, сибірки, лихоманки-Ку, ящуру та ентеротоксигенними стафілококами.

Актуальним є вдосконалення якості молочних продуктів шляхом контролю сировини, що використовується для їх виробництва; контроль відповідності технології виробництва міжнародним і національним стандартам; контроль за транспортуванням та зберіганням молочної продукції у торговельній мережі.

Метою роботи був санітарно-мікробіологічний аналіз якості молочних продуктів, що реалізуються в торговельній мережі м. Дніпро.

Результати. Проведено моніторинг якості молочних продуктів, що реалізуються в торговельній мережі м. Дніпро, за санітарно-мікробіологічними показниками. Проаналізовано 7 видів молочних продуктів. Виявлено, що із 79 зразків кисломолочних продуктів нормативним показникам не відповідали 51, що становило 64,5 %, із яких: 10 проб молока, 9 – йогурту, 6 – кефіру, 8 – солодко-вершкового масла, 7 – кисломолочного сиру, 6 – сметани і 5 – ряжанки. Невідповідність нормативним показникам стосувалась перевищення кількості мезофільних аеробних та факультативно анаеробних мікроорганізмів, дріжджів, пліснявих грибів, зниження кількості молочнокислих бактерій, наявності бактерій групи кишкової палички і стафілококів.

Результати досліджень можуть бути використані із санітарно-профілактичною метою для

контролю якості харчових продуктів на наявність санітарно-показової та умовно-патогенної мікрофлори.

Ключові слова: молоко і молочні продукти, мікробіологічне дослідження, санітарно-показові мікроорганізми, нормативні показники.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського Національного Університету ім. Олеся Гончара, яка виконана в рамках держбюджетної теми «Біологічні основи функціонування мікробіоценозів навколишнього середовища та організму людини», № держ. реєстрації 0119U100097.

Вступ. Молоко і молочні продукти незамінні в харчуванні дітей, хворих і людей літнього віку. Молоко містить усі потрібні організмові, який розвивається, харчові речовини в розчиненому або дрібнодисперсному стані, завдяки чому воно легко перетравлюється і добре засвоюється (на 95–98 %). Склад молока залежить від виду і породи тварин, корму, періоду лактації, умов зберігання та інших чинників. Цінною складовою харчування є мінеральні компоненти молока, а саме високий вміст солей кальцію і фосфору, які потрібні організму для формування кісткової тканини, поновлення крові, діяльності мозку ці обидва елементи знаходяться в молоці не тільки в чудово засвоюваній формі, але і в добре збалансованому співвідношенні, що дозволяє організму максимально їх посилювати. Приблизно 80% добової потреби людини в кальції задовольняється за рахунок молочних продуктів [1, 2].

Забезпечення населення якісними молочними продуктами є одним із важливих завдань, адже вони складають основу здорового харчування.

Молоко є ідеальним середовищем для розмноження мікроорганізмів. Розвиток кисломолочних стрептококів і паличок, що розкладають лактозу з утворенням молочної кислоти, призводить до псування молока та молочних продуктів [3, 4].

Тому за вимогами державних стандартів якості молока та молочних продуктів санітарно-бактеріологічний контроль якості цих продуктів вимагає визначення кількості мезофільних аеробних та

факультативно анаеробних мікроорганізмів (КМАФАМ), бактерій групи кишкової палички (БГКП), термостійких, психрофільних, протеолітичних бактерій, ентерококів, стафілококів, стрептококів, сальмонел, *Listeria monocytogenes*, а також пліснявих грибів та дріжджів [5, 6].

Мета роботи. Санітарно-мікробіологічний аналіз якості молочних продуктів, що реалізуються в торгівельній мережі м. Дніпро.

Матеріал та методи дослідження. Досліджували санітарно-бактеріологічні показники якості молочних продуктів з торгівельної мережі м. Дніпро. КМАФАМ визначали методом кількісного посіву досліджуваного матеріалу на щільні поживні середовища (чашковим методом Коха); кількість життєздатних молочнокислих бактерій – на агарі з гідролізованим молоком; наявність та кількість БГКП – посівом на середовище Кесслер, умовно-патогенних мікроорганізмів – на диференціально-діагностичних середовищах, у тому числі сальмонел – на вісмут-сульфіт агарі; наявність та кількість *Staphylococcus aureus* – на жовточно-сольовому агарі Чистовича, *L. monocytogenes* – на селективному середовищі для виділення лістерій; наявність та кількість пліснявих грибів та дріжджів – на поживному агарі Сабуро [7, 8].

Результати дослідження та їх обговорення. Проаналізовано 79 зразків молока і молочних продуктів різних торгівельних марок: молока пастеризованого (11 зразків), йогурту питного з плодово-ягідним наповнювачем (13 зразків), кефіру (13 зразків), масла солодко-вершкового (12 зразків), сиру кисломолочного (10 зразків), сметани (10 зразків), ряжанки (10 зразків). Нормативним показником не відповідав 51 зразок (64,5 %), а саме: 10 проб молока, 9 – йогурту, 6 – кефіру, 8 – солодко-вершкового масла, 7 – кисломолочного сиру, 6 – сметани і 5 – ряжанки.

У результаті дослідження встановлено, що з 10 проб молока пастеризованого з відхиленнями від норми у 8 зразках встановлено перевищення нормативних показників ДСТУ 2661:94 [9] за КМАФАМ на 1-3 порядки, у 6 зразках виявлено БГКП (табл. 1). Інших санітарно-показових мікроорганізмів, таких як *S. aureus* та умовно-патогенних і патогенних бактерій, у тому числі представників роду *Salmonella*, *L. monocytogenes* у проаналізованих пробах молока пастеризованого виявлено не було.

Із 9 зразків йогурту з відхиленнями від норми 6 зразків не відповідали нормативним показникам за кількістю життєздатних молочнокислих бактерій, вміст яких на 1-3 порядки був менший ніж передбачено ДСТУ 4343:2004 [10]. П'ять нестандартних проб йогурту характеризувались наявністю БГКП, у 5 зразках відмічали перевищення кількості дріжджів, у 2 виявлено перевищення кількості пліснявих грибів у 6 і 9 разів (табл. 2). Стафілококів, умовно-патогенних і патогенних бактерій, у тому числі представників роду *Salmonella*, *L. monocytogenes* у проаналізованих пробах питного йогурту з плодово-ягідним наповнювачем виявлено не було.

Таблиця 1 – Кількісне визначення мікрофлори у пробах молока пастеризованого

КМАФАМ в 1,0 см ³ продукту, норма – КУО не більше ніж 1·10 ⁵		БГКП Норма - КУО/см ³ в 0,1 см ³ не дозволено	
Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см ³	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см ³
8	$(2,6 \pm 0,2) \cdot 10^7$	6	$(3,4 \pm 0,1) \cdot 10^3$
	$(4,2 \pm 0,3) \cdot 10^8$		$(1,9 \pm 0,2) \cdot 10^4$
	$(2,0 \pm 0,3) \cdot 10^8$		$(6,5 \pm 0,3) \cdot 10^2$
	$(3,5 \pm 0,4) \cdot 10^8$		$(2,7 \pm 0,1) \cdot 10^4$
	$(8,2 \pm 0,2) \cdot 10^6$		$(4,5 \pm 0,2) \cdot 10^3$
	$(7,6 \pm 0,3) \cdot 10^8$		$(1,6 \pm 0,3) \cdot 10^2$
	$(2,4 \pm 0,3) \cdot 10^7$		
	$(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^6$		

дріжджів, у 2 виявлено перевищення кількості пліснявих грибів у 6 і 9 разів (табл. 2). Стафілококів, умовно-патогенних і патогенних бактерій, у тому числі представників роду *Salmonella*, *L. monocytogenes* у проаналізованих пробах питного йогурту з плодово-ягідним наповнювачем виявлено не було.

З 6 проб кефіру з відхиленнями від норми 3 зразки не відповідали нормативним показникам за кількістю життєздатних молочнокислих бактерій, вміст яких на 2-3 порядки був менший ніж передбачено ДСТУ 4417:2005 [11]. У шести пробах кефіру виявлено бактерії групи кишкової палички. Інші 3 проби відносились до нестандартної продукції за показником пліснявих грибів (табл. 3). Стафілококів, сальмонел, *L. monocytogenes* у проаналізованих пробах кефіру виявлено не було.

Із 8 зразків масла солодко-вершкового, що не відповідали нормам ДСТУ 4399:2005 [12], 5 відносились до нестандартної продукції за показником КМАФАМ, який на 1-2 порядки перевищував допустимі показники. У 3 зразках масла відмічали перевищення кількості дріжджів, причому у двох з них аж у 30 разів. У 3 зразках масла виявлено значне перевищення кількості пліснявих грибів (у 2,5-17 разів), у 4 зразках виявлено БГКП (табл. 4). Стафілококів, умовно-патогенних і патогенних бактерій, виявлено не було.

Із 7 проб сиру кисломолочного з відхиленнями від норми 4 зразки не відповідали нормативним показникам ДСТУ 4554:2006 [13] за кількістю життєздатних молочнокислих бактерій, їх кількість була нижчою від норми на 1-3 порядки. Щодо наявності дріжджів, то у 3 зразках було встановлено значне їх перевищення від допустимої кількості у 2,5 – 33 рази. Крім того, у 3-х зразках виявлено перевищення показника вмісту пліснявих грибів, у 4 зразках встановлено наявність БГКП (табл. 5).

Таблиця 2 – Кількісне визначення мікрофлори у пробах йогурту

Кількість життєздатних молочнокислих бактерій, норма 1 · 10 ⁷ КУО/ см ³		БГКП Норма – КУО/см ³ в 0,1 см ³ не дозволено		Кількість дріжджів, КУО в 1,0 см ³ , норма – до 50 КУО/см ³		Кількість пліснявих грибів в 1,0 см ³ , норма – до 50 КУО/см ³	
Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см ³	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см ³	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см ³	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см ³
6	(6,2±0,3) · 10 ⁵	5	(8,7±0,2) · 10 ⁶	5	75±4,5	2	(4,5±0,3) · 10 ²
	(2,7±0,1) · 10 ⁴		(3,2±0,1) · 10 ³		90±7,3		
	(4,5±0,2) · 10 ⁵		(1,4±0,2) · 10 ²		75±4,5		
	(3,5±0,3) · 10 ⁵		(6,5±0,2) · 10 ²		90±5,3		
	(2,4±0,2) · 10 ⁶		(3,7±0,3) · 10 ³		60±5,2		(3,0±0,4) · 10 ²
	(1.7±0.2) · 10 ⁶						

Таблиця 3 – Кількісне визначення мікрофлори у пробах кефіру

Кількість життєздатних молочнокислих бактерій, КУО/см³, норма –1,0 · 10⁷ КУО/см³		БГКП Норма – КУО/ см³ в 0,1 см³ не дозволено		Кількість пліснявих грибів в 1,0 см³, норма – до 50 КУО/см³	
Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см³	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см³	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см³
3	(4,3±0,4) · 10⁴	6	(1,3±0,2) · 10²	3	(3,0±0,4) · 10²
			(3,2±0,1) · 10⁴		
	(5,2±0,2) · 10⁴		(2,4±0,3) · 10²		(4,5±0,2) · 10²
			(6,5±0,2) · 10³		
	(2,5±0,3) · 10⁵		(8,2±0,1) · 10²		(2,5±0,5) · 10²
			(4,9±0,5) · 10²		

Таблиця 4 – Кількісне визначення мікрофлори у пробах масла солодко-вершкового

КМАФАМ в 1 г продукту, норма – КУО не більше ніж $1 \cdot 10^5$		БГКП Норма - КУО/ см ³ в 0,01 г не дозволено		Кількість пліснявих грибів в 1 г, норма – до 100 КУО/см ³		Кількість дріжджів, КУО в 1,0 см ³ , норма – до 100 КУО/см ³	
Кількість проб з відхи- ленням	Показник, КУО/см ³	Кількість проб з відхи- ленням	Показник, КУО/см ³	Кількість проб з відхи- ленням	Показник, КУО/см ³	Кількість проб з відхи- ленням	Показник, КУО/см ³
5	$(1,8 \pm 0,3) \cdot 10^6$	4	$(7,2 \pm 0,1) \cdot 10^3$	3	$(2,5 \pm 0,3) \cdot 10^2$	3	$(6,2 \pm 0,2) \cdot 10^3$
	$(2,3 \pm 0,1) \cdot 10^6$		$(2,4 \pm 0,2) \cdot 10^2$		$(1,7 \pm 0,3) \cdot 10^3$		$(1,8 \pm 0,3) \cdot 10^3$
	$(2,7 \pm 0,4) \cdot 10^7$		$(3,1 \pm 0,3) \cdot 10^3$		$(3,2 \pm 0,2) \cdot 10^2$		$(4,5 \pm 0,1) \cdot 10^2$
	$(3,2 \pm 0,2) \cdot 10^7$		$(2,2 \pm 0,1) \cdot 10^2$				
	$(5,2 \pm 0,3) \cdot 10^6$						

Таблиця 5 – Кількісне визначення мікрофлори у пробах сиру кисломолочного

Кількість життєздатних молочнокислих бактерій, КУО в 1 г, норма – не менше 1,0 · 10 ⁶ КУО/1 г		Кількість дріжджів, КУО в 1 г, норма – до 100 КУО/г		Кількість пліснявих грибів в 1 г, норма – до 50 КУО/г		БГКП Норма - КУО/ см ³ в 0,01 г не дозволено	
Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/г	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/г	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/г	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/г
4	(4,3±0,2) · 10 ⁴	3	(2,5±0,2) · 10 ²	4	(2,0±0,2) · 10 ²	4	(2,8±0,4) · 10 ³
	(5,8±0,3) · 10 ³		(3,3±0,1) · 10 ³		(3,4±0,4) · 10 ²		(1,8±0,1) · 10 ²
	(3,1±0,4) · 10 ³		(4,2±0,1) · 10 ²		60±5,2		(3,7±0,3) · 10 ³
	(2,6±0,1) · 10 ⁵				68±4,0		(1,4±0,2) · 10 ²

Стафілококів, сальмонел та лістерій у проаналізованих зразках сиру кисломолочного не виявлено.

Із 6 зразків сметани з відхиленнями від норми 3 – містили на 1-2 порядки менше життєздатних молочнокислих бактерій, ніж передбачено ДСТУ 4418:2005 [14]. Крім того, у 2 зразках відмічали перевищення кількості дріжджів на 30 і 60 %. У 3 пробах сметани встановлено наявність БГКП у різних титрах, в одному зразку – *S. aureus* (табл. 6). Інших умовно-патогенних і патогенних бактерій у проаналізованих пробах сметани виявлено не було. Титри пліснявих грибів знаходились у межах норми.

Із 5 проб ряжанки з відхиленнями від норми в 3 зразках кількість життєздатних молочнокислих бактерій на 1-2 порядки була нижчою від норми ДСТУ 4565:2006 [15]. У 4 пробах виявлено БГКП, у одній – *S. aureus* (табл. 7). Іншої санітарно-показової мікрофлори, зокрема представників роду *Salmonella*, у всіх проаналізованих пробах не виявлено.

Моніторинг якості молочної продукції показав, що 19 зразків не відповідали нормі за кількістю життєздатних молочнокислих бактерій, 13 – за кількістю дріжджів, у 12 зразках перевищено допустиму кількість пліснявих грибів, 35 зразків не відповідали за наявністю санітарно-показової мікрофлори, з них у 33 – виявлено БГКП, у 2 – *S. aureus*.

Отримані результати вказують на невідповідність значної кількості молочних продуктів санітарним нормам. Це може бути пов'язано з недотриманням умов зберігання, транспортування продукту, і, крім того, низькою якістю молочної сировини, фальсифікацією та високим рівнем фізичного зносу обладнання вітчизняних молокопереробних підприємств [16, 17].

Вирішення даних проблем можливе лише за умови активного залучення держави до процесу регулювання і контролю якісних характеристик молочних продуктів на ринку України.

Висновки

1. Санітарно-мікробіологічне дослідження зразків молока та молочних продуктів показало, що із 79 зразків нормативним показником не відповідав 51 (64,5%), із яких: 10 проб молока, 9 – йогурту, 6 – кефіру, 8 – солодко-вершкового масла, 7 – кисломолочного сиру, 6 – сметани і 5 – ряжанки. Перевищено КМАФАМ у пробах молока пастеризованого (8 зразків) та масла солодко-вершкового (5).
2. Встановлено, що із 56 проаналізованих зразків кисломолочних продуктів 19 містили меншу кількість життєздатних молочнокислих бактерій, ніж встановлено ДСТУ. Найбільшу кількість нестандартних продуктів за цим показником виявлено серед зразків йогурту (6) та сиру кисломолочного (4). У 13 зразках виявлено

Таблиця 6 – Кількісне визначення у пробах сметани

Кількість життєздатних молочнокислих бактерій, КУО в 1 г, норма – не менше $1,0 \cdot 10^7$ КУО/1 г		Кількість дріжджів, КУО в 1 г, норма – до 50 КУО/г		<i>S. aureus</i> , в 1 г не дозволено		БГКП Норма - КУО/г в 0,01 г не дозволено	
Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/г	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/г	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/г	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/г
3	$(3,6 \pm 0,2) \cdot 10^6$	2	65±6,2	1	$(5,2 \pm 0,3) \cdot 10^2$	4	$(7,3 \pm 0,3) \cdot 10^3$
	$(4,1 \pm 0,3) \cdot 10^5$						$(2,8 \pm 0,1) \cdot 10^2$
	$(2,5 \pm 0,1) \cdot 10^6$		80±3,5				$(3,4 \pm 0,1) \cdot 10^4$
							$(1,2 \pm 0,2) \cdot 10^2$

Таблиця 7 – Кількісне визначення мікрофлори у пробах ряжанки

Кількість життєздатних молочнокислих бактерій, КУО в 1 см³, норма – не менше 1,0 · 10⁷ КУО/см³		БГКП (норма – в 0,1 см³ не дозволено), КУО/см³		S. aureus (норма – в 1,0 см³ не дозволено), КУО/см³	
Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см³	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см³	Кількість проб з відхиленням	Показник, КУО/см³
3	(7,2±0,1) · 10⁶	4	(3,3±0,2) · 10²	1	(2,3±0,1) · 10²
	(3,5±0,4) · 10⁵		(6,1±0,4) · 10²		
	(2,8±0,2) · 10⁶		(8,2±0,3) · 10²		
			(4,2±0,5) · 10³		

дріжджі. Найбільша кількість нестандартних зразків (5) виявлена серед йогурту питного з плодово-ягідним наповнювачем. У 12 зразках перевищено допустиму кількість пліснявих грибів. Найбільша кількість контамінованих грибами зразків продуктів виявлена серед кисломолочного сиру (4), кефіру (3) та масла (3).

3. За наявності санітарно-показової мікрофлори не відповідали вимогам нормативних показників 35 зразків молочних продуктів, що складало 44,3% від загальної кількості проаналізованих проб. Бактерії групи кишкової палички виявлено серед зразків усіх видів молочних продуктів. Найбільш контамінованими були молоко (6 зразків), кефір (6) і йогурт (5).
4. У 2 зразках молочнокислих продуктів виявлено *S. aureus*, представників роду *Salmonella* та виду *L. monocytogenes* у жодному із 79 зразків

семи видів молочних продуктів виявлено не було.

Перспективи подальших досліджень. Виходячи з отриманих результатів, значна кількість молочних продуктів не відповідає санітарним нормам. Причиною цього може бути недотримання умов зберігання, транспортування продукту, низька якість молочної сировини, фальсифікація та високий рівень фізичного зносу обладнання молокопереробних підприємств. Вирішити ці проблеми можливо лише за активної участі держави у процесі регулювання і контролю якісних характеристик молочних продуктів на ринку України.

Результати досліджень можуть бути використані бактеріологічними лабораторіями молочних підприємств для розробки заходів щодо покращення якості продукції.

References

1. Kharina O. Yakist molochnoi produktsiyi yak ob'ekt ekoloho-ekonomichnoho rehulyuvannya [Quality of dairy products as an object of ecological and economic regulation]. K: KNU im T Shevchenka; 2012. s. 54-56. [Ukrainian]
2. Bohatko NM, Salata VZ, Semanyuk VI. Vyrobnystvo moloka ta molokoproduktiv – derzhavna polityka molochnoi haluzi Ukrainy [Production of milk and dairy products - state policy of the dairy industry of Ukraine]. Naukovyi visnyk LNUVMBT imeni SZ Gzhytskoho. 2012; 3: 240-244. [Ukrainian]
3. Karachyna NP, Filatova LS. Analitychne doslidzhennya funktsionuvannya molochnoi promyslovosti Ukrainy [Analytical study of the functioning of the dairy industry of Ukraine]. Naukovyi visnyk LNTU Ukrainy. 2011; 2011: 200-206. [Ukrainian]
4. Pospelova IN. Faktory razvitiya natsionalnogo rynku moloka i molochnoy produktsii [Factors in the development of the national milk and dairy products market]. Ekonomika i biznes: teoriya i praktika. 2020; 5-2(63): 124-126. [Russian]
5. Kisakhanova NR. Vydelenie chistyykh kultur molochnokislykh mikroorganizmov [Isolation of pure cultures of lactic acid microorganisms]. Innovatsionnaya nauka. 2020; 2: 8. [Russian]
6. Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy. Nakaz № 559 vid 11.08.2006 r. Pro zatverdzhennya metodychnykh vkazivok «Orhanizatsiya kontrolyu i metody vyavleniya bakteriy Listeria monocytogenes u kharchovykh produktakh ta prodovolchiy syrovyni» [On approval of methodical instructions "Organization of control and methods of detection of Listeria monocytogenes bacteria in foodstuffs and food raw materials"]. [Ukrainian]
7. Slyvka I, Tsisaryk O, Musiy L. Antibiotic resistance of Lactis acid bacteria and the risk of its transmission with fermented dairy products. Scientific Messenger of LNUVMB. 2018; 87: 78-86.
8. Syromyatnikov M, Kokina A, Savinkova O. Study of the microbiological composition of dairy products. Foods and Raw materials. 2018; 1: 144-154.
9. DSTU 2661:94. Moloko korov'yache pytne. Zahalni tekhnichni umovy [Drinking cow's milk. General technical conditions]. K: Derzhspozhyvstandart Ukrainy; 2005. 14 s. [Ukrainian]
10. DSTU 4343:2004. Yohurt. Zahalni tekhnichni umovy [General technical conditions]. K: Derzhspozhyvstandart Ukrainy; 2005. 14 s. [Ukrainian]
11. DSTU 4417:2005. Kefir. Tekhnichni umovy [Kefir. Specifications]. K: Derzhspozhyvstandart Ukrainy; 2005. 14 s. [Ukrainian]
12. DSTU 4399:2005. Maslo vershkove. Tekhnichni umovy [Butter. Specifications]. K: Derzhspozhyvstandart Ukrainy; 2006. 12 s. [Ukrainian]
13. DSTU 4554:2006. Syr kyslomolochnyi. Tekhnichni umovy [Sour milk cheese. Specifications]. K: Derzhspozhyvstandart Ukrainy; 2006. 9 s. [Ukrainian]
14. DSTU 4418:2005. Smetana. Tekhnichni umovy [Sour cream. Specifications]. K: Derzhspozhyvstandart Ukrainy; 2006. 5 s. [Ukrainian]
15. DSTU 4565:2006. Ryazhanka ta varenets. Tekhnichni umovy [Ryazanka and dumplings. Specifications]. K: Derzhspozhyvstandart Ukrainy; 2005. 14 s. [Ukrainian]
16. DSTU XXXX:200X. Moloko i molochni produkty. Metody mikrobiolohichnoho kontrolyuvannya [Milk and dairy products. Methods of microbiological control]. K: Derzhspozhyvstandart Ukrainy; 2007. 55 s. [Ukrainian]

17. Soltys MV. Analysis of production of milk and dairy products in Ukraine. Scientific Messenger of LNUVMB. 2016; 1(47): 261-266.

УДК 576. 678:637, 127

ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, РЕАЛИЗУЕМЫХ В г. ДНЕПР

Скляр Т. В., Поспелова О. О., Черевач Н. В.,

Дрегваль О. А., Курагина Н. В.

Резюме. Среди продуктов питания молоко и кисломолочные продукты безусловно играют важную роль, поскольку, кроме пищевой ценности, имеют диетическое, а некоторые и лечебное значение. Молоко и молочные продукты являются источником биологически важных белков, насыщенных жиров, витаминов группы В, жирорастворимых витаминов, фосфора, а также железа. Наряду с этим, молоко и молочные продукты являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, которые могут стать причиной порчи этих продуктов и даже привести к заболеванию людей. При несоблюдении правил заготовок, перевозки, хранения и реализации молочные продукты быстро портятся под действием бактерий, дрожжей, плесневых грибов и теряют питательную ценность, становятся опасными для потребления. От животных молоко может загрязняться возбудителями туберкулеза, бруцеллеза, сибирской язвы, лихорадки-Ку, ящура и энтеротоксигенными стафилококками.

Поэтому актуальным является совершенствование качества молочных продуктов путем контроля сырья, используемого для их производства; контроль соответствия технологии производства международным и национальным стандартам; контроль за транспортировкой и хранением молочной продукции в торговой сети.

Целью работы был санитарно-микробиологический анализ качества молочных продуктов, реализуемых в торговой сети г. Днепр.

Проведен мониторинг качества молочных продуктов, реализуемых в торговой сети г. Днепр, по санитарно-микробиологическим показателям. Проанализировано 7 видов молочных продуктов. Обнаружено, что из 79 образцов кисломолочных продуктов нормативным показателям не соответствовал 51 (64,5%), из которых: 10 проб молока, 9 - йогурта, 6 - кефира, 8 – сладко-сливочного масла, 7 – творога, 6 – сметаны и 5 – ряженки. Несоответствие нормативным показателям касалось превышения количества мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов, дрожжей, плесневых грибов, снижение количества молочнокислых бактерий, наличия бактерий группы кишечной палочки и стафилококков.

Результаты исследований могут быть использованы с санитарно-профилактической целью для контроля качества пищевых продуктов на наличие санитарно-показательной и условно-патогенной микрофлоры.

Ключевые слова: молоко и молочные продукты, нормативные показатели, микробиологическое исследование, санитарно-показательные микроорганизмы.

UDC 576. 678:637, 127

Features of Microflora of Food Products of Animal Origin Realized in Dnipro

Sclyar T. V., Pospelova O. O., Cherevach N. V.,

Dregval O. A., Kuragina N. V.

Abstract. Milk and dairy products are an excellent environment for the development of microorganisms that can cause various defects in the products and in some cases lead to human disease. Under the action of bacteria, yeast, molds, if the rules of procurement are not observed, transportation, storage and sale of dairy products deteriorate rapidly, lose nutritional value, become dangerous for consumption.

The purpose of the research was the monitoring of quality of dairy products sold in the trade network of Dnipro according to the sanitary-microbiological indicators.

Material and methods. We analyzed 79 samples of milk and dairy products of different trade mark. 56 (64,5%) samples were not standard indexes from which 10 samples of pasteurized milk, 9 samples of yogurt, 6 samples of kefir, 8 samples of sweet-cream butter, 7 samples of cottage cheese, 6 samples of sour cream and 5 samples fermented baked milk.

Results and discussion. The obtained results showed that 19 samples of dairy products contained less viable bacteria, than it was indicated according to sanitary and microbiological indexes. There was the greatest number of nonstandard products among samples of yogurt (6) and cottage cheese (4).

The study showed that out of 56 analyzed dairy products 13 contained yeast in an amount that exceeds the standard rates. The largest number of non-standard samples (5) was found in yogurt. In 12 samples the

maximum number of molds was exceeded. The highest number of molds contaminated product samples was found among cottage cheese (4), kefir (3) and butter (3).

In the presence of sanitary-indicative microorganisms we did not meet the requirements of the normative indicators of 35 samples of dairy products, which was 44.3% of the total number of analyzed samples. *Escherichia coli* bacteria were found in samples of all types of dairy products. The most contaminated were samples of milk (6 samples), kefir (6 samples) and yogurt (5 samples).

Conclusion. Out of 7 types studied most dairy products contaminated by all indicators were yoghurt and cottage cheese. *Staphylococcus aureus* was detected in 2 samples of lactic acid products. Pathogenic bacteria, including representatives of the genus *Salmonella* and *Listeria monocytogenes*, were not found in none of 79 samples of seven types of dairy products.

Keywords: milk and dairy products, sanitary-indicative products, microbiological research, regulatory indicators.

ORCID and contributionship:

Tatiana V. Sklyar: 0000-0003-0224-2460 ^{A,D,F}

Olha O. Pospelova: 0000-0003-2840-9038 ^{B, C, D}

Nataliia V. Cherevach: 0000-0002-8885-3467 ^{A,D,E}

Oksana A. Drehval: 0000-0001-8679-9543 ^{B,D,E}

Nina V. Kurahina: 0000-0001-6433-5764 ^{B,D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olha O. Pospelova

Oles Honchar Dnipro National University,

Microbiology department

72, Gagarina St., Dnipro 49000, Ukraine

tel: +380502472696, e-mail: olyapospelova13@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС У СЕРЦІ ЩУРІВ З РІЗНОЮ ПОВЕДІНКОВОЮ АКТИВНІСТЮ ЗА УМОВ СВІТЛОВОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили,
Миколаїв, Україна

Мета. Дослідити вплив освітлення на процеси вільнорадикального перекисного окиснення та активність ензимів антиоксидантного захисту у серці стійких та нестійких до емоційного стресу щурів.

Матеріал та методи. Дослідження проведені та 32 статевозрілих щурах лінії Wistar, розділених на чотири групи: № 1 – стійкі до емоційного стресу тварини (інтактні); № 2 – нестійкі до емоційного стресу інтактні тварини; № 3 – експериментальні тварини, стійкі до емоційного стресу (30-добова світлова експозиція (1000 люкс)); № 4 – експериментальні тварини, нестійкі до емоційного стресу (30-добова світлова експозиція (1000 люкс)).

Розподіл тварин на стійких та нестійких до емоційного стресу здійснювався шляхом вивчення поведінки тварин з використанням тесту «відкрите поле».

Для оцінки перекисного окиснення ліпідів в гомогенаті серця визначали концентрацію ТБК-активних продуктів, концентрацію дієнових, оксидієнових і трієнових кон'югатів. Антиоксидантні процеси оцінювали за приростом концентрації ТБК-АП за період 1,5-годинної інкубації в залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю супероксиддисмутази та каталази.

Результати. В результаті дослідження виявлено зростання концентрації ТБК-активних продуктів в серці щурів, стійких до емоційного стресу. Збільшення концентрації ТБК-активних продуктів після 1,5-годинної інкубації спостерігалось в обох експериментальних групах. Активність супероксиддисмутази виросла в групі нестійких до стресу щурів, тоді як каталазна активність збільшилася в обох експериментальних групах. Вміст α -токоферолу і β -каротину значно зменшився у групі тварин, стійких до емоційного стресу.

Висновки. Отримані результати свідчать, що хронічна світлова експозиція активує процеси окиснювального метаболізму в серці щурів, стійких до емоційного стресу, та призводить до зниження потенціалу антиоксидантного захисту серця, незалежно від поведінкової активності. Причому, зміни антиоксидантної активності в серці стійких до емоційного стресу щурів відбуваються як на рівні ензимної ланки, так і на рівні неензимної, тоді як

антиоксидантний захист в серці нестійких до емоційного стресу тварин реалізується за рахунок супероксиддисмутази активності.

Ключові слова: епіфіз, серце, поведінкова реакція, антиокиснювальна активність, окиснювальний метаболізм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках теми «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на морфофункціональний стан вісцеральних систем організму людини та тварин», № держ. реєстрації 0115U001238.

Вступ. Умови сучасної дійсності, що характеризуються прискоренням темпів життя, інформаційними перенавантаженнями, гіподинамією сприяють виникненню конфліктних ситуацій, що супроводжуються неврологічними та психоемоційними порушеннями. Все це призводить до розвитку стресорної реакції, яка формується за рахунок активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. У 1980-х роках була сформульована концепція Ф. З. Меєрсона про стрес-лімітуючі механізми, що забезпечують захист центральної нервової системи й периферичних органів від стресових факторів [1].

До числа органів, що приймають участь у відповідь на стресорний вплив відносять епіфіз з його біологічно активною речовиною – мелатоніном [2, 3, 4, 5, 6]. Мелатонін відомий як біологічно активна молекула з широким спектром дії [7, 8, 9, 10]. Мелатонін відноситься до природних антистресорних речовин [11]. Серед органів, які беруть участь у адаптивних реакціях на стрес вирішальну роль відіграє серцево-судинна система. Проте, серед причин розвитку патології серцево-судинної системи майже ніколи не надається належної ролі дефіциту цього гормону в організмі.

Отже, на сучасному етапі вивчення цієї проблеми неможливо однозначно відповісти на питання, що первинно: генетично обумовлені порушення продукції мелатоніну, що разом з іншими факторами призводять до формування патології, або внаслідок зростаючої потреби в самому мелатоніні, у зв'язку з наявністю захворювання, при цьому виснажуються резервні можливості

ензимної системи, зокрема антиоксидантні. Таким чином, механізми взаємозв'язку вільнорадикальних процесів у серці щурів та поведінкова активність залишаються недостатньо з'ясованими.

Метою дослідження було вивчення впливу освітлення на процеси вільнорадикального перекисного окиснення та активність ензимів антиоксидантного захисту у серці щурів з різною поведінковою активністю.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 32 статевозрілих щурах лінії *Wistar* віком 4-6 місяців. Тварин утримували у стандартних умовах віварію (12-годинний цикл дня/ночі; $t = 20-25^{\circ}\text{C}$; вологість 40-45 %) при вільному доступі до води та їжі, досліди були проведені у весняний період. Усі втручання проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Тварин було розподілено на чотири групи, по 8 тварин в кожній:

група № 1 – група інтактних тварин (стійкі до емоційного стресу), яку утримували у стандартних умовах і не піддавали жодному впливу;

група № 2 – група інтактних тварин (нестійкі до емоційного стресу), яку утримували в стандартних умовах і не піддавали жодному впливу;

група № 3 – експериментальна група тварин (стійкі до емоційного стресу), що перебувала в умовах світлової експозиції;

група № 4 – експериментальна група тварин (нестійкі до емоційного стресу), яка знаходилась в умовах світлової експозиції.

Світлова експозиція тривала 30 діб з інтенсивністю освітлення 1000 люкс [12].

При оцінці дії світла на стан організму найважливішим інтегральним показником є поведінка тварин. У зв'язку з цим у ході проведення експерименту використовували спостереження за поведінковими реакціями в тесті «відкрите поле», реєстрували

горизонтальну та вертикальну активність, грумінг, рівень дефекації та нирковий рефлекс (кількість заглядань у отвори) [13, 14]. На основі характеристик поведінки тварин у «відкритому полі» щури були поділені на групи стійкі та нестійкі до емоційного стресу.

Біохімічне визначення показників прооксидантно-антиоксидантного статусу проводили у гомогенатах серця, яке

вилучали після виведення тварин з експерименту шляхом еutanазії під тіопенталовим наркозом. Для оцінки пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали концентрацію речовин, що утворюють забарвлений триметиновий комплекс з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти (ТБК-АП)) [15], концентрацію дієнових [16], оксидієнових та трієнових кон'югантів [17].

Антиоксидантні процеси у серці щурів оцінювали за приростом концентрації ТБК-АП за період 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю супероксиддисмутази (СОД) за умов інгібування аутоокиснення адреналіну у лужному середовищі [15] та каталази – за утворенням стійкого помаранчевого комплексу продуктами розкладу гідроген пероксиду та солями молібдену [18].

Отримані результати піддавались статистичній обробці з використанням тесту Шапіро-Вілکا на нормальність дисперсій. Далі використовувався параметричний метод дисперсійного аналізу ANOVA. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведених досліджень показали, що тривалий десинхроноз, спричинений цілодобовим освітленням, супроводжувався достовірними змінами ряду показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у серці щурів з різною поведінковою активністю (табл. 1).

Прооксидантна активність у серці експериментальних тварин характеризувалася зростанням концентрації ТБК-АП майже у 3 рази ($p < 0,001$) за умов постійного освітлення у тварин, стійких до емоційного стресу порівняно з інтактними щурами, хоча за умов тривалої світлової депривації подібних змін даного показника у гомогенаті серця не встановлено [19]. У групі тварин, нестійких до емоційного стресу, за аналогічних експериментальних умов спостерігалось зниження вмісту трієнових кон'югантів у 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно з

Таблиця 1 – Прооксидантний статус серця щурів

Біохімічний показник	Група № 1 n = 8	Група № 3 n = 8	Група № 2 n = 8	Група № 4 n = 8
Дієнові кон'югати (мкмоль/кг)	124,52 ± 52,71	195,23 ± 49,15	98,99 ± 39,24	187,0 ± 45,86
Трієни (мкмоль/кг)	36,96 ± 9,67	18,09 ± 8,30	40,06 ± 9,11	19,02 ± 3,68 $p < 0,05$
Оксидієни (мкмоль/кг)	73,76 ± 17,41	47,86 ± 11,74	60,78 ± 18,97	47,63 ± 13,01
ТБК-АП-0 (мкмоль/кг)	7,23 ± 0,96	21,35 ± 3,21 $p < 0,001$	9,13 ± 1,09	19,37 ± 4,85
ТБК-АП-1,5 (мкмоль/кг)	12,56 ± 1,30	23,34 ± 3,69 $p < 0,05$	19,66 ± 2,28	28,80 ± 2,69 $p < 0,05$

інтактною групою. Подібний ефект світла спостерігався у дослідженнях ПОЛ у скелетних м'язах щурів [20].

Концентрація ТБК-АП після 1,5-годинної інкубації за умов експерименту зросла як в групі тварин, стійких до емоційного стресу, так і в групі тварин, нестійких, майже у 1,9 раза ($p < 0,05$) та 1,5 раза ($p < 0,05$) відповідно, що, можливо, вказує на недостатню потужність антиоксидантного захисту серця за умов цілодобового освітлення [21].

Антиоксидантний статус за умов тривалої світлової експозиції зазнав більш виражених змін (табл. 2), що позначилося на зростанні активності СОД майже у 2,7 раза ($p < 0,001$) у групі нестійких до стресу щурів. Тоді як каталазна активність зросла в обох експериментальних групах: у тварин стійких до емоційного стресу – майже у 3,2 раза ($p < 0,001$), у не стійких до стресу – у 2,9 раза ($p < 0,001$). Висока активність СОД, спрямована на дисмутацію супероксидного аніон-радикала, водночас є джерелом гідроген пероксиду, що дає початок більш активному гідроксильному радикалу, тому деякими авторами висока активність СОД вважається додатковим прооксидантним фактором [22]. Каталазна активність забезпечує підтримання оптимального рівня гідроген пероксиду в клітині й виступає як синергіст СОД [23].

Окрім цього, у групі тварин, стійких до емоційного стресу, виявлено вірогідне зменшення ресурсів α -токоферолу майже у 1,7 раза ($p < 0,05$)

Таблиця 2 – Інтенсивність процесів антиоксидантного захисту серця щурів

Біохімічний показник	Група № 1 n = 8	Група № 3 n = 8	Група № 2 n = 8	Група № 4 n = 8
Активність СОД (ум.од./г)	2,26 $\pm$ 0,45	3,20 $\pm$ 0,10	1,49 $\pm$ 0,10	3,95 $\pm$ 0,10 $p < 0,001$
Активність каталази (мкат/кг)	3,85 $\pm$ 0,23	12,33 $\pm$ 0,31 $p < 0,001$	4,46 $\pm$ 0,56	11,54 $\pm$ 0,99 $p < 0,001$
Вітамін А (мкмоль/кг)	44,77 $\pm$ 13,35	29,47 $\pm$ 6,45	24,77 $\pm$ 8,67	64,87 $\pm$ 6,47 $p < 0,01$
α -токоферол (мкмоль/кг)	59,22 $\pm$ 7,48	35,22 $\pm$ 8,27 $p < 0,05$	50,82 $\pm$ 6,94	59,9 $\pm$ 6,62
β -каротин (мкмоль/кг)	37,97 $\pm$ 7,16	19,09 $\pm$ 2,66 $p < 0,05$	31,29 $\pm$ 7,67	33,69 $\pm$ 5,37

та β -каротину – майже у 2 рази ($p < 0,05$) порівняно з тваринами інтактною групи, що, ймовірно, пов'язано з антиоксидантною дією даних молекул на тлі активації процесів пероксидації [24].

Висновки

1. Хронічна світлова експозиція сприяє утворенню кінцевих продуктів пероксидації у серці щурів, стійких до емоційного стресу, та викликає зниження антиоксидантного потенціалу, незалежно від поведінкової активності.
2. Антиоксидантна активність у серці стійких до емоційного стресу щурів, реалізується як за рахунок ензимної, так і неензимної ланок антиоксидантного захисту, в той час, як основна роль у серці нестійких до емоційного стресу щурів належить супероксиддисмутазній активності.

Перспективи подальших досліджень. На наступному етапі експериментального дослідження передбачено з'ясування механізмів про- та антиоксидантного статусу серця щурів з різною поведінковою активністю за умов хронічної світлової депривації.

References

1. Meerson F3. *Patogenez i preduprezhdenie stressornyh i ishemicheskikh povrezhdenij serdca* [Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage]. M: Medicina, 1984. 269 p. [Russian]
2. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacımuftuoğlu A: A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med* 2016; 48: 135–141. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267
3. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62(4): 472-479. PMID: 30304113. doi: 10.20945/2359-3997000000066
4. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018 Jan 31; 23(2): 301. PMID: 29385085. doi: 10.3390/molecules23020301
5. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016; 61(3): 253–278. doi: 10.1111/jpi.12360
6. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LPH, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res.* 2015; 59: 403–419. doi: 10.1111/jpi.12267
7. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015; 61(2-3): 77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002
8. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang J, Xu DP, Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget.* 2017; 8: 39896–39921. doi: 10.18632/oncotarget.16379

9. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 843. doi: 10.3390/ijms18040843
10. Ortiz GG, Moráles-Sánchez EW, Pacheco-Moisés F.P, Jiménez-Gil FJ, Macías-Islas MA, Mireles-Ramírez MA, et al. Efecto de la administración de melatonina sobre la actividad de la ciclooxigenasa-2, la concentración sérica de metabolitos del óxido nítrico, los lipoperóxidos y la actividad de la glutatión peroxidasa en pacientes con enfermedad de Parkinson [Effect of melatonin administration on cyclooxygenase-2 activity, serum levels of nitric oxide metabolites, lipoperoxides and glutathione peroxidase activity in patients with Parkinson's disease]. *Gaceta medica de Mexico.* 2017; 153(Supl 2): S72-S81. doi: 10.24875/GMM.M17000008
11. Arushanian EB, Beĭer EV. Uchastie jepifiza v antistressornom dejstvii adaptogennykh sredstv. [Participation of pineal gland in antistressor activity of adaptogenic drugs]. *Eksp Klin Farmakol.* 2015; 78(1): 9-12. [Russian] doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-1-9-12
12. Lisa A Ostrin Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure *Clin Exp Optom* 2019; 102: 99–108. doi: 10.1111/cxo.12824
13. Zhang H, Geng X, Li Z, Li Y, Xu K, Wu H, et al. Paeonol at Certain Doses Alleviates Aggressive and Anxiety-Like Behaviours in Two Premenstrual Dysphoric Disorder Rat Models. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 295. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00295
14. Labunec' IF. Osoblivosti povedinki u mishej riznih linij i stati z modellju parkinsonizmu [Behavioral features in mice of different lines and sex with a model of parkinsonism]. *Fiziol zhurn.* 2020; 66(1): 18-24. [Ukrainian]
15. Berkalo LV, Bobovych OV, Bobrova NO. *Metody klinichnykh ta eksperymentalnykh doslidzhen v medytsyni* [Methods of clinical and experimental research in medicine]. Poltava; 2003. 320 p. [Ukrainian]
16. Stalnaya YD. Metod opredeleniya dyenovoy konyugatsyy nenasyschennykh vysshykh zhyrnykh kyslot [Method for determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids]. In: Orekhovych VN. *Sovremennye metody v byokhymii* [Modern methods in biochemistry]. M: Meditsyna; 1977. p. 63-64 [Russian]
17. Lebedev A, Afanasev SA, Alekseeva ED. Vliyaniye vozrasta y yshemy na uroven lypoperekysyey y lypydorastvorymykh antyoksydantov v serdtse cheloveka [Effect of age and ischemia on the level of lipid peroxides and lipid-soluble antioxidants in the human heart]. *Byulleten eksperimentalnoy biologiy y medytsyny.* 1995; 6: 584-586 [Russian]
18. Korolyuk MA, Yvanova LY, Mayorova NT, Tokarev KE. Metod opredeleniya aktyvnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. *Laboratornoye delo.* 1988; 1: 16-18 [Russian]
19. Gil'mutdinova MSh, Chebotar LD, Larycheva OM. Stan okysnjuval'nogo metabolizmu v tkanynah serca ta skeletnykh m'jaziv shhuriv za umovy svitlovoi' deprivatsii' [The state of oxidative metabolism in the tissues of the heart and skeletal muscle of rats under light deprivation]. *Ukrains'kyj zhurnal medycyny, biologii' ta sportu.* 2020; 5(27): 319-323. [Ukrainian]
20. Gil'mutdinova MSh, Chernov VS, Kosharniy VV. Riven' pervynnykh produktiv peroksydnogo okysnennja lipidiv za umov riznomanitnoi' funktsional'noi' aktyvnosti skeletnykh m'jaziv v kombinatsii' zi zminamy fotoperiodu [The level of primary products of lipid peroxidation under conditions of various functional activity of skeletal muscles in combination with changes in the photoperiod]. *Svit medycyny ta biologii'.* 2018; 3(65): 215-218. [Ukrainian]
21. Cebzrhyns'kyj OI, Velyka IO, Gavtyk AS. Vplyv kationu itriju na prooksydantno-antyoksydantnu systemu v eksperymenty [The effect of yttrium cation on the prooxidant-antioxidant system in the experiment]. *Naukovyy visnyk Mykolai'vs'kogo derzhavnogo universytetu imeni VO Suhomlyns'kogo. Seriya «Biologichni nauky».* 2014; 6.2 (107): 85-88. [Ukrainian]
22. Kopanycja OM. Aktyvnist' superoksydysmutazy i katalazy u stinci tonkoi' kyshky, serci i pechinci shhuriv pry eksperymentalnomu zastosuvanni karaginanu [The activity of superoxide dismutase and catalase in the wall of the small intestine, heart and liver of rats in the experimental use of carrageenan]. *Zdobutky klinichnoi' i eksperymental'noi' medycyny.* 2017; 4: 57-61. [Ukrainian]
23. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 9613090. doi: 10.1155/2019/9613090
24. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules.* 2015; 5(2): 545-589. doi: 10.3390/biom5020545

УДК 616.36-002:615.322

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС В СЕРДЦЕ КРЫС С РАЗНОЙ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ СВЕТОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ

Чеботар Л. Д., Ларичева Е. Н., Гильмутдинова М. Ш.

Резюме. Цель. Изучить влияние освещения на процессы окислительного метаболизма в сердце устойчивых и неустойчивых к эмоциональному стрессу крыс.

Материал и методы исследования. Исследования проведены на 32 половозрелых крысах линии Wistar, разделенных на четыре группы: № 1 – устойчивые к эмоциональному стрессу животные (интактные); № 2 – неустойчивые к эмоциональному стрессу интактные животные; группа № 3 – экспериментальные животные, устойчивые к эмоциональному стрессу (30-суточная световая экспозиция (1000 люкс)); группа № 4 – экспериментальные животные, неустойчивые к эмоциональному стрессу (30-суточная световая экспозиция (1000 люкс)).

Разделение животных на устойчивых и неустойчивых к эмоциональному стрессу осуществлялся в ходе изучения поведения животных в тесте «открытое поле».

Для оценки перекисного окисления липидов в гомогенате сердца определяли концентрацию ТБК-активных продуктов, концентрацию диеновых, оксидиеновых и триеновых конъюгатов. Антиоксидантные процессы оценивали по приросту концентрации ТБК-АП за период 1,5-часовой инкубации в железозаскорбатном буферном растворе, а также по активности супероксиддисмутазы и каталазы.

Результаты. Прооксидантная активность характеризовалась ростом концентрации ТБК-активных продуктов у животных, устойчивых к эмоциональному стрессу. Концентрация ТБК-активных продуктов после 1,5-часовой инкубации выросла в обеих экспериментальных группах. Активность супероксиддисмутазы возросла в группе неустойчивых к стрессу крыс, тогда как каталазная активность увеличилась в обеих экспериментальных группах. В группе животных, устойчивых к эмоциональному стрессу, выявлено достоверное уменьшение ресурсов α -токоферола и β -каротина.

Выводы. Хроническая световая экспозиция способствует образованию конечных продуктов перекисидации в сердце крыс, устойчивых к эмоциональному стрессу, и вызывает снижение антиоксидантного потенциала, независимо от поведенческой активности. Антиоксидантная активность в сердце устойчивых к эмоциональному стрессу крыс реализуется как за счет энзимного, так и неэнзимного звеньев антиоксидантной защиты, в то время, как основная роль в сердце неустойчивых к эмоциональному стрессу крыс принадлежит супероксиддисмутазной активности.

Ключевые слова: эпифиз, сердце, поведенческая реакция, антиокислительная активность, окислительный метаболизм.

UDC 616.36-002: 615.322

**Prooxidant-Antioxidant Balance in the Heart of Rats
with Different Behavioral Activities under the Conditions of Light Exposition
Chebotar L. D., Laricheva E. N., Gilmutdinova M. Sh.**

Abstract. *The purpose of the article.* The article shows that the effect of round-the-clock lighting causes changes in the processes of lipid peroxidation and antioxidant activity in rats, and depends on their behavioural activity. The effects of lighting on the processes of oxidative metabolism of varying degrees in the heart of resistant and unstable to emotional stress rats.

Materials and methods. Investigations were carried out on 32 mature Wistar rats, divided into four groups: group 1 – animals resistant to emotional stress (intact); group 2 – intact animals unstable to emotional stress; group 3 – experimental animals resistant to emotional stress (30-day light exposure (1000 lux)); group 4 – experimental animals, unstable to emotional stress (30-day light exposure (1000 lux)).

When assessing the effect of light on the state of the organism, the most important integral indicator is the behavior of animals. Therefore, during the experiment we used the observation of behavioral reactions in the test “open field”. Based on the characteristics of the behavior of animals in the “open field” rats were divided into groups resistant and unstable to emotional stress.

To assess lipid peroxidation in the heart homogenate, the concentration of TBA-active products, the concentration of diene, oxididene and triene conjugates were determined. Antioxidant processes were assessed by the increase in the concentration of TBA- active products during 1.5-hour incubation in an iron-ascorbate buffer solution, as well as by the activity of superoxide dismutase and catalase.

Results and discussion. Prooxidant activity was characterized by an increase in the concentration of TBA-reactive substances in animals resistant to emotional stress. The concentration of TBA-reactive substances after 1.5-hour incubation increased in both experimental groups. Changes in the antioxidant status were illustrated by an increase in superoxide dismutase activity in the group of stress-unstable rats, whereas catalase activity increased in both experimental groups. In addition, in the group of animals resistant to emotional stress, a significant decrease in the resources of α -tocopherol and β -carotene was revealed.

Conclusion. The long-term light exposure promotes the formation of end products of peroxidation in the heart of rats resistant to emotional stress and causes a decrease in antioxidant potential, regardless of behavioural activity. Antioxidant activity in the heart of emotionally stress-resistant rats is realized through both

the enzyme and non-enzyme links of the antioxidant defence, while the main role in the heart of emotionally stress-resistant rats is played by superoxide dismutase activity.

Keywords: pineal gland, heart, behavioural response, antioxidant activity, oxidative metabolism.

ORCID and contributionship:

Larisa D. Chebotar: 0000-0002-8450-2328 ^{A, B, F}

Olena M. Larycheva: 0000-0001-7399-3339 ^{C, D, E}

Mariia Sh. Hilmutdinova: 0000-0002-0898-7570 ^{B, E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olena M. Larycheva

Petro Mohyla Black Sea National University,

Department of Pharmacy, Pharmacology,

Medical, Bioorganic and Biological Chemistry

10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine

tel: +380664907559, e-mail: laricheva72@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯДИ

DOI: 10.26693/jmbs06.03.366

УДК 796.071.42.065.4

Шеєць В. Л., Павлова Ю. О., Боднар І. Р.

ФАХОВА КОМПЕТЕНТНІСТЬ ІНСТРУКТОРІВ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ І СПОРТУ ОРГАНІВ ВНУТРІШНІХ СПРАВ

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна

Існуюча в Україні модель професійної підготовки офіцерів поліції за багатьма критеріями не відповідає зростаючим потребам суспільства та загально визнаним міжнародним демократичним стандартам у цій сфері. У цих умовах наростає необхідність реформування системи освіти майбутніх офіцерів поліції у ЗВО України.

Метою роботи було з'ясувати складові фахової компетентності інструкторів з фізичної підготовки і спорту органів внутрішніх справ.

Об'єкт та методи. У роботі було використано теоретичний аналіз і узагальнення даних спеціальної науково-методичної літератури, проведено моніторинг інформаційних ресурсів мережі Інтернет.

Результати. Актуальними проблемами, що потребують вирішення є відсутність системи централізованої підготовки інструкторів з фізичної підготовки і спорту; недосконалість системи впровадження наукових напрацювань галузі фізичної культури і спорту у практичну службово-бойову діяльність та не врахування вихідного рівня підготовленості курсантів. Аналіз досвіду армій провідних країн світу показує ефективність використання масового спорту в процесі організації підготовки фахівців з фізичної культури й спорту. Перспективними напрямками удосконалення фахової підготовки інструкторів фізичної підготовки і спорту є застосування дистанційного, модельованого навчання; інтерактивних, ситуативних, ігрових та проектних методів.

Висновки. Підготовка інструкторів фізичної підготовки і спорту вимагає комплексного підходу та здійснюється шляхом раціонального поєднання основних видів підготовки. Встановлено, що складовими фахової підготовки інструкторів фізичної підготовки і спорту у військових закладах є комунікативна, методична, організаційно-управлінська та лідерська компетентності. Ключовими питання-

ми фахової компетентності інструкторів фізичної підготовки і спорту є організаційно-управлінські навички. Організаційно-управлінська компетентність передбачає сформованість інформаційно-аналітичних, організаційних, контрольних-діагностичних умінь. Важливими функціями керівників підрозділів, інструкторів фізичної підготовки і спорту є планування, визначення цілей, координація та логічна організація професійної діяльності підлеглих.

Ключові слова: методична підготовленість, комунікативні, організаційні, управлінські компетентності, інструктори фізичної підготовки і спорту, військовослужбовці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно Зведеного плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського на 2021-2024рр., теми 3.1. «Теоретико-методичні основи формування освітніх компетентностей, рухової активності, фізичної підготовленості різних груп населення в умовах нових викликів», протокол засідання Вченої ради № 4 від 09.02.2021 р.

Вступ. В умовах перебудови діяльності правоохоронних органів особливу увагу на сьогодні привертають питання, що пов'язані з реалізацією належної професійної підготовки особового складу. Це спричинено, по-перше, поступовим переходом діяльності вітчизняних силових структур, в тому числі й Національної поліції України, до Європейських стандартів навчання, по-друге, військовими діями на сході нашої держави, що своєю чергою вимагає перегляду змісту навчання працівників поліції, які виконують професійні обов'язки в зоні антитерористичної операції [1, 2]. Загалом оновлюється не лише структура і процес бойової підготовки, але й зміст організаційно-управлінської діяльності, і насамперед офіцерського складу [3, 4].

Високопрофесійний офіцер повинен ефективно та цілеспрямовано здійснювати управління військовими колективами. Саме від організаційних та управлінських здібностей командирів залежить рівень боєготовності, дисциплінованості, згуртованості військових колективів. І це вимагає від майбутніх офіцерів досконало володіти спеціалізованими знаннями, організаційними вміннями та методичними навичками управління фізичною підготовкою в підпорядкованих підрозділах, зокрема з врахуванням подальшого фахового військово-професійного призначення [5].

Важливу роль відіграє професійна компетентність викладача, що охоплює загальні та спеціальні знання, уміння та навички, котрі в поєднанні з психологічними, моральними та організаторськими якостями педагога дозволяють з високою ефективністю вирішувати завдання підготовки курсантів [7, 8]. Проте, у щорічних звітах державної екзаменаційної комісії відзначено низький рівень фізичної та методичної підготовленості випускників вищих військових навчальних закладів (ВВНЗ) [6]. Тому актуальним є звернення до проблеми професійної підготовки інструкторів фізичної підготовки і спорту у вищих військового спрямування.

Опанування теоретичних знань та професійних навичок у процесі підготовки поліцейських відбувається за умови застосування низки інноваційних навчальних технологій. Серед них значного розповсюдження набули наступні: проблемного навчання [10], формування критичного мислення [11], проектного навчання [12], інтерактивного навчання [13, 14, 15], ігрового навчання [16], також особливої актуальності на сьогодні набуває дистанційне навчання [17]. В індивідуальній підготовці військовослужбовців доволі поширеним є використання інноваційного навчального обладнання та сучасних тренажерів.

Однак, практика показує такі інноваційні навчальні технології не в повній мірі вирішують поставлені завдання. Проведений аналіз наукових праць фахівців [5, 9] дозволяє виокремити низку найбільш глобальних проблем у формуванні фахівців фізичної підготовки і спорту для ЗС України та структур, які входять до СБО України:

- відсутність системи централізованої підготовки інструкторів з фізичної підготовки і спорту;
- недосконалість системи впровадження наукових напрацювань галузі фізичної культури і спорту у практичну службово-бойову діяльність;
- не врахування вхідного рівня підготовленості курсантів;
- відсутність диференціації навчального матеріалу залежно від завдань службово-бойової діяльності, змісту й умінь для їх реалізації;

- недостатня ефективність методики й організації самостійного навчання;
- відсутність оцінки рівня засвоєння програми підготовки на основі обліку особливостей етапів навчання.

З огляду на зазначене, існують суттєві прогалини та протиріччя, які вимагають перегляду структури та змісту професійної підготовки інструкторів фізичної підготовки і спорту військовослужбовців. Відповідно проблема формування готовності інструкторів фізичної підготовки і спорту до професійної діяльності потребує подальшого розгляду та наукового аналізу.

Мета роботи полягала у з'ясуванні складових фахової компетентності інструкторів з фізичної підготовки і спорту органів внутрішніх справ.

Матеріали та методи дослідження. У роботі було використано теоретичний аналіз і узагальнення даних спеціальної науково-методичної літератури, проведено моніторинг інформаційних ресурсів мережі Інтернет. Систематичний пошук літератури з використанням низки ключових слів проводився в різних базах даних. У стрічку пошуку вносили ключові слова такі як організаційні, управлінські компетентності, лідерські якості інструкторів ФП і спорту, фізична та методична підготовленість працівників органів внутрішніх справ. Добиралися статті, які вивчали актуальні проблеми, з якими зустрічаються керівники-організатори фізичної підготовки і спорту. Додатково аналізували списки використаної літератури дисертаційних робіт та авторефератів із зазначеного напрямку дослідження.

Окрім цього було проведено прямий пошук в Google статей, які цитували дібрані статті. Проаналізовано наукові статті та навчально-методичні праці за останні роки. Відсіювали статті, які стосувались питань підготовки інструкторів фізичної культури спорту у військових закладах, підходів щодо удосконалення фахової підготовки інструкторів фізичної підготовки і спорту. Проведено контент-аналіз даних отриманих у результаті пошуку літератури.

Результати дослідження та їх обговорення. Успішність бойової діяльності залежить від здатності протистояти надмірним психофізичним навантаженням, а також бойової спрацьованості та злагодженості колективу. Досвід військових операцій і результати наукових досліджень доводять, що фізична підготовка виступає важливим засобом підвищення службово-бойової підготовленості. Високий рівень фізичної підготовленості суттєво підвищує професійну мобільність воїнів, дозволяє швидко оцінювати ситуацію та приймати оперативні рішення [18]. Керівник правоохоронного органу у сфері фізичної культури і спорту повинен забезпечувати належні умови для організації

навчально-тренувального процесу та можливість використання різноманітних форм і засобів фізичної підготовки; раціональний розподіл фізичного навантаження впродовж дня і тижня. Важливим є забезпечити високий рівень теоретичної, методичної і практичної підготовленості особового складу, які проводять заняття з фізичної підготовки.

Фізична підготовка, що проводиться плано-мірно допомагає інтенсифікувати процес бойового навчання [19, 20]. Основними напрямками вдосконалення системи формування фахівців фізичної підготовки і спорту у ВВНЗ є: розроблення національної системи забезпечення якості вищої військової освіти в Україні, яка ґрунтується на єдиних критеріях і одночасно враховує специфіку різних галузей підготовки; науково обґрунтована організація підготовки інструкторів з фізичної підготовки і спорту; теоретико-методична підготовка до ефективної військово-професійної діяльності у сфері фізичної культури і спорту для СБО України [9].

Формування професійної готовності працівників органів внутрішніх справ здійснюються шляхом раціонального поєднання основних видів підготовки. Науковцем [7] виділено три основних складники професійної підготовки працівників поліції – професійно-теоретичний, загальнопрофесійний і професійно-практичний.

При здійсненні фізичної підготовки підпорядкованого особового складу командири виступають як організатори, педагоги-вихователі і методисти. Методична підготовка є однією зі складових компетентностей, яка передбачає оволодіння курсантами знань і умінь з організації і методики проведення всіх форм фізичної підготовки військовослужбовців, та розвитку основних психофізичних якостей. Ефективність бойової підготовки залежить не лише від фізичної підготовленості курсантів, вагомий внесок має їх методична підготовленість. Організація різних форм методичної практики під час занять загальної та спеціальної фізичної підготовки сприяє формуванню професійних вмінь та навичок [20]. Аналіз досвіду армій провідних країн світу показує, що одним із характерних аспектів в організації підготовки фахівців із фізичної культури й спорту є поєднання у виконанні завдань фізичної підготовки та масового спорту [21].

В рамках централізованої підготовки особового складу в арміях держав – членів НАТО, на курсах підготовки персоналу штабів бригад (батальйонів) поширено практику використання центрів імітаційного моделювання та програмного забезпечення JCATS [22]. При цьому, пріоритет надається практичному відпрацюванню процедур планування бойових дій, пересування, маневру та управління підпорядкованими військовими части-

нами і підрозділами під час виконання завдань за призначенням.

У 2015 році було проведено комплекс тактичних навчань Fearless Guardian-2015 в рамках технічної допомоги уряду США та за рахунок Резервного фонду світової безпеки. Базова та спеціальна підготовка особового складу підрозділів складалася з фізичної та вогневої підготовки, навичок виживання, надання першої медичної допомоги, користування портативними засобами зв'язку. Бійці проводили тактичні тренінги у складі своїх підрозділів, відпрацьовували установку інженерних загороджень, обладнання вогневих позицій, розмінування місцевості, створення проходів в інженерних загородженнях противника. Навчалися наданню невідкладної медичної допомоги в бойових умовах, евакуації поранених із поля бою [23].

До інших спеціалізованих курсів підготовки, що використовуються у збройних силах США, відносяться [24]: «курс пригод», який передбачає приховане пересування по важко-прохідній місцевості; «курс мобільної підготовки» греблю на човні, плавання в обмундируванні та подолання спеціальних перешкод; «курс повітряно-штурмової підготовки» посадка на вертоліт по трапу на висоті 15-20 метрів, без посадкове десантування по канату з висоти 30-40 метрів та марш-кидок на 10 миль (більше 16 км) з повною викладкою по пересіченій місцевості.

Професор Ольховий О. М. [5], пропонує концепцію професійно спрямованої системи фізичної підготовки курсантів ВВНЗ, яка передбачає введення організаційно-управлінської складової для досягнення майбутніми офіцерами високого рівня готовності виконувати службові обов'язки. Петруком А. [6] представлено компоненти методичної майстерності, вимоги до керівника фізичної підготовки та критерії його оцінювання, методичні завдання для курсантів різних курсів навчання та різних спеціальностей. Розроблено поради щодо організації індивідуальної фізичної підготовки молодим офіцерам.

Інші підходи, який рекомендують фахівці [7, 10] полягають в організації такого освітнього процесу, який стимулював би учасників самостійно, активно і творчо застосовувати набуті знання в різних ситуаціях. Так у процес підготовки слухачів і курсантів запроваджують активні методи навчання (ділові ігри, тренінги тощо), оскільки вони дають змогу моделювати умови майбутньої професійної діяльності. Моделювання ситуацій службової діяльності відбувається під час відпрацювання практичних навичок патрульного поліцейського в процесі рольових ігор (сценаріїв). Застосування ситуаційних задач різного рівня складності

сприяє ефективнішому формуванню необхідних умінь і навичок.

Для удосконалення фахової підготовки інструкторів з фізичної підготовки і спорту пропонують спеціальні курси підготовки керівників навчальних груп, які підвищують ефективність навчання в підпорядкованих учасникам підрозділах [25]. Ефективним методом підвищення якості навчання в процесі службової діяльності курсантів вважають проведення відео конференцій фахівцями фізичної культури ВВНЗ. За кожним викладачем закріплена певна кількість навчальних груп із територіально наближених практичних підрозділів. Викладачі ВВНЗ проводять лекції, онлайн консультації, а перед завершенням кожного навчального року, для підведення підсумків навчання залучаються до виїзних засідань [26]. Перевагою такої моделі підготовки є створення нерозривності й постійного взаємозв'язку між практичними підрозділами та науково-викладацьким складом вишів системи МВС.

У процесі фізичного удосконалення важливе значення має соціально-психологічна атмосфера в колективі. Інструктор з фізичної підготовки і спорту повинен вміти об'єктивно оцінювати та контролювати, направляти та коригувати поведінку курсантів у відповідності до вимог колективу. Поліпшення взаємовідносин серед правоохоронців здійснюється завдяки посиленню підготовленості офіційних та неофіційних лідерів підрозділу, а також шляхом впровадження певних педагогічних ситуацій, які активізують позитивний соціально-психологічний вплив на особовий склад [27, 28]. Одним з ефективних методів удосконалення службової злагодженості правоохоронних підрозділів в процесі спеціальної фізичної підготовки являється одночасне виконання різноманітних фізичних вправ декількома групами в умовах спеціально організованого змагання. З метою поліпшення якості підготовки курсантів фахівці пропонують навчальну групу поділяти на невеликі групи по 5–7 чоловік, в яких 2–3 курсанти мають вищі показники фізичної підготовленості та є прикладом для інших. За такої форми організації фізичної підготовки викладач матиме більше змоги приділити увагу курсантам, які мають недостатньо розвинені емоційно-вольові та фізичні якості, та характеризуються недостатнім рівнем фізичної підготовки [29, 30].

Особливої уваги потребують вимоги, які висувуються до співробітників правоохоронних органів для забезпечення ефективного провадження службово-бойової діяльності. Високопрофесійний борець повинен володіти високим рівнем розвитку образного, логічного та аналітичного мислення; мати розвинене просторове мислення; стійкість, концентрацію і переключення уваги.

Успішність професійної діяльності правоохоронців значною мірою залежить від якості підготовки офіцерів поліції, їхньої управлінської компетентності, вміння швидко орієнтуватися в мінливих умовах сучасного життя, зберігати витримку і самовладання в екстремальних ситуаціях [30]. Управлінська компетентність передбачає сформованість знань інформаційно-аналітичних, організаційних, контрольних-діагностичних умінь. Важливими функціями керівників підрозділів, інструкторів фізичної підготовки і спорту є планування, визначення цілей, координація та логічна організація професійної діяльності підлеглих [31, 32].

Поряд з управлінською компетентністю важливе місце має лідерська компетентність. Військовий керівник повинен мати авторитет, і володіти лідерськими якостями, які формуються у професійній діяльності. На думку, Гуренко І. [27], військовий лідер повинен володіти різноманітними як особистісними, так і професійними якостями, а саме сміливістю, рішучістю, впевненістю, володіти собою, мати розвинені аналітичні здібності, почуття обов'язку та патріотизму, високий рівень культури та етики, бути ерудованим, дисциплінованим (особливо в бойових умовах), а також виявляти турботу та відповідальність за своїх підлеглих.

На сьогодні існують різні підходи розвитку управлінської компетентності. Так, Борисюк О. [33] для формування цієї компетентності у майбутніх офіцерів поліції пропонує модель, яка містить мотиваційний, емоційно-вольовий, когнітивний, операційно-діяльнісний, особистісний й рефлексивний компоненти. Науковцем запропоновано такі психологічні критерії рівня сформованості управлінської компетентності майбутнього офіцера: мотивованість, емоційно-вольові здібності, інтелектуальна готовність, сформовані вміння та навички виконання управлінських завдань, сукупність особистісно-професійних якостей особистості та рефлексивність.

Крім, управлінської компетентності актуальною проблемою в процесі підготовки фахівців органів внутрішніх справ є необхідність покращення комунікативної компетентності майбутніх правоохоронців, формування в них вмінь конструктивного, неконфліктного спілкування [34]. В сучасних умовах підвищеного громадського контролю за моральною і професійною поведінкою працівників МВС, в центрі професіограми працівника ОВС знаходиться сформована компетентність у вирішенні конфліктних ситуацій [29].

Іншим важливим аспектом фізичної підготовки є обов'язковість участі військовослужбовців у змаганнях. Для його реалізації у військах і ВНЗ організовані відділи або кафедри спорту, які комплектуються фахівцями з вищою та середньою військово-фізкультурною освітою.

Посиленню мотивації до підвищення рівня фізичної підготовленості сприяють система військово-професійного навчання й відбір претендентів органів внутрішніх справ. Важливе значення для організації фізичної підготовки й спорту у військових частинах і ВНЗ є рівень матеріально-технічного забезпечення місць для занять фізкультурно-спортивною діяльністю. Як правило, усі військові частини та військові ВНЗ провідних армій країн світу розміщені поза великими містами, мають велику територію, обладнану різноманітними спортивними спорудами.

Висновки. Сучасними підходами удосконалення рівня якості фахової підготовки інструкторів фізичної підготовки та спорту фахівці є застосування інноваційних засобів (обладнання та тренажерів); ситуативних ігор, інтерактивних та проектних методів навчання; залучення курсантів до керівних і

організаторських видів робіт, та колективної роботи. Необхідними складовими фахової компетентності керівників фізичної підготовки військовослужбовців є методична, комунікативна, лідерська та організаційно-управлінська компетентності. Встановлено, що важливою передумовою високої професійної підготовки інструкторів фізичної підготовки і спорту є сформованість організаційно-управлінських компетентностей. Однак, залишаються недостатньо вивченими питання щодо формування організаційно-управлінських вмінь, та їх реалізації.

Тому **перспективи подальших досліджень** полягатимуть в обґрунтуванні методологічних та організаційно-управлінських засад розвитку військової підготовки, розробці диференційованих програм формування організаційно-управлінських якостей з врахуванням професійно-службових обов'язків.

References

1. Artyushyn G. Problema vyznachennya gotovnosti spivrobotnykiv pravookhoronnykh organiv Ukrainy do profesynoyi diyalnosti [The problem of determining the readiness of employees of law enforcement agencies of Ukraine to professional activity]. *Visnyk Natsionalnoyi akademiyi Derzhavnoyi prykordonnoyi sluzhby Ukrainy, Pedagogika*. 2016; 4. [Ukrainian]. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vnadped_2016_4_3
2. Sokurenko VV. Analiz suchasnogo stanu psykhologichnoyi roboty v organakh Natsionalniy politsiyi [Analysis of the current state of psychological work in the national police bodies]. *Bocharovski chytannya: Mizhnar nauk-prakt konf, prysvyach 25-richchyu pidgot psykhologiv u Kharkiv nats un-ti vnutr sprav. Kharkiv, 2018 Apr 13*. Kharkiv; 2018. s. 324. [Ukrainian]
3. Babenko VG. Sotsialne upravlinnya v systemi fizychnogo vykhovannya i sportu pratsivnykiv organiv vnutrishnikh sprav Ukrainy [Social management in the system of physical education and sports of employees of the internal affairs bodies of Ukraine]. *Pedagogika, psykhologiya ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vykhovannya i sportu*. 2013; 2: 7-10. [Ukrainian]
4. Radvansky IG. *Shlyakhy ta pedagogichni umovy pidgotovky ofitseriv vnutrishnikh viysk u vyshchyykh viyskovykh navchalnykh zakladakh do upravlinskoyi diyalnosti* [Ways and pedagogical conditions for the preparation of officers of internal troops in higher military educational institutions to management activities]. Abstr. PhD. (Ped.). Khmelnytsky; 2000. 196 p. [Ukrainian]
5. Olkhovyy OM. *Teoretyko-metodychni zasady systemy fizychnoyi pidgotovky kursantiv vyshchyykh viyskovykh navchalnykh zakladiv* [Theoretical and methodical principles of the system of physical training of cadets of higher military educational institutions]. Abstr. Dr. Sci. (Physical Ed&Sport.). K; 2013. 40 p. [Ukrainian]
6. Petruk AP. Metodychna funktsiya fizychnoyi pidgotovky viyskovosluzhbovtiv [Methodical function of physical training of servicemen]. *Molodizhnyy naukovy visnyk Skhidnoyevropeyskogo natsionalnogo universytetu imeni Lesi Ukrayinky. Fizyчне vykhovannya i sport*. 2016; 24: 42-45. [Ukrainian]
7. Bondarenko VV. *Profesiyna pidgotovka pratsivnykiv patrolnoyi politsiyi: zmist i perspektyvni napryamy* [Professional training of patrol police workers: Contents and promising directions]. K: FOP Kandyba TP; 2018. 524 p. [Ukrainian]
8. Borysyuk OM. *Psykhologichni osoblyvosti rozvytku upravlinskoyi kompetentnosti u maybutnikh ofitseriv Natsionalnoyi politsiyi Ukrainy* [Psychological features of development of managerial competence in future officers of the National Police of Ukraine]. Abstr. PhD. (Psych.). Kharkiv; 2017. 315 p. [Ukrainian]
9. Petrachkov OV. *Perspektyvy pidgotovky fakhivtsiv fizychnoyi pidgotovky i sportu dlya sektoru bezpeky y oborony Ukrainy yak suchasna osvitho-naukova ta praktychna problema* [Perspectives of training of specialists of physical training and sports for the security and defense sector of Ukraine as a modern educational and scientific and practical problem]. *Natsionalnyy universytet oborony Ukrainy imeni Ivana Chernyakhovskogo. Materialy mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi*. 2017 Nov 29-30. K: NUOU; 2017. s. 26-27. [Ukrainian]
10. Fedorenko OI. *Pidgotovka maybutnikh pratsivnykiv organiv vnutrishnikh sprav do sotsialnoyi ta vykhovnoyi roboty z pidlitkami* [Preparation of future employees of the internal affairs bodies to social and educational work with teenagers]. Abstr. Dr. Sci. (Ped.). Lugansk; 2008. 44 p. [Ukrainian]

11. Motsa AA. Innovatsiyni tekhnologiyi navchannya u vyshchiiy viyskoviy osviti Ukrayiny: praktychne zastosuvannya [Technologies of Learning in Higher Military Education of Ukraine: Practical Use]. *Mizhnarodnyy naukovyy zhurnal Internauka*. 2017; 5: 26-34. [Ukrainian]
12. Artamoshchenko VS, Favorska OYu. Upravlinnya zminamy shchodo rozvytku systemy viyskovoyi osvity na zasadakh programno-proektnogo menedzhmentu [Management of changes in the development of the Military Education System on Principles of Software Management]. *Nauka i oborona*. 2019; 3(19): 40-44. [Ukrainian]. doi: 10.33099/2618-1614-2019-8-3-40-44.
13. Kaur D, Singh J, Seema, Mahajan A, Kaur G. Role of interactive teaching in medical education. *Int J Basic Appl Med Sci*. 2011; 1(1): 54-60.
14. Buch AC, Chandanwale SS, Bamnikar SA. Interactive teaching: Understanding perspectives of II MBBS students in Pathology. *Med J DY Patil Univ*. 2014; 7: 693-695.
15. Kumar S. An Innovative methods to enhance interaction during lecture sessions. *Advanc Physiol Educated*. 2003; 27(4): 20-25.
16. Furman AV, Shandruk SK. *Organizatsiyno-diyalnisni igry u vyshchiiy shkoli* [Organizational and activity games in Higher School]. Ternopil: TNEU; 2014. 272 p. [Ukrainian]
17. Kozak N, Rudynskyy O. Problemy vprovadzhennya tekhnologiy dystantsiynogo navchannya v navchalnomu protsesi ukrayinskoyi viyskovo-medychnoyi akademiyi [Problems of introduction of distance learning technologies in the educational process of the Ukrainian Military Medical Academy]. *Ukrayinskyy zhurnal viyskovoyi medytsyny*. 2019; 19(3): 19-23. [Ukrainian]
18. Pavlova YuO, Andres AS, Dukh TI, Kryzhanovskyy VO, Shvets VL. Suchasnyy stan organizatsiyi fizychnoyi pidgotovky kurantiv zakladiv vyshchoyi osvity organiv vnutrishnikh sprav [The current state of organization of physical training of chimes of higher education institutions of the internal affairs bodies]. *Naukovyy chasopys NPU imeni MP Dragomanova*. 2021; 3(133): 95-101. [Ukrainian]. doi: 10.31392/NPU-nc.series 15.2021.3(133).1
19. Romanchuk SV. *Teoretyko-metodologichni zasady fizychnoyi pidgotovky kursantiv viyskovykh navchalnykh zakladiv Sukhoputnykh viysk Zbroynykh syl Ukrayiny* [Theoretical and methodological principles of physical training of cadets of military educational institutions of the Armed Forces of Ukraine]. Abstr. Dr. Sci. (Physical Ed&Sport.). Lviv; 2013. 540 p. [Ukrainian]
20. Shuba LV. Osoblyvosti formuvannya profesiynoyi maysternosti instruktoriv z riznovydiv fizychnoyi pidgotovky u viyskovykh chastynakh m. Zaporizhzhya [Features of the formation of professional skills of instructors on varieties of physical training in military units of Zaporozhye]. *Naukovyy chasopys Natsionalnogo pedagogichnogo universytetu imeni MP Dragomanova*. 2016; 1(70): 233-237. [Ukrainian]
21. Milykh YeG. Zarubizhnyy dosvid fizychnoyi pidgotovky ta sportu u zbroynykh sylakh providnykh krayin svitu [Foreign experience of physical training and sports in the armed forces of the leading countries of the world]. *Materialy mizhn nauk-prakt konf Suchasni tendentsiyi ta perspektivy rozvytku fizychnoyi pidgotovky ta sportu zbroynykh syl Ukrayiny, pravookhoronnykh organiv, ryatuvalnykh ta inshykh spetsialnykh sluzhb na shlyakhu yevroatlantychnoyi integratsiyi Ukrayiny*. 2017 Nov 29–30. NUOU im Ivana Chernyakhovskogo; 2017. s. 109-111. [Ukrainian]
22. Bila knyga-2018. Zbroyni syly Ukrayiny [White Book-2018. Armed Forces of Ukraine]. K: Ministerstvo oborony Ukrayiny; 2019. [Ukrainian]. Available from: <https://www.mil.gov.ua/content/files/whitebook/WB-2018.pdf>.
23. Marchuk L. Navchayut amerykanski desantnyky [Teach American paratroopers]. *Viche*. 2015; 9: 21-22. [Ukrainian]
24. Oderov AM, Klymovych VB, Pidleteychuk RV, Dobrovolskyy VB, Korchagin MV. Osoblyvosti organizatsiyi ta zmistovne napovnennya system fizychnoyi pidgotovky u zbroynykh sylakh derzhav-chleniv NATO ta Ukrayiny [Peculiarities of Organization and the Content of Physical Training Systems in the Armed Forces of NATO Member States and Ukraine]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu*. 2020; 2(24): 271-282. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.02.271
25. Marchenko OG. Formuvannya profesiynoyi kompetentnosti maybutnogo viyskovykh spetsialistiv v osvithomu seredovyschi vyshchykh navchalnykh zakladiv [Formation of professional competence of future military specialists in the educational environment of higher educational institutions]. *Teoriya i metody navchannya i vykhovannya*. 2011; 28: 101-110. [Ukrainian]
26. Shvets D, Yevdokymova O, Okhrimenko I, Ponomarenko Yu, Aleksandrov Yu, Okhrimenko S ta Prontenko K. Nova systema pidgotovky politseyskykh: psykhologichni aspekty [New police preparation system: psychological aspects]. *Postmodern Openings*. 2020; 11(1Sup1): 200-217. [Ukrainian]. doi: 10.18662/po/11.1sup1/130
27. Gurenko Yul. Osoblyvosti liderskoyi kompetentnosti u maybutnikh ofitseriv [Features of leadership competence in future officers]. *Abstracts of VI International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada, 2020 Feb 19-21*. 2020. p. 497-500.
28. Zhembrovskyy SM, Fedorenko OO. Formuvannya liderskykh kompetentnostey zdobuvachiv vyshchoyi osvity zasobamy fizychnogo vykhovannya [Formation of leadership competencies of higher education acquisitions by means of physical education]. *Innovatsiyna pedagogika*. 2020; 2020: 153-157. [Ukrainian]

29. Girenko SP. Do pytannya systemnogo pidkhodu z realizatsiyi konfliktologichnoyi pidgotovky pratsivnykiv Natsionalnoyi politsiyi [To a systematic approach to implementing conflictual training of national police workers]. *Nauk konf Pidgotovka politseyskykh v umovakh reformuvannya systemy MVS Ukrainy. Kharkiv; 2019 May 31. Kh: KhNUVS; 2019. p. 110-114. [Ukrainian]*
30. Kravchenko OI. *Formuvannya informatsiyno-komunikatyvnoyi kultury maybutnikh ofitseriv Zbroynykh Syl Ukrainy v protsesi profesiynoyi pidgotovky* [Formation of information and communicative culture of future officers of the Armed Forces of Ukraine in the process of professional training]. Abstr. PhD. (Ped.). Khmelnytsky; 2020. 269 p. [Ukrainian]
31. Kovalov IM, Artem'yev VO. Planuvannya zabezpechennya fizychnoyi pidgotovky v pravookhoronnykh organakh: aktualni problemy [Planning of physical training in law enforcement agencies: the issue of present]. *Yurydychnyy naukovyy elektronnyy zhurnal. 2019; 4: 120-124. [Ukrainian]. Available from: http://www.lsej.org.ua/4_2019/34.pdf.*
32. Bobik SP, Yeromenko EA, Paranytsya SP. Formuvannya profesiyno psykhologichnykh zdibnostey spivrobotnykiv pravookhoronnykh organiv u protsesi zanyat boyovym khortyngom [Formation of professional psychological abilities of law enforcement officers in the process of fighting Jortin]. *Mater Mizhnar nauk-prakt konf Boyovyy khortyng ta diyalnist pravookhoronnykh organiv Ukrainy. Min-vo finansiv Ukrainy, Universytet DFS Ukrainy, ta in; Irpin 2020 Jul 14–15. 2020; 2: 23–38. [Ukrainian]*
33. Borysyuk O. Model rozvytku upravlinskoyi kompetentnosti maybutnikh ofitseriv politsiyi [Model of development of managerial competence of future police officers]. *Visnyk Natsionalnoho universytetu oborony Ukrainy. 2019; 2(52): 16-26. [Ukrainian]. doi: 10.33099/2617-6858-2019-52-2-16-26*
34. Plisko V, Radziyevskyy R. Navchannya maybutnikh pravookhorontsiv v uminni uperedzhuvaty rozvytok konfliktnoyi sytuatsiyi za sub'yektyvnymy oznakamy [Training of future law enforcement officers in the ability to prejudice the development of a conflict situation by subjective features]. *Visnyk Chernigivskogo natsionalnogo pedagogichnogo universytetu imeni TG Shevchenka. Pedagogichni nauky. Fizyчне vykhovannya ta sport. 2015; 1(92): 232–237. [Ukrainian]*

УДК 796.071.42.065.4

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ КОМПЕТЕНТНОСТЬ ИНСТРУКТОРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ И СПОРТА ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ

Швец В., Павлова Ю., Боднар И.

Резюме. Существующая в Украине модель профессиональной подготовки офицеров полиции по многим критериям не соответствует растущим потребностям общества и общепризнанным международным демократическим стандартам в этой сфере. В этих условиях нарастает необходимость реформирования системы образования будущих офицеров полиции в ЗВО Украины.

Цель работы заключалась в выяснении составляющих профессиональной компетентности инструкторов по физической подготовке и спорту органов внутренних дел.

Объект и методы. В работе были использованы теоретический анализ и обобщение данных специальной научно-методической литературы, проведен мониторинг информационных ресурсов сети Интернет.

Результаты. Установлено, что актуальными проблемами, которые требуют решения является отсутствие системы централизованной подготовки инструкторов по физической подготовке и спорту; несовершенство системы внедрения научных наработок области физической культуры и спорта в практическую служебно-боевую деятельность и не учет исходного уровня подготовленности курсантов. Анализ опыта армий ведущих стран мира показывает эффективность использования массового спорта в процессе организации подготовки специалистов по физической культуре и спорту. Перспективными направлениями совершенствования профессиональной подготовки инструкторов физической подготовки и спорта является применение дистанционного, моделируемого обучения; интерактивных, ситуативных, игровых и проектных методов.

Выводы. Подготовка инструкторов физической подготовки и спорта требует комплексного подхода и осуществляются путем рационального сочетания основных видов подготовки. Установлено, что составляющими профессиональной подготовки инструкторов физической подготовки и спорта в военных заведениях является коммуникативная, методическая, организационно-управленческая и лидерская компетентности. Ключевыми вопросами профессиональной компетентности инструкторов физической подготовки и спорта является организационно-управленческие навыки. Организационно-управленческая компетентность предполагает сформированность информационно-аналитических, организационных, контрольно-диагностических умений. Важными функциями руководителей подразделений, инструкторов физической подготовки и спорта является планирование, определение целей, координация и логическая организация профессиональной деятельности подчиненных.

Ключевые слова: методическая подготовленность, коммуникативные, организационные, управленческие компетенции, инструкторы физической подготовки и спорта, военнослужащие.

UDC 796.071.42.065.4

Professional Competence of Instructors of Physical Training and Sports of Internal Affairs Bodies

Shvets V. L., Pavlova Iu. O., Bodnar I. R.

Abstract. The existing model of professional training of police officers in Ukraine by many criteria does not meet the growing needs of society and generally accepted international democratic standards in this area. In these conditions, there is a growing need to reform the education system of future police officers in the Free Economic Zone of Ukraine.

The purpose of the study was to clarify the components of the professional competence of instructors in physical training and sports of law enforcement agencies.

Materials and methods. Theoretical analysis and generalization of data of special scientific and methodical literature were used in the work, monitoring of information resources of the Internet was carried out. It is established that the current problems that need to be addressed are the lack of a system of centralized training of instructors in physical training and sports, imperfection of the system of implementation of scientific developments in the field of physical culture and sports in practical service and combat activities and failure to take into account the initial level of training of cadets.

Results and discussion. The analysis of experience of armies of the leading countries of the world shows that one of characteristic aspects in the organization of preparation of experts in physical training and sports is a combination in performance of tasks of physical training and mass sports. As part of the centralized training of personnel, the practice of using simulation centers and the Joint Conflict and Tactical Simulation software is widespread at the training courses for personnel of brigade headquarters (battalions). Promising areas for improving the professional training of instructors of physical training and sports are the use of distance, simulated learning, interactive, situational, game and project methods.

Conclusion. Education of physical training and sports instructors requires a comprehensive approach and is carried out by a rational combination of basic types of training. It is established that the components of professional training of instructors of physical training and sports in military institutions are communicative, methodical, organizational-managerial and leadership competencies. The key issues of professional competence of instructors of physical training and sports are organizational and managerial skills. Organizational and managerial competence involves the formation of information-analytical, organizational, control and diagnostic skills. Important functions of heads of departments, instructors of physical training and sports are planning, definition of the purposes, coordination and the logical organization of professional activity of subordinates.

Keywords: methodical preparation, communicative, organizational, managerial competences, instructors of physical training and sports, military.

ORCID and contributionship:

Vadym L. Shvets: 0000-0003-0083-7495^{A,B,C,D}

Iuliia O. Pavlova: 0000-0002-8111-4469^{A,E,F}

Ivanna R. Bodnar: 0000-0002-7083-6271^{A,C,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Vadym L. Shvets

Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Bobersky,
Department of Theory and Methods of Physical Culture
11, Kosciuszko St., Lviv 79007, Ukraine
tel: +380966434683, e-mail: vadimshvets0021@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs06.03.374

УДК 796.093.6.015.8:[378.6:355.095.5

Откидач В. С.¹, Ольховий О. М.², Корчагін М. В.³,
Юр'єв С. О.¹, Абраменко О. О.³

ВПЛИВ ЗАНЯТЬ ВІЙСЬКОВО-СПОРТИВНИМ БАГАТОБОРСТВОМ НА ПОКАЗНИКИ СПЕЦІАЛЬНОЇ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВЛЕНOSTІ КУРСАНТІВ ВИЩИХ ВІЙСЬКОВИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ

¹Харківський національний університет Повітряних Сил імені Івана Кожедуба, Україна

²Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

³Військовий інститут танкових військ Національного технічного університету
«Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна

Стаття присвячена актуальному питанню покращення спеціальної фізичної підготовки курсантів вищих військових навчальних закладів засобами військово-прикладних видів спорту. Завдання формування психофізіологічної готовності офіцерів до майбутньої військово-професійної діяльності в процесі навчання у вищому військовому навчальному закладі вирішується за допомогою низки навчальних дисциплін професійно-орієнтованої (військово-професійної) підготовки, провідною з яких є спеціальна фізична підготовка. За твердженням авторів, заняття в секціях військово-прикладних видів спорту сприяє підготовці курсантів до майбутньої військово-професійної діяльності. Військово-спортивне багатоборство – один з військово-прикладних видів спорту.

Мета роботи – дослідити вплив занять військово-спортивним багатоборством на показники спеціальної фізичної підготовки курсантів вищих військових навчальних закладів.

Об'єкт та методи. Дослідження проводилося у період з вересня 2017 року по жовтень 2019 року на базі Харківського національного університету Повітряних Сил імені Івана Кожедуба і було спрямовано на визначення показників спеціальної фізичної підготовленості курсантів. До дослідження було залучено 95 курсантів контрольної групи, які навчалися за чинною системою фізичної підготовки та 36 курсантів експериментальної групи, які займалися в секції військово-спортивного багатоборства. Вік досліджуємих від 17 до 26 років. У ході експерименту проведено дослідження показників спеціальної фізичної підготовки курсантів – результатів виконання спеціальних фізичних вправ

(комплексної вправи на спритність, комплексної силової вправи, марш-кидку на 5 км) та визначено середню оцінку спеціальної фізичної підготовки.

Результати дослідження демонструють покращення результатів представників експериментальної групи по відношенню до респондентів контрольної групи: комплексної вправи на спритність на 2,1 % ($p < 0,01$), комплексної силової вправи на 5,6 % ($p < 0,01$), марш-кидку на 5 км на 1,1 % ($p < 0,01$). Середня оцінка спеціальної фізичної підготовки курсантів експериментальної групи після проведення експерименту є статистично достовірною кращою за оцінку представників контрольної групи на 8,8 % ($p < 0,05$) та відповідає оцінці «відмінно».

Висновок. Заняття військово-спортивним багатоборством дозволяють покращити показники спеціальної фізичної підготовки курсантів вищих військових навчальних закладів.

Ключові слова: військово-спортивне багатоборство, спеціальна фізична підготовка, курсанти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводиться за темою зведеного плану НДР Міністерства молоді та спорту України 3.1. «Теоретико-методичні основи вдосконалення програмно-нормативних засад фізичної підготовки дітей, підлітків і молоді», № державної реєстрації 0111V001626.

Вступ. Корінні зміни у поглядах на Національну безпеку країни, тривала гібридна війна на сході України, реформування системи вищої освіти у відповідності до «Болонського процесу» – ці фактори зумовлюють потребу реформування сис-

теми підготовки офіцерських кадрів у Збройних Силах України. На сучасному етапі боєздатність Збройних Сил України забезпечується не тільки наявністю новітніх зразків озброєння, достатнім фінансуванням заходів бойової підготовки та повним комплектування особовим складом, але й високим рівнем військово-професійної підготовленості офіцерського складу, якістю та динамічністю освітнього процесу у вищих військових навчальних закладах.

Підвищення продуктивності освітнього процесу, на думку дослідників, потребує вирішення проблем формування фахової компетентності майбутніх офіцерів за рахунок детального аналізу, усвідомлення та осмислення складових даного виду компетентності, а також визначення певного арсеналу умінь та навичок, що мають бути сформовані у курсанта в процесі навчання. Проблемам компетентнісного підходу в освіті присвячено багато сучасних досліджень – В. Байденка, Г. Єльнікова, Е. Зеєра, О. Овчарука, А. Хуторського, В. Ягупова, В. Радкевича, А. Литвина, О. Рибчука, К. Рудницької [1].

Аналіз сучасних досліджень у галузі фізичної підготовки курсантів військових закладів освіти доводить, що завдання формування психофізіологічної готовності офіцерів до майбутньої військово-професійної діяльності має вирішуватись за допомогою низки навчальних дисциплін професійно-орієнтованої (військово-професійної) підготовки, однією з яких є спеціальна фізична підготовка [1].

Проблема організації фізичного виховання та спеціальної фізичної підготовки у вищих військових навчальних закладах (далі ВВНЗ) є предметом уваги дослідників протягом тривалого часу. Одним із перших науковців, який визначив поняття спеціальна фізична підготовка був А. Долматов. Під спеціальною фізичною підготовкою військовослужбовців він розумів підбір і застосування таких засобів, методів і форм, які в найкращій мірі забезпечують рішення задач як загальних, так і спеціальних для відповідного роду військ або професій [2].

В наукових працях Г. Грибана, М. Пічугіна, В. Романчука визначення спеціальна фізична підготовка військовослужбовців різних категорій трактується, як сукупність компонентів, які складають процес фізичного вдосконалення особового складу та забезпечують його функціонування відповідно до вимог, що ставляться до спеціальної фізичної підготовленості військовослужбовців [3].

За твердженнями науковців, заняття в секціях військово-прикладних видів спорту сприяє підготовці курсантів до майбутньої військово-професійної діяльності [4, 5, 6]. Крім удосконалення фізичних і психологічних якостей, необхідних для майбутньої професії, така фізкультурна діяльність має за мету формування професійно-важливих

військово-прикладних рухових навичок: рукопашного бою, прикладного плавання, подолання перешкод та поведження зі зброєю. В даному контексті залучення курсантів вищих військових закладів до занять військово-спортивним багатоборством дозволяє значно розширити спектр наявних засобів професійно-прикладної (спеціальної) фізичної підготовки. Питанням використання навчально-тренувальних занять з військово-прикладних видів спорту для формування та удосконалення фізичних якостей майбутніх офіцерів різних військових спеціальностей було присвячено достатню кількість наукових досліджень [4 - 9].

Військово-спортивне багатоборство – це неолінійський вид спорту, що має військово-прикладну спрямованість і входить до «Переліку видів спорту, що визнані в Україні». Військово-спортивне багатоборство є одним з військово-прикладних видів спорту [1, 7]. Термін «військово-прикладний спорт» на законодавчому рівні в Україні введено Законом України від 6.06.2017 р. № 29 «Про внесення змін до Закону України «Про фізичну культуру і спорт» щодо започаткування службово-прикладного та військово-прикладного спорту» [10].

З метою дослідження аспекту впливу засобів військово-спортивного багатоборства на рівень спеціальної фізичної підготовки курсантів було проведено дослідження динаміки результатів виконання контрольних вправ курсантів, які на протязі 2-х років займалися в секції військово-спортивного багатоборства та порівняно їх результати з показниками фізичної підготовленості курсантів, які займалися за чинною програмою фізичної підготовки.

Мета роботи – визначення впливу засобів військово-спортивного багатоборства на показники спеціальної фізичної підготовленості курсантів вищих військових навчальних закладів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося у період з вересня 2017 року по жовтень 2019 року на базі Харківського національного університету Повітряних Сил імені Івана Кожедуба і було спрямовано на визначення показників спеціальної фізичної підготовленості курсантів. В експерименті було задіяно 36 курсантів експериментальної групи (ЕГ), які займалися в секції військово-спортивного багатоборства з першого курсу протягом двох років та 95 курсантів контрольної групи (КГ), які займалися за чинною системою фізичної підготовки. Середній вік військовослужбовців до початку експерименту складав 17,7 років. Утворені групи курсантів пройшли перевірку на однорідність за показниками фізичної підготовленості по підсумкам вступних випробувань з фізичної підготовки ($p > 0,05$). Усі учасники були проінформовані про участь в експерименті та дали свою згоду.

Для вирішення завдань дослідження було використано наступні методи дослідження: теоретичний аналіз, систематизація й узагальнення даних науково-методичних джерел і керівних документів, педагогічний експеримент, педагогічне тестування та методи математичної обробки отриманих результатів.

Теоретичний аналіз, систематизація й узагальнення даних науково-методичних джерел і керівних документів було застосовано для вивчення та аналізу інформації з питань фізичної підготовки курсантів та особливостей організації занять в секції військово-спортивного багатоборства в години спортивно-масової роботи.

Педагогічний експеримент використовувався для визначення впливу засобів військово-спортивного багатоборства на показники спеціальної фізичної підготовленості курсантів.

Педагогічне тестування проводилось для оцінки показників спеціальної фізичної підготовленості курсантів за допомогою контрольних фізичних вправ Бойової армійської системи (БАРС): комплексна вправа на спритність, комплексна силова вправа, марш-кидок на 5 км.

Комплексна вправа на спритність: з високого старту пробігти 10 м, виконати два перекиди вперед, стрибком повернутись кругом, виконати два перекиди вперед, пробігти 10 м у зворотному напрямку.

Комплексна силова вправа: включає в себе комплекс з чотирьох вправ: згинання і розгинання рук в упорі лежачи; перехід з положення упору на руках «планка» в положення упору присіду - стрибком піднести ступні ніг максимально близько до рук і повернутися у вихідне положення; вистрибування з положення глибокого присіду з торканням рук пола (під час вистрибування руки вздовж тулуба); згинання і розгинання тулуба з положення лежачи на спині, руки прямі за головою – підйомом верхньої частини тулуба з торканням у верхній точці руками і ногами та повернення у вихідне положення. Виконується в максимальному темпі без перерви, чотири серії на час. Кожна серія включає в себе набір з чотирьох вправ по десять повторень в кожній серії.

Марш-кидок на 5 км проводиться у складі підрозділу на пересіченій місцевості. Оцінка виставляється за умови прибуття підрозділу на фініш у повному складі з розтяжкою не більше 50 м. При виконанні вправи дозволяється взаємодопомога без передачі зброї, протигазу та інших предметів спорядження. Форма

одягу військова в черевиках з високими берцями. Екіпіровка: автомат, підсумок для магазинів, чотири магазини, протигаз.

Кожна вправа має свій норматив оцінки за чотирибальною шкалою, відповідно до програми навчальної дисципліни «Спеціалізована фізична підготовка (БАРС)».

Загальна оцінка спеціальної фізичної підготовленості курсанта виставляється за чотирибальною шкалою та визначається:

- «відмінно», якщо більшість оцінок за виконання вправ отримано «відмінно», а решта не нижче «добре»;
- «добре», якщо половина і більше оцінок за виконання вправ отримано «відмінно» та «добре», а решта не нижче «задовільно»;
- «задовільно», якщо половина і більше оцінок за виконання вправ отримано «задовільно» при відсутності оцінок «незадовільно»;
- «незадовільно», якщо не виконано норматив на оцінку «задовільно» у будь-якій вправі.

Методи математичної статистики (одновимірний статистичний аналіз) використовувались для доведення закономірностей, виявлених у процесі дослідження та перевірки гіпотез. Вірогідність розходжень оцінювалася за t - критерієм Стюдента і вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Для визначення впливу занять військово-спортивним багатоборством на рівень фізичної підготовленості курсантів проведено аналіз рівня розвитку та динаміки загальних фізичних якостей учасників дослідження по результатам виконання контрольних нормативів з фізичної підготовки.

Аналіз результатів виконання фізичних вправ до експерименту засвідчив відсутність достовірної різниці двох груп за показниками спеціальної фізичної підготовленості (табл. 1).

Таблиця 1 – Результати дослідження показників спеціальної фізичної підготовленості курсантів

Період визначення	ЕГ (n=36) $\bar{x} \pm m$	КГ (n=95) $\bar{x} \pm m$	Рівень значимості	
			t	p
Комплексна вправа на спритність, с				
До експерименту	10,63 ± 0,06	10,74 ± 0,06	1,35	p>0,05
Після експерименту	10,47 ± 0,06	10,69 ± 0,05	3,02	p<0,01
Комплексна вправа на силу, с				
До експерименту	199,42 ± 2,18	202,09 ± 2,26	0,85	p>0,05
Після експерименту	187,19 ± 3,32	197,71 ± 1,86	2,76	p<0,01
Марш-кидок на 5 км, с				
До експерименту	1629,94 ± 1,26	1632,46 ± 0,92	1,61	p>0,05
Після експерименту	1493,19 ± 2,08	1509,06 ± 1,16	3,26	p<0,01
Оцінка спеціальної фізичної підготовки, бали				
До експерименту	3,89 ± 0,12	3,69 ± 0,14	1,08	p>0,05
Після експерименту	4,59 ± 0,09	4,22 ± 0,11	2,60	p<0,05

Порівняльний аналіз результатів (середнього арифметичного часу) виконання комплексної вправи на спритність курсантів показав, що протягом експерименту відбулося покращення даного показника у представників обох груп (**рис. 1**), проте курсанти ЕГ демонструють статистично достовірно кращі результати по відношенню до респондентів КГ, і ця різниця складає 2,1 % при $t=3,02$ (**табл. 1**).

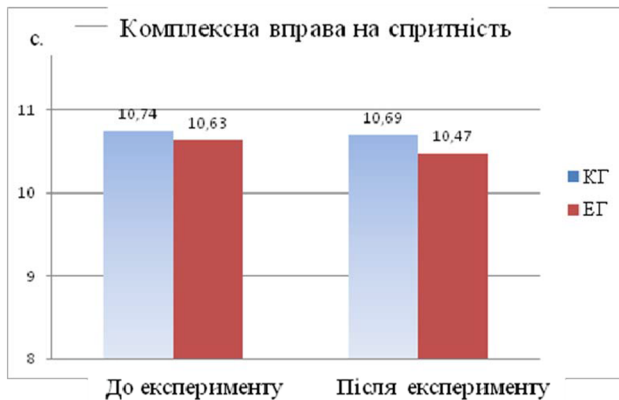


Рис. 1. Результати комплексної вправи на спритність курсантів

Результати виконання комплексної силової вправи демонструють статистично достовірно кращий рівень розвитку силової витривалості (зменшення середнього арифметичного часу виконання вправи) курсантів ЕГ після експерименту по відношенню до представників КГ – на 5,6 % при $t=2,76$ (**табл. 1, рис. 2**).

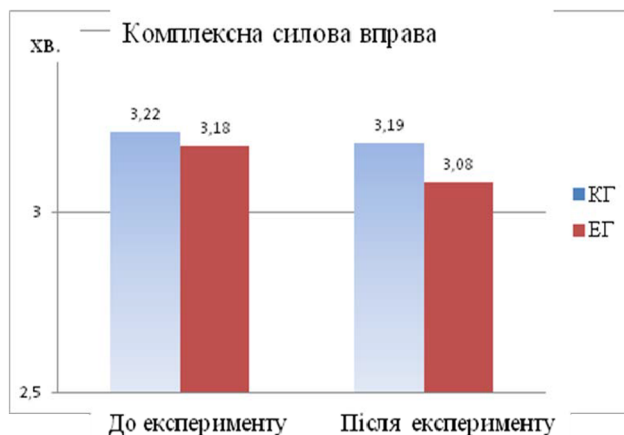


Рис. 2. Результати комплексної силової вправи курсантів

Аналіз результатів марш-кидку свідчить про суттєве покращення показників курсантів обох груп протягом експерименту (**рис. 3**). Проте, якщо до експерименту показники двох груп статистично достовірно не відрізнялися, то після експерименту середній арифметичний час проходження дистанції курсантів ЕГ статистично достовірно кращий на 1,1 % при $t=3,26$ за показник представників КГ (**табл. 1**).

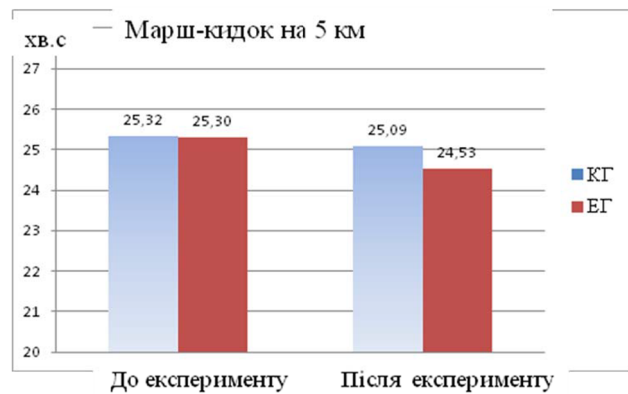


Рис. 3. Результати марш-кидку на 5 км курсантів

Результати виконання окремих вправ в підсумку відобразились на загальній оцінці спеціальної фізичної підготовки курсантів після експерименту: середній бал представників ЕГ статистично достовірно кращий від показника респондентів КГ на 8,8 % при $t=2,60$ та відповідає оцінці «відмінно» (вищий за 4,5), в той час, як середня оцінка курсантів КГ дорівнює 4,22 та відповідає оцінці «добре» (**рис. 4**).



Рис. 4. Динаміка оцінки спеціальної фізичної підготовки курсантів

Результати, що були продемонстровані протягом експерименту підтверджують дані науковців К. Пронтенка, С. Безпалого, Г. Бикової, В. Пронтенка, Ю. Логвиненка щодо позитивного впливу занять в секціях військово-спортивних багатоборств на оцінку фізичної підготовки курсантів ВВНЗ [6, 8, 11].

Висновок. Результати проведеного експерименту демонструють статистично достовірне покращення показників спеціальної фізичної підготовленості курсантів експериментальної групи по відношенню до представників контрольної групи. Два роки занять в секції військово-спортивного багатоборства дозволили забезпечити різницю у результатах виконання спеціальних фізичних вправ від 1,1 % до 5,6 % при $p<0,01$ та статистично достовірне покращення середньої оцінки спеціальної фізичної підготовленості курсантів

з «доброї» до «відмінної». Даний факт свідчить про доцільність використання засобів військово-спортивного багатоборства для покращення рівня спеціальної фізичної підготовки військовослужбовців.

Перспективою подальших досліджень буде визначення впливу засобів військово-спортивного багатоборства на рівень розвитку професійно-важливих психофізіологічних якостей курсантів ВВНЗ.

References

1. Otkidach V, Zolocheskij V, Kurishko Y. Teoretichnij analiz organizaciyi speczialnoyi fizichnoyi pidgotovki kursantiv zasobami vijskovo-sportivnikh bagatoborstv [Theoretical analysis of the organization of special physical training of cadets by means of military sports all-around]. *Fizichna kultura, sport ta zdorovya nacziiy*. 2019; 8(27): 195-202. [Ukrainian]
2. Dolmatov IA. *Speczialnaya fizicheskaya podgotovka* [Special physical training. Second edition, supplemented.]. Izdanie vtoroe, dopolnennoe. M: CzsVFSO «Dinamo»; 1989. 149 s. [Russian]
3. Griban GP, Pichugin MF, Romanchuk VM. *Fizichne vikhovannya vijskovosluzhbovcziv* [Physical education of servicemen]. Navchalno-metodichnij posibnik. Zhitomir: ZhVI NAU; 2011. 820 s. [Ukrainian]
4. Galashevskij GO. Perspektivi rozvitku vijskovo-prikladnikh vidiv sportu u Zbrojnikh Silakh Ukrayini [Prospects for the development of military-applied sports in the Armed Forces of Ukraine]. *Suchasni tendenciyi ta perspektivi rozvitku speczialnoyi vijskovo-prikladnoyi spryamovanosti fizichnoyi pidgotovki: tezi naukovogo seminaru*. Kyiv, 2018 Apr 20. K: NUOU; 2018. s. 28-29. [Ukrainian]
5. Romanchuk VM. Udoshkonalennya psikhologichnoyi gotovnosti vijskovosluzhbovcziv zasobami rukopashnogo boyu [Improving the psychological readiness of servicemen by means of hand-to-hand combat]. *Fizichna aktivnist, zdorovya i sport*. 2014; 4: 28-32. [Ukrainian]
6. Prontenko K, Griban G, Alosyna A, Bloshchynskiy I, Kozina Z, Bychuk O, et al. Analysis of cadets' endurance development at higher military educational institutions during the kettlebell lifting training. *Sport Mont*. 2019; 17(2): 3-8. doi: 10.26773/smj.190601
7. Otkidach V, Korchagin M, Zolocheskij V, Kurishko Y, Khlmaniczov T. Vpliv zanyat vijskovo-sportivnim bagatoborstvom na funkczionalnij stan dikhalnoyi sistemi kursantiv VVNZ [Influence of military-sports all-around classes on the functional state of the respiratory system of university cadets]. *Fizichna kultura, sport ta zdorov'ya nacziiy*. 2020; 10: 169-175. [Ukrainian]
8. Prontenko K, Prontenko V, Bondarenko V, Bezpalij S, Bykova G, Zeleniuk O, et al. Improvement of the Physical State of Cadets from Higher Educational Establishments in the Ukrainian Armed Forces due to the use of the Kettlebell Sport. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(1): 447-451.
9. Prontenko KV, Griban GP, Prontenko VV, Gomanyuk SV. Formuvannya psikhologichnoyi stiykosti sportsmeniv-girovikiv do zmagalnoyi diyalnosti [Formation of psychological resistance of weightlifters to competitive activity]. *Visnik Zhitomirskogo derzhavnogo universitetu Imeni Ivana Franka. Seriya: Pedagogichni nauki*. 2018; 3(94): 69-75. [Ukrainian]
10. Zakon Ukrayini № 29 vid 6.06.2017. "Pro vnesennya zmin do Zakonu Ukrayini "Pro fizichnu kulturu i sport schodo zapochatkuvannya sluzhbovo-prikladnogo ta vlyskovo-prikladnogo sportu" [Law of Ukraine of June 6, 2017 № 29 "On Physical Culture and Sports" on the Initiation of Service-Applied and Military-Applied Sports]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2080-19>. [Ukrainian]
11. Prontenko K, Bezpalij S, Bikova G, Prontenko V, Logvinenko Y. Riven fizichnoyi pidgotovlenosti kursantiv vishhikh vijskovikh zakladiv na suchasnomu etapi rozvitku Zbrojnikh Sil Ukrayini [The level of physical fitness of cadets of higher military institutions at the present stage of development of the Armed Forces of Ukraine]. *Sportivna nauka Ukraine*. 2016; 45(74): 12-16. [Ukrainian]

УДК 796.093.6.015.8:[378.6:355.095.5

ВЛИЯНИЕ ЗАНЯТИЙ ВОЕННО-СПОРТИВНЫМ МНОГООБОРЬЕМ НА ПОКАЗАТЕЛИ СПЕЦИАЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ КУРСАНТОВ ВЫСШИХ ВОЕННЫХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Откидач В. С., Ольховой О. М., Корчагин Н. В.,
Юрьев С. О., Абраменко О. А.

Резюме. Статья посвящена актуальному вопросу совершенствования специальной физической подготовки курсантов высших военных учебных заведений средствами военно-спортивного многоборья. Задача формирования психофизической готовности офицеров к будущей военно-профессиональной деятельности в высших военных учебных заведениях решается с помощью ряда дисциплин профессионально-ориентированной (военно-профессиональной) подготовки, основной из которых является специальная физическая подготовка. Согласно утверждениям авторов, занятия в секциях военно-прикладных видов спорта способствуют подготовке курсантов к будущей военно-профессио-

нальной деятельности. Военно-спортивное многоборье является одним из военно-прикладных видов спорта.

Цель работы – исследовать влияние занятий военно-спортивным многоборьем на показатели специальной физической подготовки курсантов высших военных учебных заведений.

Объект и методы. Исследование проводилось в период с сентября 2018 по октябрь 2020 на базе Харьковского национального университета Воздушных Сил имени Ивана Кожедуба и было направлено на определение показателей специальной физической подготовленности курсантов. В эксперименте приняли участие 95 курсантов контрольной группы, которые учились по действующей системе физической подготовки и 36 курсантов экспериментальной группы, которые занимались в секции военно-спортивного многоборья. Возраст исследуемых от 17 до 26 лет. В ходе эксперимента проведено определение показателей специальной физической подготовки курсантов по результатам выполнения специальных физических упражнений (комплексного упражнения на ловкость, комплексного силового упражнения, марш-броска на 5 км) и определена средняя оценка специальной физической подготовки.

Результаты исследования демонстрируют улучшение показателей представителей экспериментальной группы по отношению к респондентам контрольной группы: в комплексном упражнении на ловкость на 2,1% ($p < 0,01$), в комплексном силовом упражнении на 5,6% ($p < 0,01$), в марш-броске на 5 км на 1,1% ($p < 0,01$). Средняя оценка специальной физической подготовки курсантов экспериментальной группы после проведения эксперимента статистически достоверно выше оценки представителей контрольной группы на 8,8% ($p < 0,05$) и соответствует оценке «отлично».

Вывод. Занятия военно-спортивным многоборьем позволяют улучшить показатели специальной физической подготовки курсантов высших военных учебных заведений.

Ключевые слова: военно-спортивное многоборье, специальная физическая подготовка, курсанты.

UDC 796.093.6.015.8:[378.6:355.095.5

The Influence of Military-Sports All-Around Training on the Special Physical Training Indicators of Cadets in Military Educational Institutions

Otkydach V. S., Olkhovyi O. M., Korchagin M. V., Yuriev S. O., Abramenko O. O.

Abstract. The article is devoted to the topical issue of improving the special physical training of cadets of higher military educational institutions by means of military-applied sports. The task of forming the psycho-physiological readiness of officers for future military-professional activity in the process of training in a higher military educational institution is solved with the help of a number of disciplines of professional-oriented (military-professional) training, the leading of which is special physical training. According to the authors, classes in the sections of military-applied sports help prepare cadets for future military-professional activities. Military-sports all-around is one of the military-applied sports.

The purpose of the study is to investigate the impact of military-sports all-around classes on the indicators of special physical training of cadets of higher military educational institutions.

Materials and methods. The study was conducted in the period from September 2017 to October 2019 on the basis of Ivan Kozhedub Kharkiv National University of the Air Force and was aimed at determining the indicators of special physical fitness of cadets. The study involved 95 cadets of the control group, who studied under the current system of physical training and 36 cadets of the experimental group, who were engaged in the section of military-sports all-around. The age of the subjects ranged from 17 to 26 years. During the experiment, there was a study of indicators of special physical training of cadets by the results of special physical exercises (complex dexterity exercise, complex strength exercise, forced march for 5 km) and determining of the average score of special physical training.

Results and discussion. The results of the study show an improvement in the results of the representatives of the experimental group in relation to the respondents of the control group: a complex exercise for dexterity by 2.1% ($p < 0.01$), a complex strength exercise by 5.6% ($p < 0.01$), a forced march for 5 km at 1.1% ($p < 0.01$). The average score of special physical training of the experimental group of cadets after the experiment is statistically significantly better than the score of the control group representatives by 8.8% ($p < 0.05$) and corresponds to the score "excellent".

Conclusion. Military-sports all-around classes allow to improve the indicators of special physical training of university cadets.

Keywords: military-sports all-around, special physical training, cadets.

ORCID and contributionship:

Vladislav S. Otkydach: 0000-0002-3859-0128 ^{A,B,F}

Oleg M. Olkhovyi: 0000-0002-5223-5229 ^{B,E}

Mukola V. Korchagin: 0000-0001-6788-1840 ^{A,B,C,D,F}

Stanislav O. Yuriev: 0000-0002-9498-4316 ^{B,D,E}

Oleg O. Abramenko: 0000-0003-3479-7479 ^{B,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Mukola V. Korchagin

Military Institute of Armored Forces of National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute”,
Department of Physical Education, Special Physical Training and Sport
192, Poltavskyi Shliakh St, Kharkiv 61000, Ukraine
tel: +380979438492, e-mail: fomakolya75@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування